

Aus der Klinik für Chirurgie  
am Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss eines ERAS-Protokolls auf die Ergebnisqualität  
bei Patient\*innen nach elektiven Leberresektionen**

**Influence of an ERAS protocol on the outcome  
in patients undergoing elective liver resection**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paul Martin Dahlke  
aus Berlin

Datum der Promotion: 23.03.2024

### Vorwort

Teile der hier vorgelegten Studie wurden unter folgendem Titel von Hepatobiliary Surgery and Nutrition publiziert:

Schmelzle M, Krenzien F, **Dahlke P**, Krombholz A, Nevermann N, Feldbrügge L, Winter A, Schöning W, Benzing C, Pratschke J, Neudecker J. Validation of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society recommendations for liver surgery: a prospective, observational study. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022. doi: 10.21037/hbsn-21-294.

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	IX
1. Einleitung	10
1.1. Perioperative Konzepte und Maßnahmen zur Verringerung der Komplikationsraten bei Leberresektionen	10
1.2. Komplikationen	12
1.3. Chirurgische und technische Maßnahmen zur Minimierung der Komplikationsraten bei Leberresektionen	14
1.3.1. Resektionsausmaß	15
1.4. ERAS	16
1.4.1. Pathophysiologischer Hintergrund von ERAS	16
1.4.2. Klinische Aspekte von ERAS	16
1.4.2.1. Prästationäre Phase	16
1.4.2.2. Präoperative Phase	17
1.4.2.3. Intraoperative Phase	18
1.4.2.4. Postoperative Phase	19
1.4.3. ERAS in der Leberchirurgie	20
2. Fragestellung	22
3. Methoden	23
3.1. Ethik-Anträge und Ethik-Voten	23
3.1.1. Votum der Ethikkommission zum Einschluss der Non-ERAS-Kohorte	23
3.1.2. Votum der Ethikkommission zum Einschluss der ERAS-Kohorte	23
3.2. Studiendesign und Studienumgebung	24
3.2.1. Einschlusskriterien	24
3.2.2. Ausschlusskriterien	24
3.3. ERAS-Protokoll	25
3.4. Datenerhebung und Adhärenzberechnung	27
3.4.1. Prästationäre Daten	27
3.4.2. Präoperative Daten	27
3.4.3. Intraoperative Daten	28
3.4.4. Postoperative Daten	28
3.4.5. Komplikationen	29
3.4.6. Adhärenz am ERAS-Protokoll	32
3.5. Statistische Analyse	33
3.5.1. Propensity Score Matching	33
3.5.2. Durchgeführte Auswertungen	35

## Inhaltsverzeichnis

3.5.2.1. Non-ERAS vs. ERAS bei allen Leberresektionen	35
3.5.2.2. Non-ERAS vs. ERAS bei minimalinvasiven und konventionellen Leberresektionen	35
3.5.2.3. Non-ERAS vs. ERAS bei Leberresektionen mit alleinigen allgemeinen Komplikationen	35
3.5.2.4. Korrelation zwischen der Adhärenz am ERAS-Protokoll und den Komplikationsraten	36
3.5.2.5. Periduralkatheter bei konventionellen Leberresektionen	36
3.5.3. Statistische Tests	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Studienpopulation	38
4.2. Auswertung aller elektiven Leberresektionen	42
4.3. Auswertung der minimalinvasiven Leberresektionen	45
4.4. Auswertung der konventionellen Leberresektionen	48
4.5. Auswertung der Leberresektionen ohne lokale Komplikationen	51
4.6. Auswertung der Leberresektionen der ERAS-Gruppe nach Adhärenz	54
4.7. Periduralkatheter bei konventionellen Eingriffen	57
5. Diskussion	58
5.1. Komplikationsraten	59
5.1.1. Einfluss von ERAS auf die Ergebnisqualität nach elektiven Leberresektionen	62
5.1.2. Einfluss von ERAS auf die Ergebnisqualität nach elektiven minimalinvasiven Leberresektionen	64
5.1.3. Einfluss von ERAS auf die Ergebnisqualität nach elektiven konventionellen Leberresektionen	66
5.1.4. Einfluss von ERAS auf das alleinige Auftreten von allgemeinen Komplikationen nach elektiven Leberresektionen	68
5.1.5. Zusammenhang zwischen der Adhärenz der Patient*innen am ERAS-Protokoll und der Ergebnisqualität nach elektiven Leberresektionen	70
5.2. Adhärenzentwicklung durch die strukturierte Implementierung eines ERAS-Protokolls	72
5.3. Kritikpunkte am ERAS-Protokoll der EIAS-Datenbank	76
5.3.1. ERAS-Maßnahmen mit „Alles oder Nichts“-Prinzip	77
5.4. Stärken, Limitationen und Ausblick	80
5.5. Fazit	84
Literaturverzeichnis	85
Anhang	96
Anhang A: Patient*innen-Tagebuch	96
Anhang B: STROBE-Statement	97
Eidesstattliche Versicherung	X
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	XI
Lebenslauf	XII
Publikationsliste	XIV
Danksagung	XV
Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	XVI

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ANV</b>	akutes Nierenversagen
<b>CD</b>	Clavien-Dindo
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	Zentimeter Wassersäule
<b>DK</b>	Dauerkatheter (transurethral)
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>ERAS</b>	Enhanced Recovery After Surgery ( <i>dt. raschere Erholung nach Operationen</i> )
<b>engl.</b>	englisch
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>LMWH</b>	low molecular weight heparin ( <i>dt. niedermolekulares Heparin</i> )
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>NaCl</b>	Natrium-Chlorid
<b>nRCT</b>	non-randomized controlled trail ( <i>dt. nicht-randomisierte kontrollierte Beobachtungsstudie</i> )
<b>NRS 2002</b>	Nutritional Risk Screening <sup>12</sup>
<b>OP</b>	Operation
<b>PDK</b>	Periduralkatheter
<b>PODX</b>	postoperativer Tag X
<b>PONV</b>	postoperative nausea and vomiting ( <i>dt. postoperative Übelkeit und Erbrechen</i> )
<b>PSM</b>	Propensity Score Matching
<b>RCT</b>	randomized controlled trail ( <i>dt. randomisierte kontrollierte Studie</i> )
<b>s.o.</b>	siehe oben
<b>sog.</b>	sogenannt, sogenannte, sogenanntes
<b>SIRS</b>	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment ( <i>dt. Sequentielle Bewertung des Organversagens</i> )
<b>SMD</b>	standardized mean difference ( <i>dt. standardisierte Mittelwertsdifferenz</i> )
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>vs.</b>	versus
<b>ZVD</b>	zentralvenöser Druck

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Segmenteinteilung der Leber nach der „Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resection“.	14
<b>Abbildung 2:</b>	Beispiele für Arten der Leberresektion.	15
<b>Abbildung 3:</b>	ERAS-Items der Leberchirurgie.	20
<b>Abbildung 4:</b>	R-Algorithmen zur Erstellung der Propensity Score Matches.	34
<b>Abbildung 5:</b>	Komplikationsraten nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.	43
<b>Abbildung 6:</b>	Komplikationsraten nach dem Propensity Score Match nach Genese.	43
<b>Abbildung 7:</b>	Adhärenz nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.	44
<b>Abbildung 8:</b>	Komplikationsraten minimalinvasiver Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.	46
<b>Abbildung 9:</b>	Komplikationsraten minimalinvasiver Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Genese.	46
<b>Abbildung 10:</b>	Adhärenz minimalinvasiver Leberresektionen nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.	47
<b>Abbildung 11:</b>	Komplikationsraten konventioneller Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.	49
<b>Abbildung 12:</b>	Komplikationsraten konventioneller Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Genese.	49
<b>Abbildung 13:</b>	Adhärenz konventioneller Leberresektionen nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.	50
<b>Abbildung 14:</b>	Komplikationsraten bei Leberresektionen ohne lokale Komplikationen nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.	52
<b>Abbildung 15:</b>	Adhärenz bei Leberresektionen ohne lokale Komplikationen nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.	53
<b>Abbildung 16:</b>	Komplikationsraten bei hoher vs. niedriger Adhärenz am ERAS-Protokoll nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.	55
<b>Abbildung 17:</b>	Komplikationsraten bei hoher vs. niedriger Adhärenz am ERAS-Protokoll nach dem Propensity Score Match nach Genese.	55
<b>Abbildung 18:</b>	Adhärenz bei hoher vs. niedriger Adhärenz am ERAS-Protokoll nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.	56
<b>Abbildung 19:</b>	Prävalenz von akutem Nierenversagen bei konventionellen Leberresektionen in Abhängigkeit von der Verwendung eines Periduralkatheters.	57
<b>Abbildung A1:</b>	Anhang A: Patient*innen-Tagebuch für Operationen an der Leber.	96

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Klassifikation von Komplikationen nach Clavien-Dindo.	13
<b>Tabelle 2:</b> ERAS-Protokoll mit den Maßnahmen und deren Bedingungen zur Erfüllung der Adhärenz.	25
<b>Tabelle 3:</b> Lokale (chirurgische) Komplikationen.	30
<b>Tabelle 4:</b> Allgemeine Komplikationen.	31
<b>Tabelle 5:</b> Klinische und soziodemografische Daten der Gesamtkohorte.	38
<b>Tabelle 6:</b> Komplikationsraten und perioperative Adhärenz der Gesamtkohorte.	40
<b>Tabelle 7:</b> Präoperative Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match.	42
<b>Tabelle 8:</b> Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der minimalinvasiven Leberresektionen.	45
<b>Tabelle 9:</b> Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der konventionellen Leberresektionen.	48
<b>Tabelle 10:</b> Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der Leberresektionen ohne lokale Komplikationen.	51
<b>Tabelle 11:</b> Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der ERAS-Gruppe nach Adhärenz.	54
<b>Tabelle 12:</b> Komplikationsraten in der hier vorgelegten Studie.	60
<b>Tabelle 13:</b> Komplikationsraten in den aktuellen Meta-Analysen.	60
<b>Tabelle 14:</b> Komplikationsraten in vergleichbaren Studien.	61
<b>Tabelle 15:</b> Adhärenzraten in der hier vorgelegten Studie.	72
<b>Tabelle 16:</b> Adhärenzraten der Meta-Analysen und der vergleichbaren Studien.	72
<b>Tabelle A1:</b> Anhang B: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement	97

### Zusammenfassung

**Einleitung und Fragestellung:** Die Leberresektion ist das zentrale Element der kurativen Therapie vieler hepatischer Erkrankungen. Trotz der Verbesserung von Operationstechniken gehen Leberresektionen im Vergleich zu anderen viszeralchirurgischen Entitäten mit einer hohen perioperativen Morbidität einher. Insbesondere allgemeine (nicht-chirurgische) Komplikationen treten weiterhin häufig auf. Mittels der Implementierung von Enhanced Recovery After Surgery- (ERAS-)Protokollen soll durch Anwendung multimodaler, evidenzbasierter Maßnahmen gerade die postoperative (allgemeine) Morbidität bei chirurgischen Eingriffen gesenkt werden. Der Einfluss der aktuellen ERAS-Leitlinie bei elektiven Leberresektionen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf die perioperative Ergebnisqualität sollte in dieser Studie untersucht werden.

**Methoden:** Im Zeitraum von Juli 2018 bis März 2020 wurden 232 Patient\*innen mit einer elektiven Leberresektion eingeschlossen. Zunächst wurden 51 Patient\*innen nach damaligem Klinikstandard der chirurgischen Klinik versorgt (Non-ERAS-Kohorte), während anschließend 181 Patient\*innen nach Implementierung des offiziellen ERAS-Protokolls der ERAS®-Gesellschaft therapiert wurden (ERAS-Kohorte). Prospektiv wurden prästationäre sowie prä-, intra- und postoperative Daten ebenso wie auftretende Komplikationen dokumentiert. Zur Vergleichbarkeit der beiden Kohorten wurden Propensity Score Matchings durchgeführt, bevor die Komplikationsraten evaluiert wurden.

**Ergebnisse:** Die Implementierung des ERAS-Protokolls führte zu einer signifikanten Senkung der Gesamtkomplikationsrate nach minimalinvasiven Leberresektionen. Auch die Rate alleiniger auftretender allgemeiner (nicht-chirurgischer) Komplikationen konnte durch die Einführung des ERAS-Protokolls signifikant gesenkt werden. Die Evaluation der Adhärenz der ERAS-Kohorte am ERAS-Protokoll zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hohen Adhärenz und einer niedrigen Morbidität auf. In der Gesamtkohorte sowie bei den konventionell operierten Patient\*innen zeigten sich ebenfalls geringere Morbiditätsraten nach Einführung des ERAS-Protokolls, wobei die Senkungen nicht das Signifikanzniveau erreichten. Die forcierte Umsetzung eines ERAS-Protokolls gemäß der ERAS-Leitlinie erhöhte zudem die Adhärenz am ERAS-Konzept.

**Schlussfolgerung:** Diese prospektive Studie zeigt, dass die strukturierte Implementierung eines ERAS-Protokolls bei elektiven leberresezierenden Eingriffen durchgeführt werden kann. Dabei gehen elektive minimalinvasive Leberresektionen nach dem ERAS-Protokoll sowie Leberresektionen bei Patient\*innen mit hoher Adhärenz am ERAS-Protokoll mit einer Reduktion der Komplikationsraten einher. Die ERAS-Maßnahmen sollten jedoch kontinuierlich evaluiert werden, um eine evidenzbasierte Versorgung der individuellen Patient\*innen sicherzustellen.



### Abstract

**Introduction and objective:** Liver resection is the key element of curative therapy for many hepatic diseases. Despite improvements in surgical techniques, liver resections are still associated with high perioperative morbidity compared with other visceral surgical entities. In particular, general (medical) complications continue to occur frequently. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols were introduced to reduce perioperative (general) morbidity in surgical procedures by combining a series of multimodal, evidence-based measures. The goal of this study was to investigate the impact of the implementation of the official ERAS-Guideline in elective liver resections at Charité - Universitätsmedizin Berlin on perioperative morbidity.

**Methods:** Between July 2018 and March 2020, 232 patients undergoing elective liver resection were included. Initially, 51 patients were treated according to the hospital standard of the surgical clinic at that time (Non-ERAS cohort), while 181 patients were subsequently treated according to the implementation of the official ERAS protocol of the ERAS<sup>®</sup> Society (ERAS cohort). Preadmission, pre-, intra- and postoperative data as well as complications were prospectively documented. For comparability of the two cohorts, propensity score matching was performed before evaluating complication rates.

**Results:** Implementation of the ERAS protocol resulted in a significant reduction in complications after minimally invasive liver resections. The rate of sole general (non-surgical) complications was also significantly reduced by implementation of the ERAS protocol. When examining the effect of adherence of the ERAS cohort to the ERAS protocol, a significant association was observed between high adherence and low complication rates. The overall cohort as well as conventionally operated patients also showed lower morbidity rates after implementation of the ERAS protocol, however not reaching significance. The forced implementation of an ERAS protocol also significantly increased adherence to the comprehensive ERAS concept.

**Conclusion:** This prospective study demonstrates that structured implementation of an ERAS protocol in elective liver resection procedures is safe and may be associated with a reduction in complication rates for certain patient groups as well as for patients with high adherence to the ERAS protocol. However, ERAS measures should be continuously evaluated to ensure evidence-based care for individual patients.

# 1. Einleitung

## 1.1. Perioperative Konzepte und Maßnahmen zur Verringerung der Komplikationsraten bei Leberresektionen

Die Leberresektion stellt für viele primäre und sekundäre hepatische Erkrankungen die einzige kurative Therapie dar. Die kontinuierliche Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken bei Leberresektionen trägt zu einer Reduktion des Operationstraumas bei. Trotzdem sind Operationen an der Leber meist komplexe Eingriffe und gehen mit einer hohen Belastung für die Patient\*innen einher. Die daraus resultierende Stressantwort des Körpers führt nach Eingriffen an der Leber je nach Komplexität zu einer Komplikationsrate von bis zu 60 % und ist damit deutlich höher als die durchschnittliche Morbidität bei elektiven viszeralchirurgischen Eingriffen mit 16,8 %.<sup>5,7,16-18</sup> Insbesondere allgemeine Komplikationen, wie beispielsweise pulmonale, kardiale und renale Komplikationen, bleiben auch nach laparoskopischen Eingriffen an der Leber mit bis zu 30 % hoch.<sup>19</sup> Darüber hinaus ist die Mortalität mit 4 – 7 % höher als die durchschnittliche Sterblichkeitsrate nach allgemeinen viszeralchirurgischen Eingriffen mit 0,5 %.<sup>10,16-18</sup>

Enhanced Recovery After Surgery-(ERAS-)Konzepte (früher „Fast-Track“) haben zum Ziel, durch eine Reihe multimodaler, evidenzbasierter Items die Stressantwort des Körpers abzumildern und damit die perioperative Morbidität und Mortalität zu senken. Diese ERAS-Items reichen von einer präoperativen Aufklärung und Motivation der Patient\*innen über stressreduzierende Anästhesie- und Analgesieverfahren bis hin zu frühzeitiger enteraler Ernährung und forcierter Mobilisation und führen insbesondere zu einer Reduktion allgemeiner Komplikationen. Die klinische Umsetzung des ERAS-Konzepts erfolgt in Form eines ERAS-Protokolls. In diesem ERAS-Protokoll finden sich die allgemeinen ERAS-Items der Leitlinien als ERAS-Maßnahmen wieder, welche konkrete perioperative Handlungen umfassen und somit messbar sind. So kann ein einzelnes ERAS-Item (z.B. „Frühmobilisation“) in mehreren ERAS-Maßnahmen (z.B. „Mobilisation am OP-Abend“, „Mobilisation am ersten postoperativen Tag“, „Mobilisation am zweiten postoperativen Tag“ und „Mobilisation am dritten postoperativen Tag“) umgesetzt werden (vgl. Tabelle 2).

ERAS-Protokolle wurden erstmals in der Viszeralchirurgie bei kolorektalen Eingriffen Ende der 1990er Jahre evaluiert. 2016 erschien die erste offizielle ERAS-Leitlinie der ERAS®-Gesellschaft für Eingriffe an der Leber mit insgesamt 23 perioperativen ERAS-Items. Essenziell für die Umsetzung einer ERAS-Leitlinie im Rahmen eines angewandten ERAS-Protokolls ist die Etablierung eines multidisziplinären ERAS-Teams bestehend aus Chirurgie, Anästhesie, Krankenpflege, spezialisierten ERAS-Krankenpfleger\*innen (ERAS-Nurses) und Physiotherapie, welches das übergeordnete Ziel

verfolgt, die vorgeschriebenen ERAS-Maßnahmen zeitgerecht und vollumfänglich durchzuführen. Durch die synergistische Wirkung aller Einzelmaßnahmen konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, die allgemeine Komplikationsrate nach chirurgischen Eingriffen zu reduzieren.<sup>3,4,8,9</sup> Dabei spielen die genaue Dokumentation des perioperativen Verlaufs in einer prospektiven Datenbank sowie die regelmäßige Auswertung dieser Datenbank zur Verbesserung der Adhärenz an den einzelnen ERAS-Maßnahmen eine entscheidende Rolle. Nimmt die Adhärenz der Patient\*innen am angewendeten ERAS-Protokoll ab, können so rechtzeitig Gegenmaßnahmen ergriffen werden, um wieder eine Zunahme der Adhärenz zu erreichen. Durch die zeitnahe Steigerung der Adhärenz ist es möglich, die Komplikationsraten zu senken.<sup>20</sup> Hierfür stellt die ERAS<sup>®</sup>-Gesellschaft das ERAS<sup>®</sup> Interactive Audit System als Datenbank (EIAS-Datenbank) zur Verfügung, welche auch für diese Studie verwendet wurde.

Nachdem die Vorteile und Erfolge von ERAS-Protokollen anfänglich in der Kolorektalchirurgie beschrieben wurden<sup>21,22</sup>, konnte in vielen anderen Entitäten, wie auch der Leberchirurgie gezeigt werden, dass die Einführung von ERAS-Protokollen zu einer Senkung der Komplikationsraten auf unter 30 % führt.<sup>5</sup> Jedoch variieren die beschriebenen Komplikationsraten und insbesondere die angewendeten ERAS-Maßnahmen der ERAS-Protokolle zwischen den verschiedenen Studien. So beinhalteten einige ERAS-Studien nur sieben ERAS-Maßnahmen, während andere 17 ERAS-Maßnahmen enthielten.<sup>5</sup> Auch die Adhärenz an diesen ERAS-Maßnahmen wurde sehr unterschiedlich gemessen. Lediglich eine bisher publizierte Studie verwendete die EIAS-Datenbank der ERAS<sup>®</sup>-Gesellschaft und hat alle durch die Gesellschaft vorgegebenen ERAS-Maßnahmen in der Leberchirurgie umgesetzt. Dabei beobachteten Pickens et. al eine signifikante Senkung der postoperativen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie eine signifikante Senkung der Behandlungskosten nach der Implementierung des ERAS-Protokolls. Eine detaillierte Beschreibung der Komplikationsraten sowie der Adhärenzentwicklung bei leberchirurgischen Eingriffen blieb jedoch aus.<sup>10</sup>

Die hier vorgelegte Studie beschreibt die Auswirkung der Umsetzung der offiziellen ERAS-Leitlinie bei elektiven konventionellen und minimalinvasiven Leberresektionen unter Verwendung der EIAS-Datenbank an der Klinik für Chirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

### 1.2. Komplikationen

Eine Komplikation im chirurgischen Sinne ist die unerwünschte Folge eines ärztlichen Eingriffs.<sup>23</sup> Die Definition der „unerwünschten Folge“ obliegt jedoch zumeist der behandelnden Einrichtung, sodass es erschwert sein kann, eine Vergleichbarkeit zu etablieren.

Durch Klassifikationen von Komplikationen wird versucht, diese einzuordnen und vergleichbarer zu machen. Es bietet sich daher die Einteilung der Komplikationen in lokale Komplikationen mit chirurgischem Ursprung und allgemeine Komplikationen mit nicht-chirurgischem Ursprung an. Lokale Komplikationen in der Leberchirurgie umfassen beispielsweise Gallenleckagen oder Nachblutungen an Resektionsstellen und sind eher von der spezifischen Operation, den Fertigkeiten der jeweils Operierenden sowie den chirurgischen Techniken abhängig.

Demgegenüber sind allgemeine Komplikationen wie Pneumonien oder Thromboembolien nicht durch die Optimierung des Eingriffs selbst zu verhindern, sondern hängen vornehmlich von der perioperativen Versorgung der Patient\*innen ab. Das Verhindern dieser allgemeinen Komplikationen stellt somit das primäre Ziel des ERAS-Konzepts dar.

Jedoch bleibt anzumerken, dass es für die Einteilung der Komplikationen nach Genese in lokale und allgemeine Komplikationen keine einheitlichen Definitionen gibt. Aus diesem Grund ist die Zugehörigkeit der jeweiligen Komplikation zu der Gruppe der lokalen beziehungsweise der Gruppe der allgemeinen Komplikationen in dieser Studie in *Tabelle 3* respektive *Tabelle 4* dargestellt.

Ergänzend dazu bietet sich die weitverbreitete Klassifikation von Komplikationen nach Clavien und Dindo an. Die sieben Grade dieser Klassifikation orientieren sich dabei vor allem am maximalen Ausmaß der Therapie beziehungsweise an der Schwere der Komplikation (vgl. *Tabelle 1*).<sup>24</sup> Ein Aufschluss über Ursache und Kausalität ergibt sich über die Clavien-Dindo-Klassifikation jedoch nicht.

**Tabelle 1: Klassifikation von Komplikationen nach Clavien-Dindo.**

<b>Grad</b>	<b>Definition</b>
<b>Grad I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne dass eine pharmakologische Behandlung oder chirurgische, endoskopische oder radiologische Eingriffe erforderlich sind. Erlaubte Therapieformen sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte sowie Physiotherapie. Zu diesem Grad gehören auch Wundinfektionen, die am Krankenbett eröffnet wurden.
<b>Grad II</b>	Komplikation, die eine pharmakologische Behandlung mit anderen als den für Komplikationen des Grades I zugelassenen Medikamenten erfordert. Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung sind ebenfalls eingeschlossen.
<b>Grad III</b>	Komplikation, die einen chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriff erfordert ...
Grad IIIa	... in Lokalanästhesie.
Grad IIIb	... in Allgemeinanästhesie.
<b>Grad IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikation (einschließlich ZNS-Komplikationen <sup>a</sup> ), die ein intensivmedizinisches Management erfordert ...
Grad IVa	... mit Funktionsstörung eines einzelnen Organs (einschließlich Dialyse).
Grad IVb	... mit Multiorgandysfunktion.
<b>Grad V</b>	Tod des*der Patient*in.

<sup>a</sup> Hirnblutung, ischämischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, jedoch keine transitorisch ischämischen Attacken.  
Übersetzt nach Dindo et al.<sup>24</sup>

### 1.3. Chirurgische und technische Maßnahmen zur Minimierung der Komplikationsraten bei Leberresektionen

Die Anfänge der Leberchirurgie liegen am Ende des 19. Jahrhunderts mit der ersten erfolgreichen Leberresektion durch Carl J.A. Langenbuch in Berlin. Diese wie auch folgende Leberresektionen waren geprägt durch schwere Komplikationen, insbesondere Blutungen und Gallenleckagen.<sup>25,26</sup> Erst durch die von Jacob H. Pringle beschriebene Technik, die portale Trias abzuklemmen (*Pringle-Manöver*), konnten starke intraoperative Blutungen fortan gering gehalten werden.<sup>27</sup> Postoperative Blutungen stellten jedoch weiterhin eine häufige Komplikation dar, sodass Leberresektionen bis in die 1950er Jahre selten blieben.

Mit den Erkenntnissen von Claude Couinaud 1954 über die funktionelle Aufteilung der Leber und ihrer Gefäße bis auf Segmentebene war es fortan möglich, gezielt Lebergefäße und Gallengänge zu legieren und somit auch postoperative Blutungen und Gallenleckagen zu minimieren sowie, zumindest theoretisch, einzelne Segmente zu resezierieren.<sup>29</sup> Darauf basierend wurde 2000 die „*Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resection*“ beschlossen. Seitdem unterteilt man den rechten Leberlappen in einen rechts-anterioren Sektor (Segmente 5 und 8) und einen rechts-posterioren Sektor (Segmente 6 und 7), während der linke Leberlappen in einen links-medialen Sektor (Segmente 4a und 4b) und einen links-lateralen Sektor (Segmente 2 und 3) unterteilt wird (*vgl. Abbildung 1*).

Der Lobus caudatus (Segment 1) ist weder dem rechten noch dem linken Lappen eindeutig zuzuordnen, sondern wird als eigenständiger Lappen definiert.<sup>30</sup>

Das Wissen über die funktionelle Anatomie nach Couinaud führte jedoch erst in den 1980er Jahren zur

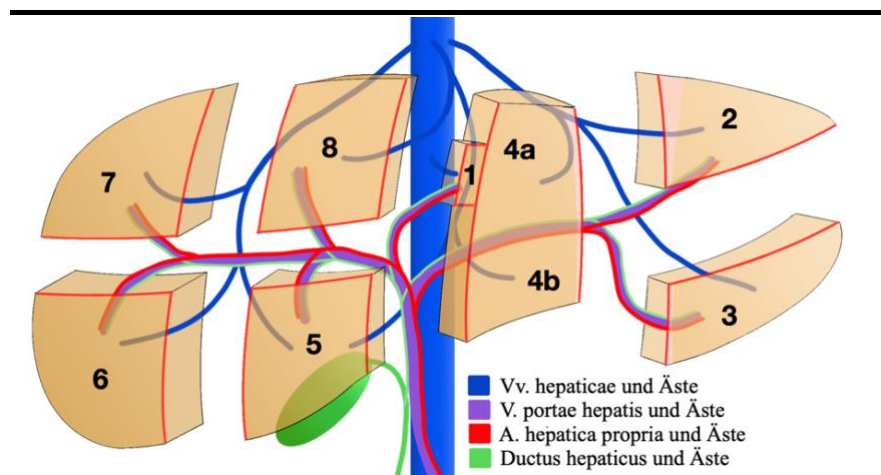
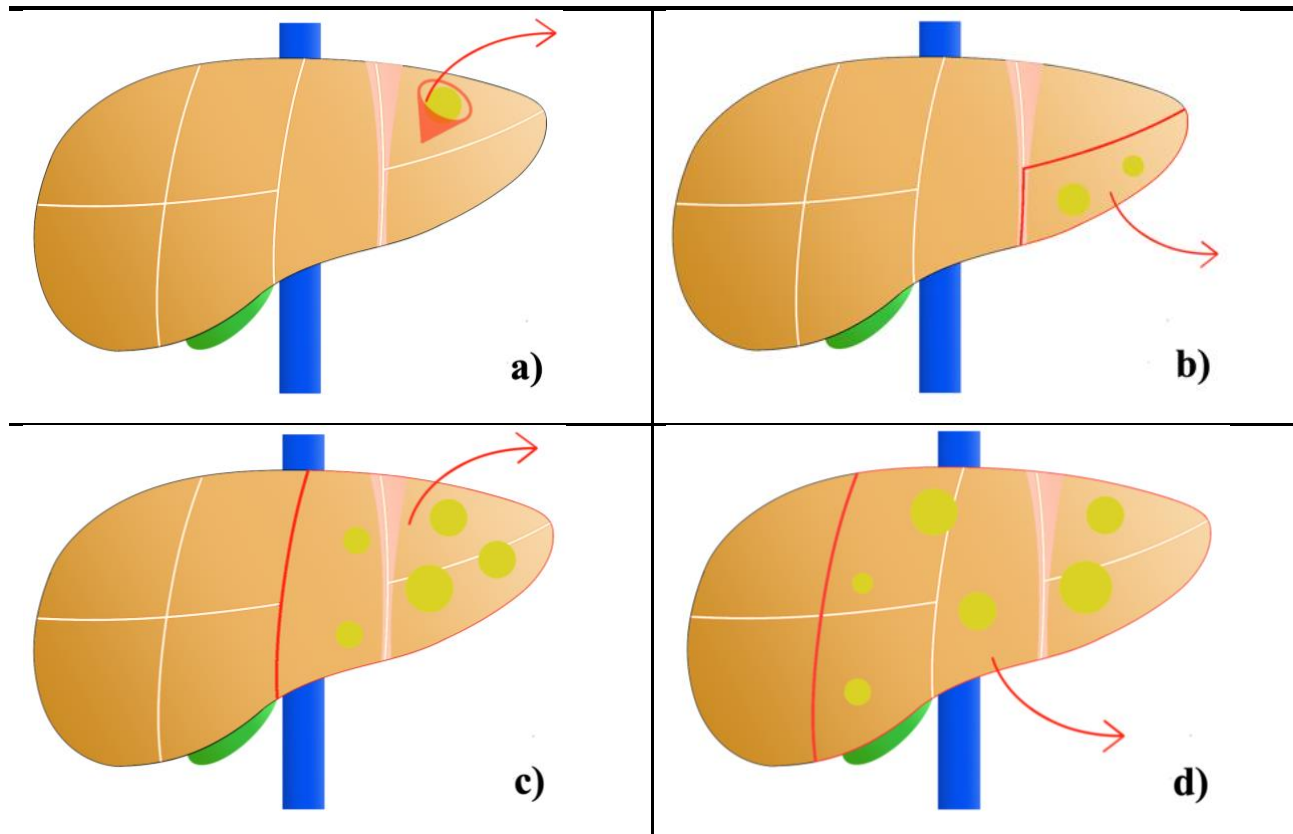


Abb. 1: Segmenteinteilung der Leber nach der „Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resection“.<sup>28</sup> Eigene Darstellung.

Etablierung von anatomischen Segmentresektionen. Grund dafür war die Einführung des Ultraschalls in den klinischen Alltag. Dadurch konnten nun schon kleine Tumoren diagnostiziert werden, für deren operative Therapie Segmentresektionen ausreichend waren.<sup>31</sup> Die Verwendung von intraoperativem Ultraschall machte es möglich, an die individuellen anatomischen Gegebenheiten angepasste Resektionen durchzuführen und somit möglichst gewebeerhaltend und blutungsarm zu operieren.<sup>32</sup>

Heutzutage durchgeführte Leberresektionen reichen von Keilresektionen (atypische Resektion) über anatomische Segmentresektionen und Hemihepatektomien bis hin zu Trisektorektomien (typische bzw. anatomische Resektionen entsprechend den funktionellen Segmenten; vgl. Abbildung 2)



**Abb. 2:** Beispiele für Arten der Leberresektion.

Keilresektion aus Segment 2 (a), Segment-3-Resektion (b), Hemihepatektomie links (c), Trisektorektomie links/erweiterte Hemihepatektomie links (d). Tumoren in Gelb. Segment 1 bei Ansicht von ventral nicht mit abgebildet.

Eigene Darstellung.

### 1.3.1. Resektionsausmaß

In der hier vorgelegten Studie wird bei einer Resektion von weniger als drei Segmenten von einer Minor-Resektion und bei einer Resektion von drei oder mehr Segmenten von einer Major-Resektion gesprochen. Dies ist seit Henri Bismuths „Surgery of hepatic tumors“ von 1993 als Einteilung anerkannt.<sup>33</sup> Bei den Major-Resektionen wurde zudem noch unterschieden, ob Teile der Gallengänge reseziert und somit eine biliodigestive Anastomose angelegt wurde oder nicht. Major-Resektionen sind komplexer und gehen deshalb mit einer höheren Morbidität als Minor-Resektionen einher.<sup>34</sup>

### 1.4. ERAS

#### 1.4.1. Pathophysiologischer Hintergrund von ERAS

Bei jedem chirurgischen Eingriff kommt es zu einer stärker oder schwächer ausgeprägten chirurgischen Stressantwort, welche in einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, Entzündungsreaktion und endokrinen Reaktion mit konsekutiven Dyshomöostasen des Insulin-, Glukose- und Proteinmetabolismus mündet.<sup>35,36</sup> Durch eine herabgesetzte Insulinsensitivität und eine gesteigerte Glukoneogenese entsteht eine postoperative Hyperglykämie, welche wiederum intrazellulär bei insulinunabhängiger Glukoseaufnahme zu Glykosylierungen und Glykolyse führt. Sich dabei bildende Superoxid-Radikale führen schließlich zur Apoptose, insbesondere von Erythrozyten und von Zellen des zentralen Nervensystem mit der Folge von potenzieller Sauerstoffminderversorgung sowie einem gesteigerten Risiko postoperativer kognitiver Komplikationen.<sup>36,37</sup> Um Substrate für die stressbedingt gesteigerte Glukoneogenese und die Wundheilung bereitzustellen, kippt der Proteinmetabolismus in den Skelettmuskelzellen auf die Seite des Katabolismus. Gepaart mit einer postoperativen Immobilisierung kommt es so zur Abnahme der Muskelmasse, einer Muskelatrophie. Diese Muskelatrophie führt zu Folgekomplikationen, insbesondere zu allgemeinen Komplikationen wie Pneumonien (verminderte Hustleistung), thromboembolischen Komplikationen oder Sturzereignissen und damit zu einer Beeinträchtigung der Rehabilitation.<sup>38,39</sup>

#### 1.4.2. Klinische Aspekte von ERAS

Die Bestandteile eines ERAS-Konzepts (im Folgenden dick gedruckt) zielen darauf ab, die pathophysiologischen Metabolismusreaktionen im Zusammenhang mit chirurgischen Interventionen zu verringern, um so Komplikationen, insbesondere allgemeine Komplikationen, zu verhindern. Die Interventionszeitpunkte werden in vier perioperative Phasen unterteilt.

##### 1.4.2.1. Prästationäre Phase

Die prästationäre Phase beginnt mit dem ersten Termin der Patient\*innen in der Ambulanz und endet mit dem Beginn des stationären Aufenthaltes für den elektiven Eingriff.

Zentrales Element eines jeden ERAS-Protokolls ist die prästationäre, meist schon in der Ambulanz stattfindende, **Aufklärung** über das ERAS-Protokoll. Speziell geschulte ERAS-Nurses sowie alle Mitglieder des ERAS-Teams klären die Patient\*innen über die Vorgänge und ERAS-Maßnahmen frühzeitig auf und binden sie somit in den perioperativen Verlauf mit ein. Entscheidend ist hierbei, den Patient\*innen ihre zentrale und aktive Rolle bei der Umsetzung des ERAS-Protokolls zu



verdeutlichen und sie zu motivieren. Dies kann die Adhärenz am ERAS-Protokoll steigern und zu kürzeren Krankenhausaufenthalten führen.<sup>40</sup>

Neben der Aufklärung führen die ERAS-Nurses präoperative Screenings durch, um Ernährungsdefizite, eventuelle Vorerkrankungen sowie Anämien frühzeitig zu erkennen und nötige Behandlungen zu organisieren.

Mangelernährung und Sarkopenie sind als Risikofaktoren für postoperative Morbidität identifiziert, sodass in diesen Fällen eine **präoperative enterale Ernährung** empfohlen wird.<sup>41</sup>

Präoperative Anämien sind ebenfalls mit erhöhter Mortalität assoziiert.<sup>42</sup> Im Kontext eines multimodalen **Patient Blood Managements** (*präoperative Anämiebehandlung, Minimierung intraoperativen Blutverlustes, rationaler Einsatz von Blutkonserven*) sollen anämiebedingte Komplikationen minimiert werden.<sup>43</sup>

Sowohl ein **Rauchstopp** als auch **Alkoholabstinenz** vor der Operation werden empfohlen, um die Rate an Komplikationen zu verringern.<sup>44</sup> Ein Rauchstopp mindestens vier Wochen vor der Operation trägt zur signifikanten Reduktion von Komplikationen, insbesondere von pulmonalen Komplikationen und Wundheilungsstörungen, bei.<sup>45</sup> Ebenso kann eine Alkoholabstinenz von ebenfalls mindestens vier Wochen zu einer Senkung von Komplikationen führen, wobei die Abmilderung der chirurgischen Stressantwort hier eine entscheidende Rolle zu spielen scheint.<sup>46</sup>

Ein weiteres wichtiges Element der prästationären Phase ist die individualisierte **Prähabilitation**, bestehend aus der Verbesserung des physischen und des psychologischen Zustandes des\*der Patient\*in. So konnte gezeigt werden, dass die präoperative Verbesserung der kardiopulmonalen Fitness sowie der Leistung der Atemmuskulatur in direktem Zusammenhang mit der postoperativen Rehabilitation steht.<sup>47,48</sup> **Präoperative kognitive Verhaltenstherapie** trägt zudem durch eine verbesserte Schmerzbewältigung zu einer schnelleren Mobilisierung bei.<sup>49</sup>

### 1.4.2.2. Präoperative Phase

Mit der stationären Aufnahme beginnt die präoperative Phase, welche wiederum mit der Einleitung der Anästhesie endet.

Während zunächst davon ausgegangen wurde, dass eine ausgedehnte präoperative Nüchternheit dem Risiko einer Aspirationspneumonie entgegenwirken könnte, wird heutzutage die Gabe von klarer Flüssigkeit bis zwei Stunden vor der Operation empfohlen.<sup>41</sup> **Präoperative kohlenhydratreiche Trinknahrung** (sog. **Carbloading**) schwächt die chirurgische Stressantwort und somit postoperative Abnahme der Insulinsensitivität ab.<sup>50</sup> Während Carbloading zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nach großen Abdominaleingriffen führt, wurden befürchtete Aspirationspneumonien hingegen nicht beschrieben.<sup>51</sup>

Da keine Vorteile mechanischer Darmpräparation gegenüber ausbleibender Präparation aufgezeigt werden konnten, sehen ERAS-Leitlinien **keine mechanische Darmpräparation** vor.<sup>52</sup>

Chirurgische Eingriffe erfüllen alle Kategorien der Virchow-Trias (*Endothelschädigung, Störung der Hämodynamik, Hyperkoagulabilität*) und sind damit eine der Hauptursachen für thromboembolische Ereignisse, welche wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen.<sup>53,54</sup>

Interventionen zur **Thromboseprophylaxe** umfassen nicht-pharmakologische (*Frühmobilisierung, intermittierende pneumatische Kompression*) und pharmakologische Maßnahmen, welche auf das individuelle Risikoprofil des\*der Patient\*in abgestimmt sein sollen.<sup>55</sup> Standardmäßig wird nach den aktuellen S3-Leitlinien bei chirurgischen Eingriffen an der Leber eine Thromboseprophylaxe pharmakologisch mit unfraktioniertem Heparin oder alternativ Fondaparinux empfohlen.<sup>56</sup>

**Präoperative Antibiotikagabe** wird einmalig, frühestens 60 Minuten vor Beginn der Operation zur nachgewiesenen Infektionsprophylaxe (sog. Single-Shot-Prophylaxe) empfohlen.<sup>57</sup>

### 1.4.2.3. Intraoperative Phase

Die intraoperative Phase beginnt mit der Einleitung der Anästhesie und endet mit deren Ausleitung.

**Minimalinvasive Eingriffsverfahren** können durch eine geringere Gewebeschädigung dazu beitragen, die chirurgische Stressantwort sowie postoperative Schmerzen zu minimieren.<sup>58,59</sup> Auch aufgrund eines geringeren Blutverlustes spricht sich die ERAS®-Gesellschaft in all ihren Leitlinien für die Bevorzugung minimalinvasiver Verfahren aus.<sup>59,60</sup>

Intraoperative Hypothermie (Körperkerntemperatur  $<36^{\circ}\text{C}$ ) kann zu postoperativen Komplikationen führen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verlängern.<sup>61</sup> Maßnahmen zur

**Hypothermieprophylaxe** wie das aktive perioperative Wärmen und kontinuierliche Temperaturkontrollen sowie Mindesttemperaturen im Operationssaal werden daher empfohlen.<sup>62</sup>

Sowohl exzessive als auch restriktive intraoperative intravenöse Flüssigkeitsgabe führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, sodass die Aufrechterhaltung eines **normovolämischen Status** im Sinne einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie in den ERAS-Leitlinien empfohlen wird.<sup>63,64</sup>

Dabei sollte auf balancierte kristalloide Flüssigkeiten zurückgegriffen werden, welche mit weniger Komplikationen einhergehen als physiologische Kochsalzlösung oder kolloidale Lösungen.<sup>65,66</sup> Die postoperative intravenöse Flüssigkeitsgabe sollte beendet werden, sobald eine orale Flüssigkeitsaufnahme möglich ist.<sup>64</sup>

Die weitverbreitete Nutzung von Opioiden in der **perioperativen Schmerztherapie** basiert auf der guten Kenntnis des Wirkmechanismus sowie ihrer guten Wirksamkeit und Steuerbarkeit. Wegen der unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere Atemdepression, herabgesetzte Darmmotilität und postoperative Übelkeit/Erbrechen, werden in ERAS-Leitlinien multimodale Strategien zur

Einsparung von Opioiden empfohlen.<sup>67,68</sup> Diese bestehen aus regionalen Anästhesieverfahren (periduraler Anästhesie, lokaler Infiltration, verschiedene Block-Verfahren), systemischen Nicht-Opioidanalgetika (nicht-steroidale Antirheumatika, Metamizol, Paracetamol, Ketamin, Magnesium, Gabapentinoide) und Opioidanalgetika als Notfallmedikation.<sup>68</sup>

**Nasogastrale Sonden** und **abdominelle Drainagen** wurden mit erhöhten Komplikationsraten assoziiert, weshalb von ihrer routinemäßigen Verwendung abgeraten wird.<sup>69</sup>

### 1.4.2.4. Postoperative Phase

Die postoperative Phase beginnt unmittelbar nach dem Ausleiten der Anästhesie und endet mit der Entlassung aus der stationären Behandlung beziehungsweise mit dem Tod, sofern dieser während des stationären Aufenthaltes eintritt.

Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV; engl. *postoperative nausea and vomiting*) sollten eine multimodale perioperative **PONV-Prophylaxe** erhalten.<sup>70</sup> Zudem kann auf volatile Anästhetika verzichtet und stattdessen auf totale intravenöse Anästhesieverfahren zurückgegriffen werden.<sup>70</sup>

Entgegen früherer Annahmen wird eine **frühzeitige enterale Ernährung** mit besseren postoperativen Ergebnissen assoziiert und daher heutzutage empfohlen.<sup>71</sup> Sollte eine postoperative enterale Ernährung den Nährstoffbedarf über einen längeren Zeitraum postoperativ nicht decken können, so wird eine frühzeitige parenterale Ernährung zur Unterstützung empfohlen.<sup>71</sup>

**Frühzeitige Mobilisierung** wird als eines der wichtigsten ERAS-Items angesehen und findet sich in allen ERAS-Leitlinien der ERAS®-Gesellschaft wieder.<sup>72</sup> Im Vergleich zur früher bevorzugten postoperativen Bettruhe wirkt die frühzeitige Mobilisierung der Muskelatrophie sowie der Entstehung von Thrombosen entgegen und wird mit deutlich geringeren Komplikationsraten assoziiert.<sup>73</sup> Zudem konnte gezeigt werden, dass die frühzeitige Mobilisierung bei einem Großteil der Patient\*innen nach gastrointestinalen Eingriffen umsetzbar ist.<sup>74</sup>

Die Einführung eines ERAS-Protokolls für sich resultiert nicht automatisch in einer Verbesserung der Adhärenz an ERAS-Leitlinien und konsekutiven Verbesserung der Ergebnisqualität nach chirurgischen Eingriffen. Insbesondere eine hohe Adhärenz am ERAS-Protokoll während der postoperativen Phase scheint ausschlaggebend für eine rasche Genesung der Patient\*innen zu sein. Daher sollte gerade in der postoperativen Phase auf eine bestmögliche Umsetzung der ERAS-Items Wert gelegt werden, um eine hohe Adhärenz zu erreichen. Aus diesem Grund sind regelmäßige **Audit-Treffen** mit dem gesamten interdisziplinären ERAS-Team zur **Evaluation** der Implementierung des ERAS-Protokolls vorgesehen. Durch das Führen und Auswerten einer **prospektiven Datenbank** und durch die **Rückmeldung** über aufgetretene Barrieren in der

Implementierung des ERAS-Protokolls kann so individuell und fortlaufend auf Abfälle der Adhärenz am ERAS-Protokoll reagiert werden.<sup>60</sup>

### 1.4.3. ERAS in der Leberchirurgie

Große Teile der zuvor genannten ERAS-Items sind auch in den Empfehlungen zu ERAS in der Leberchirurgie enthalten (vgl. *Abbildung 3*).<sup>57</sup> Eine Auflistung der ERAS-Maßnahmen, die aus den ERAS-Items resultieren finden sich in *Tabelle 2*. Neben den zuvor genannten ERAS-Items werden spezifische ERAS-Items für leberchirurgische Eingriffe postuliert. Inwieweit einzelne, allgemeine ERAS-Items für leberchirurgische Eingriffe als ERAS-Maßnahmen umsetzbar sind oder angepasst werden sollten, steht gegenwärtig in der Diskussion.<sup>75</sup> Im Folgenden werden beispielhaft die Verwendung eines Periduralkatheters und abdominaler Drainagen beschrieben.

Prästationär	Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufklärung über ERAS-Konzept (Patienteninformation und Motivation)</li> <li>- Rauchstopp</li> <li>- Alkoholabstinenz</li> <li>- Ernährungsstatus erheben</li> <li>- Präoperative Immunonutrition</li> <li>- Anämiediagnostik</li> <li>- Einstellung Diabetes</li> <li>- Prähabilitation (individualisiertes Trainingsprogramm „Fit for ERAS“)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbloading</li> <li>- Keine mechanische Darmvorbereitung</li> <li>- Restriktive sedative Prä-Medikation</li> <li>- Thromboseprophylaxe</li> <li>- Steroidgabe</li> <li>- Antibiotische Prophylaxe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PONV-Prophylaxe</li> <li>- Kein PDK bei offenen Resektionen</li> <li>- Opioidsparende Analgesie</li> <li>- Minimalinvasive Chirurgie präferieren</li> <li>- Offene Chirurgie: Kein Mercedes-Stern Schnitt</li> <li>- Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie und niedriger ZVD</li> <li>- Vermeidung von Abdominaldrainagen und postoperativen Magensonden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühzeitiges Trinken und orale Nahrungsaufnahme</li> <li>- Effektive Schmerztherapie</li> <li>- Frühzeitige Mobilisierung               <ul style="list-style-type: none"> <li>- POD0: Aufstehen/Stuhl</li> <li>- POD1: ≥ 4 h</li> <li>- POD2: ≥ 6 h</li> <li>- POD3: ≥ 6 h</li> </ul> </li> <li>- Frühzeitige Entfernung von Abdominaldrainage und Blasenkatheter</li> <li>- Regelmäßiges Audit</li> <li>- 30 Tage Follow-Up</li> </ul>

**Abb. 3: ERAS-Items der Leberchirurgie.** DK, Dauerkatheter (transurethral); PDK, Periduralkatheter; PODX, postoperativer Tag X; PONV, postoperative Übelkeit und Erbrechen; ZVD, zentralvenöser Druck. Eigene Darstellung.

Die ERAS<sup>®</sup>-Gesellschaft empfiehlt, bei konventionellen Leberresektionen keine Periduralkatheter (PDK) zu verwenden.<sup>57</sup> Als einen Grund führt sie eine erhöhte Gefahr von epiduralen Blutungen bei postoperativ verminderter Leberleistung und damit der Verlängerung der Prothrombinzeit (Quick-Wert) an. Damit könnten eine Verzögerung der PDK-Entfernung sowie ein erhöhter Bedarf von Blutprodukten einhergehen.<sup>76</sup> Als weiteren Grund führt sie die erhöhte Gefahr eines akuten Nierenversagens (ANV) an. Eine verminderte Leberleistung, ein niedriger intraoperativer

zentralvenöser Druck sowie arterielle Hypotension durch PDK-induzierte Sympathikolyse könnten zur Minderperfusion der Nieren führen.<sup>77</sup> Die Studienlage zum ANV bei konventionellen Eingriffen mit vs. ohne PDK ist jedoch inkonklusiv und unterscheidet teilweise zwischen dem Umfang des Eingriffs (Minor- vs. Major-Resektion), nicht aber zwischen dem Zugangsweg (konventionell vs. minimalinvasiv).<sup>78,79</sup>

Während in den ERAS-Leitlinien zur Leberchirurgie von 2016 noch keine Empfehlung hinsichtlich der Verwendung abdomineller Drainagen gegeben werden konnte, spricht sich die ERAS®-Gesellschaft inzwischen auch bei leberchirurgischen Eingriffen gegen eine routinemäßige Verwendung abdomineller Drainagen aus.<sup>57,80</sup> Insbesondere bei unkomplizierten Leberresektionen stellte die Verwendung von Drainagen keinen Vorteil für die Patient\*innen bezüglich der Komplikationsrate dar und geht mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einher.<sup>81</sup> Im ERAS-Protokoll der EIAS-Datenbank wird dies jedoch mit einem kompletten Verbot von Adominaldrainagen nach leberresezierenden Eingriffen umgesetzt, was somit auch komplexe Eingriffe einschließt.

### 2. Fragestellung

Ziel der hier vorgelegten Studie war die Untersuchung des Einflusses eines ERAS-Protokolls innerhalb des ersten Jahres nach Einführung auf die Ergebnisqualität bei Patient\*innen nach elektiven Leberresektionen. Dabei ergaben sich folgende Fragen:

- 1) Inwiefern reduziert ein ERAS-Protokoll die (allgemeine) Komplikationsrate bei Patient\*innen nach elektiven Leberresektionen?
- 2) Inwiefern steigert die strukturierte Implementierung eines ERAS- Protokolls die Adhärenz an den offiziellen ERAS-Leitlinien der ERAS®-Gesellschaft?
- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer hohen und einer niedrigen Adhärenz am ERAS-Protokoll und den Komplikationsraten?

### 3. Methoden

Für diese Studie wurde ein Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-)Statement ausgefüllt. Dieses findet sich in Anhang B.

#### 3.1. Ethik-Anträge und Ethik-Voten

Für die hier vorgelegte Studie wurden zwei Ethikanträge gestellt, um die unterschiedlichen Behandlungen der Kohorte während der Non-ERAS-Phase und der Kohorte während der Phase nach der ERAS-Implementierung zu berücksichtigen. Beiden Ethikanträge wurde von der Ethikkommission der Charité zugestimmt.

##### 3.1.1. Votum der Ethikkommission zum Einschluss der Non-ERAS-Kohorte

Am 21.06.2018 stimmte die Ethikkommission der Charité dem Ethikantrag „Auswertung aktueller chirurgischer, anästhesiologischer und pflegerischer Standards auf die Komplikationsrate und Verweildauer bei Patienten mit Darm-Leber-, Bauchspeicheldrüsen- und Adipositasoperationen – STANDARD“ (Antragsnummer: EA2/108/18) zu. Nach einer ärztlichen Aufklärung wurden Patient\*innen bei vorhandener schriftlicher Einverständniserklärung in die Kontroll-Kohorte (Non-ERAS-Kohorte) der Studie eingeschlossen.

##### 3.1.2. Votum der Ethikkommission zum Einschluss der ERAS-Kohorte

Am 31.10.2018 stimmte die Ethikkommission der Charité dem Ethikantrag „ERAS – Enhanced Recovery After bei Patienten mit Darm-Leber-, Bauchspeicheldrüsen- und Adipositasoperationen“ (Antragsnummer: EA4/153/18) zu. Nach einer ärztlichen Aufklärung wurden Patient\*innen bei vorhandener schriftlicher Einverständniserklärung in die Behandlungs-Kohorte (ERAS-Kohorte) der Studie eingeschlossen.

### 3.2. Studiendesign und Studienumgebung

Bei der hier vorgelegten Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Beobachtungsstudie von Patient\*innen, die sich in der Klinik für Chirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Zeit von Juli 2018 bis einschließlich März 2020 einer elektiven Leberresektion unterzogen haben. Alle Daten wurden prospektiv erfasst und in die Datenbank des ERAS® Interactive Audit System (EIAS-Datenbank) (Encare®, Stockholm, Schweden) eingegeben. Insgesamt wurden 232 Patient\*innen mit einer elektiven Leberresektion eingeschlossen. Davon wurden 51 Patient\*innen von Juli 2018 bis Februar 2019 nach damaligem Klinikstandard versorgt und stellten die Kontrollgruppe (Non-ERAS-Kohorte) dar. Von März 2019 bis März 2020 wurden 181 Patient\*innen nach dem ERAS-Protokoll (vgl. 3.3.) therapiert und als Behandlungsgruppe (ERAS-Kohorte) in die Studie eingeschlossen.

#### 3.2.1. Einschlusskriterien

Patient\*innen, welche mindestens 18 Jahre alt waren und sich am Campus Virchow-Klinikum einer elektiven Leberresektion unterzogen, wurden in diese Studie eingeschlossen. Darüber hinaus musste eine schriftliche Patient\*inneneinwilligung nach vorheriger Aufklärung durch einen Arzt oder eine Ärztin vorliegen.

#### 3.2.2. Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patient\*innen, die sich einer Notfalloperation unterzogen, und Patient\*innen, von denen keine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme sowie zur Speicherung personenbezogener Daten vorlag.



### 3.3. ERAS-Protokoll

Zur klinischen Umsetzung von ERAS-Leitlinien werden ERAS-Protokolle genutzt. In diesen ERAS-Protokollen werden die in der ERAS-Leitlinie empfohlenen ERAS-Items in ERAS-Maßnahmen umgesetzt. Diese ERAS-Maßnahmen wiederum sind die klinischen Schritte, welche perioperativ zur Anwendung kommen und messbar sind.

Das angewandte ERAS-Protokoll basiert auf der EIAS-Datenbank der ERAS®-Gesellschaft und orientierte sich somit an den offiziellen ERAS-Leitlinien von Melloul et al. aus dem Jahr 2016.<sup>57</sup> Wie unter *1.1.* beschrieben, wurden 20 der in der Leitlinie definierten 23 ERAS-Items für dieses ERAS-Protokoll in 33 ERAS-Maßnahmen umgesetzt. Diese 33 angewandten ERAS-Maßnahmen sowie die Bedingungen, damit ein\*e Patient\*in für die jeweilige ERAS-Maßnahme als adhärent galt, können *Tabelle 2* entnommen werden. Die übrigen drei ERAS-Items („Stimulation der Darmmotilität“, „minimalinvasive Eingriffsart“ sowie „durchgeführtes Audit“) wurden dabei zusätzlich umgesetzt, gingen gemäß der EIAS-Datenbank jedoch nicht in die abschließende Berechnung der Adhärenz ein.

**Tabelle 2: ERAS-Protokoll mit den Maßnahmen und deren Bedingungen zur Erfüllung der Adhärenz.**  
Patient\*innen galten als adhärent für die jeweilige ERAS-Maßnahme, wenn diese ERAS-Maßnahme für sie anwendbar war und die entsprechenden Adhärenz-Bedingungen erfüllt wurde.

ERAS-Maßnahme	Adhärent, wenn ...
<b>Prästationär</b>	
1 Aufklärung über das ERAS-Protokoll	... prästationär über das ERAS-Protokoll aufgeklärt wurde.
2 Ernährungsstatus erhoben	... der Ernährungsstatus erhoben wurde.
3 Präoperative Immunonutrition	... bei riskantem Ernährungsstatus (NRS 2002 $\geq 3$ Punkte) präoperativ Immunonutrition verabreicht wurde.
4 Rauchen eingestellt	... mindestens vier Wochen vor der OP das Rauchen eingestellt wurde. <i>Nicht anwendbar bei Nichtraucher*innen.</i>
5 Alkohol-Konsum eingestellt	... jeglicher Alkoholkonsum mindestens vier Wochen vor der OP beendet wurde. <i>Nicht anwendbar bei Nicht-Konsument*innen.</i>
<b>Präoperativ</b>	
6 Carblogging	... Patient*innen <u>ohne</u> DM am Vorabend der OP sowie 2 h vor der OP einen kalorienreicher Drink eingenommen haben bzw. Patient*innen <u>mit</u> DM keinen kalorienreichen Drink eingenommen haben.
7 Keine Darmvorbereitung	... keine mechanische Darmvorbereitung durchgeführt wurde.
8 Keine präoperative sedative Medikation	... keine sedative Medikation präoperativ verabreicht wurde.
9 Antibiotische Prophylaxe	... innerhalb der letzten Stunde vor der OP ein Antibiotikum i.v. verabreicht wurde.
10 Thromboseprophylaxe	... perioperativ LMWH verabreicht wurde bzw. bei Kontraindikation kein LMWH verabreicht wurde.
11 Steroidgabe	... Patient*innen <u>ohne</u> DM Steroide vor Durchtrennung des Parenchyms verabreicht bekamen bzw. Patient*innen <u>mit</u> DM keine Steroide verabreicht bekamen.

Fortsetzung auf der folgenden Seite

## Fortsetzung von Tabelle 2

ERAS-Maßnahme	Adhärenz, wenn ...
<b>Intraoperativ</b>	
12 Art der Schnittführung	... bei konventionellen Eingriffen kein „Mercedesstern-Schnitt“ genutzt wurde. <i>Nicht anwendbar bei minimalinvasiven Eingriffen.</i>
13 Keine Abdominaldrainagen	... keine Abdominaldrainagen gelegt wurden.
14 Omentumplastik bei linksseitiger Resektion	... bei (erweiterter) Hemihepatektomie links eine Omentumplastik an der Resektionsfläche angebracht wurde.
15 PONV-Prophylaxe	... bei PONV-Risiko (Apfel-Score <sup>82</sup> $\geq 2$ ) eine multimodale PONV-Prophylaxe ( <i>medikamentös</i> und <i>nicht-medikamentös</i> ) verabreicht wurde.
16 Kurzwirksame systemische Opioidgabe	... intraoperativ keine oder nur kurzwirksame Opioide (Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl) verabreicht wurden.
17 Kein PDK bei offenen Eingriffen	... bei konventionellen Eingriffen auf eine epidurale Anästhesie verzichtet wurde. <i>Nicht anwendbar bei minimalinvasiven Eingriffen.</i>
18 Oberkörper-Wärmung	... konvektive Luftwärmesysteme verwendet wurden.
19 Keine Verwendung von 0,9% NaCl	... keine 0,9%-ige NaCl-Lösung infundiert wurde.
20 Entfernung der Magensonde	... eine gelegte nasogastrale Sonde mit Eingriffsende entfernt wurde.
21 Zentralvenöser Druck	... der ZVD unmittelbar vor Durchtrennung des Parenchyms $< 5$ cmH <sub>2</sub> O betrug.
<b>Postoperativ</b>	
22 Beendigung von i.v.-Flüssigkeitszufuhr	... die i.v.-Flüssigkeitszufuhr nach $\leq 1$ Nacht beendet wurde.
23 Gewichtszunahme postoperativ	... die Gewichtszunahme von prä- zu postoperativ maximal 2 kg betrug. <i>So wurde eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz überprüft.</i>
24 Energieaufnahme am POD0	... am OP-Tag postoperativ $\geq 300$ kcal über Trinknahrung zu sich genommen wurden.
25 Energieaufnahme am POD1	... am 1. Tag postoperativ $\geq 600$ kcal über Trinknahrung zu sich genommen wurden.
26 Mobilisation am OP-Tag	... am OP-Tag postoperativ jegliche Mobilisation außerhalb des Bettes stattfand.
27 Mobilisation am POD1	... am POD1 $\geq 4$ h Mobilisation außerhalb des Bettes stattfand.
28 Mobilisation am POD2	... am POD2 $\geq 6$ h Mobilisation außerhalb des Bettes stattfand.
29 Mobilisation am POD3	... am POD3 $\geq 6$ h Mobilisation außerhalb des Bettes stattfand.
30 Entfernung Dauerkatheter	... ein einliegender DK nach $\leq 2$ Nächten entfernt wurde.
31 Kontrolle postoperative Glykämie	... postoperativ eine Kontrolle des BZ stattfand.
32 Kein PDK nach offenen Eingriffen	... bei konventionellen Eingriffen auch postoperativ auf eine epidurale Anästhesie verzichtet wurde. <i>Nicht anwendbar bei minimalinvasiven Eingriffen.</i>
33 30-Tage Follow-Up	... die Patient*innen 30 Tage nach Eingriff kontaktiert wurden, um eventuelle poststationäre Komplikationen zu dokumentieren.
<b>DK</b> , Dauerkatheter (transurethral), <b>DM</b> , Diabetes mellitus; <b>i.v.</b> , intravenös; <b>LMWH</b> , niedermolekulares Heparin; <b>NaCl</b> , Natrium-Chlorid; <b>NRS 2002</b> , Nutritional Risk Screening <sup>12</sup> ; <b>PDK</b> , Periduralkatheter; <b>PODX</b> , postoperativer Tag X; <b>PONV</b> , postoperative nausea and vomiting; <b>ZVD</b> , zentralvenöser Druck	

### 3.4. Datenerhebung und Adhärenzberechnung

Alle Daten wurden prospektiv erhoben und in die EIAS-Datenbank eingetragen. Dabei wurden prä-, intra- und postoperative klinische Daten sowie Komplikationen während des Aufenthalts dokumentiert. Nachdem die ersten 199 Fälle von der ERAS-Nurse in der prospektiv geführten EIAS-Datenbank dokumentiert wurden, wurden durch mich, den Promovenden, die nachfolgenden Fälle eingetragen und die Eingabe aller bisherigen Fälle überprüft.

Zur prä- und postoperativen Datengewinnung wurde die physische und elektronische Patient\*innenakte genutzt. Die Daten, welche während des Eingriffs sowie des Aufenthalts auf der Intensivstation festgehalten wurden, wurden aus dem COPRA 6 – Patientendatenmanagementsystem gewonnen. Postoperativ wurden die bereits genannten Datenquellen um ein physisches Patient\*innen-Tagebuch für die Datenerhebung ergänzt. Dieses Tagebuch wurde eigens durch das ERAS-Kernteam entwickelt und wurde von den Patient\*innen mit Unterstützung der ERAS-Nurses sowie des Pflegepersonals auf der jeweiligen Station ausgefüllt. Ein Ausschnitt aus dem Tagebuch zur Dokumentation vom Operationstag bis zum dritten postoperativen Tag findet sich in *Anhang A*.

#### 3.4.1. Prästationäre Daten

Die prästationären Daten beinhalteten Patient\*innenalter, -geschlecht, -größe, -gewicht und den Ernährungsstatus nach NRS 2002.<sup>12</sup> Zudem wurden Risikofaktoren wie ein bekannter Diabetes mellitus, Alkoholkonsum und Rauchverhalten, behandlungsbedürftige kardiale und respiratorische Erkrankungen und neoadjuvante Therapien, die die Leberfunktion herabsetzen könnten, dokumentiert. Auch einzelne Leberfunktionsparameter wie die Serum-Bilirubin-Konzentration und die Thromboplastinzeit / International normalized ratio (INR) wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob die Patient\*innen eine prästationär über das Konzept von ERAS aufgeklärt und so zum Mitwirken am ERAS-Protokoll motiviert wurden.

#### 3.4.2. Präoperative Daten

Unter den präoperativen Daten wurde angegeben, ob die Patient\*innen kohlenhydratreiche Trinknahrung erhielten (am Abend vor der Operation und erneut am Morgen des Operationstages bis 2 Stunden vor Anästhesiebeginn), ob eine Darmvorbereitung erfolgte, ob eine präoperative sedative Medikation verabreicht wurde, ob eine perioperative Thromboseprophylaxe präoperativ begonnen wurde und ob eine antibiotische Prophylaxe („Single-Shot“) vor Operationsbeginn erfolgte.

### 3.4.3. Intraoperative Daten

Als Operationsdaten wurden neben dem Resektionsausmaß (vgl. 1.3.1.), der Eingriffsart (konventionell, minimalinvasiv) und der Operationsdauer der intraoperative Blutverlust (Differenz aus abgesaugter Flüssigkeit und zur Spülung eingebrachter Flüssigkeit), die eventuelle Anlage einer Abdominaldrainage, eines Dauerkatheters oder einer biliodigestiven Anastomose sowie möglicherweise durchgeführte venöse Rekonstruktionen dokumentiert.

Die Anästhesiedaten umfassten die Risikoklassifizierung gemäß der *American Society of Anesthesiologists* (ASA), Informationen über eine durchgeführte PONV-Prophylaxe, Informationen über die durchgeführte Allgemeinanästhesie (total intravenös, volatil oder balanciert) sowie im Speziellen über die angewandte Analgesie (Periduralkatheter und/oder systemisch mittels Opioiden). Darüber hinaus wurden Informationen zum intraoperativen Temperaturmanagement (Wärmung des Körpers, Verwendung vorgewärmter Infusionen) und der verabreichten Menge von kristalloiden und kolloidalen Infusionen und von Blutprodukten sowie der zentralvenöse Druck unmittelbar vor der Parenchymdurchtrennung festgehalten.

### 3.4.4. Postoperative Daten

Zur Flüssigkeitsbilanzierung wurden Menge und Dauer der postoperativen intravenösen Flüssigkeitssubstitution dokumentiert. Am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag wurden die orale Flüssigkeitsaufnahme, die Kalorienaufnahme durch Trinknahrungen und das morgendliche Gewicht erfasst. Sofern eine Abdominaldrainage vorhanden war, wurde deren Fördermenge am ersten, dritten, fünften und siebten postoperativen Tag dokumentiert.

Zudem erfolgte die Dokumentation der durchgeführten Stimulation des Gastrointestinaltraktes (z.B. die Gabe von Laxantien und/oder die Verwendung eines Kaugummis) sowie der Dauer bis zum ersten Flatus und des ersten Stuhlgangs. Darüber hinaus wurde auch die Zeit bis zur Einnahme der ersten Vollkost dokumentiert.

Es wurde erfasst, ob ein\*e Patient\*in bereits am Nachmittag oder Abend des Operationstages mobilisiert wurde. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation der Dauer der Mobilisation am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag in Stunden sowie die Dauer bis zum Erreichen der präoperativen Mobilität.

Sofern der Urinkatheter nicht am Ende des Eingriffs entfernt wurde, wurde seine postoperative Entfernung dokumentiert.

Zur Dokumentation der Schmerztherapie wurden Art und Dauer der postoperativen analgetischen Therapie (lokal und/oder systemisch) sowie der Verwendung von Opioiden am Operationstag und

am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag erfasst. Darüber hinaus wurden Patient\*innenangaben zu den stärksten Schmerzen und der stärksten Übelkeit des jeweiligen Tages auf der Numerischen Rating Skala sowohl am Operationstag als auch am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag festgehalten. Zusätzlich zur Übelkeit wurde an diesen vier Tagen auch dokumentiert, ob die Übelkeit therapiert wurde und ob der\*die Patient\*in erbrochen hatte.

Abschließend wurden neben dem Datum der Entlassung die Art der Entlassung, differenziert in ambulante oder stationäre Weiterbehandlung oder Anschlussheilbehandlung, erhoben.

Basierend auf der histologischen Untersuchung wurden zudem der Ursprung (primärer oder sekundärer Lebertumor) und die Dignität des Tumors dokumentiert. Sofern es sich um einen primären, malignen Lebertumor handelte, wurde auch die TNM-Klassifikation festgehalten.

Bereits entlassene ERAS-Patient\*innen wurden zudem 30 Tage nach der Operation telefonisch kontaktiert. Dabei wurden eventuelle poststationär aufgetretene Komplikationen erfragt und dokumentiert.

### 3.4.5. Komplikationen

Sofern Komplikationen während des Aufenthalts auftraten, wurden diese dokumentiert. Dabei wurde neben den Informationen über Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und Art der Revisionsmaßnahmen aufgrund der Komplikationen auch die Klassifikation der einzelnen Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation festgehalten. Die Klassifikation der Komplikationen gemäß Clavien-Dindo erfolgt am Campus Virchow-Klinikum seit Dezember 2017 für jeden Fall in einem extra dafür entwickelten Komplikations-Dokument im SAP-Dokumentationssystem. Das behandelnde ärztliche Personal jedes\*r Patient\*in hat die Aufgabe, dieses Komplikations-Dokument zum Tag der Entlassung fertigzustellen. Dieses Komplikations-Dokument wird daraufhin in der täglichen ärztlichen Morgenbesprechung aufgerufen und besprochen, um zu überprüfen, ob alle Komplikationen für diesen Fall erfasst wurden. Nachfolgend wird das Dokument gespeichert und freigegeben. Sofern ein Fall ursprünglich von der ERAS-Nurse eingegeben wurde, wurden aufgetretene Komplikationen von mir, dem Promovenden, auf die korrekte Zuordnung in die Clavien-Dindo-Klassifikation überprüft. Hierfür verglich ich die Komplikationserfassung in der prospektiven Datenbank mit dem Komplikations-Dokument und der Verlaufsdokumentation im SAP sowie dem Entlassungsbrief aller Fälle. Bei Unstimmigkeiten erfolgte eine Rücksprache mit oberärztlichem Personal, um eine korrekte Einstufung mittels Clavien-Dindo zu gewährleisten. So wurde eine vollumfängliche Komplikationsdokumentation mit mehreren

Validierungsstufen erzielt. Zudem wurde zwischen lokalen (chirurgischen) Komplikationen und allgemeinen Komplikationen unterschieden.

Lokale Komplikationen mit den dafür erforderlichen Befunden gemäß der EIAS-Datenbank können Tabelle 3 und allgemeine Komplikationen mit den dafür erforderlichen Befunden gemäß der EIAS-Datenbank Tabelle 4 entnommen werden.

<b>Tabelle 3: Lokale (chirurgische) Komplikationen.</b>	
<b>Komplikation</b>	<b>Erforderliche Befunde gemäß der EIAS-Datenbank</b>
<b>Leberspezifische Komplikationen</b>	
Gallenleckage	Bilirubin-Konzentration aus Abdominaldrainage >3-fache Serum-Bilirubin-Konzentration
Posthepatektomie-Leberversagen	Erhöhtes Gesamt-Bilirubin und erhöhte INR am POD5 oder später
Aszites	Radiologischer Nachweis
Biliom	Radiologischer Nachweis
Verzögerte Magenentleerung	Radiologischer Nachweis
<b>Chirurgische Komplikationen</b>	
Anastomoseninsuffizienz	Radiologischer Nachweis bzw. Dokumentation bei Revisionseingriff
Verletzung des Harntrakts	Dokumentation bei Eingriff
Mechanischer Ileus	Radiologischer Nachweis bzw. Dokumentation bei Revisionseingriff
Paralytischer Ileus	Ausbleibender Stuhl/Flatus bis POD3 bzw. Intoleranz der oralen Aufnahme von Vollkost am POD3
Platzbauch	Revisionsbedürftige Fasziendehiszenz bzw. Narbenhernie
Wundheilungsstörung	Verzögerte Wundheilung und positive Kultur aus Abstrich
Exzessive intraoperative Blutung	Intraoperative Transfusion von $\geq 2$ EK
Exzessive postoperative Blutung	Postoperative Transfusion von $\geq 6$ EK innerhalb von 48 h postoperativ bzw. revisionsbedürftige Blutung
Andere chirurgische Komplikationen	Andere Komplikationen, die die Entlassung verzögert haben

**EK**, Erythrozytenkonzentrat; **INR**, International normalized ratio; **PODX**, postoperativer Tag X

**Tabelle 4: Allgemeine Komplikationen.**

<b>Komplikation</b>	<b>Erforderliche Befunde</b>
<b>Respiratorische Komplikationen</b>	
Lappen-Atelektase	Radiologischer Nachweis
Pneumonie	Radiologische oder klinische Diagnose mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie
Pleuraerguss	Notwendigkeit einer Drainageanlage
Lungenversagen	Verlängerte Intubation (>24 h nach Operationsende) bzw. Notwendigkeit einer Reintubation
Pneumothorax	Radiologischer Nachweis und Drainageanlage
Sonstige respiratorische Komplikationen	Andere Komplikationen, die die Entlassung verzögert haben
<b>Infektiöse Komplikationen</b>	
Harnwegsinfektion	Symptome einer Harnwegsinfektion und positive Kultur aus Abstrich
Intra- oder retroperitonealer Abszess	Radiologischer Nachweis bzw. Dokumentation bei Revisionseingriff
Sepsis	Diagnose einer Sepsis mittels SOFA-Score nach Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft <sup>83</sup>
Septischer Schock	Diagnose einer Sepsis (s.o.) und Hypotension ( $BD_{sys} < 90$ mmHg)
Infektion eines Implantats	Positive Kultur aus Abstrich vom Implantat
Sonstige infektiöse Komplikationen	Andere Komplikationen, die die Entlassung verzögert haben
<b>Kardiovaskuläre Komplikationen</b>	
Herzinsuffizienz	Radiologische oder klinische Diagnose mit Notwendigkeit einer Therapie
Myokardinfarkt	Laborchemischer Nachweis von Myokardschäden (Anstieg kardialer Enzyme) und Nachweis einer myokardialen Ischämie (Elektrokardiogramm oder Bildgebung)
Tiefe venöse Thrombose	Radiologischer Nachweis
Lungenembolie	Radiologischer Nachweis
Zerebrovaskuläre Erkrankung	Radiologischer Nachweis
Herzrhythmusstörung	Nachweis per Elektrokardiogramm
Herzstillstand	Notwendigkeit einer Reanimation
Sonstige kardiovaskuläre Komplikation	Andere Komplikationen, die die Entlassung verzögert haben
<b>Renale, hepatische und pankreatische Komplikationen</b>	
Nierenfunktionsstörung	Oligurie (<300 ml/24 h) und Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 175$ $\mu\text{mol/l}$ im Vergleich zu präoperativ
Harnretention	Verzögerte Entfernung des Dauerkatheters führte zur Verzögerung der Entlassung
Leberfunktionsstörung	INR >1,5 und Anstieg der Aminotransferasen und Klinik einer Enzephalopathie
Pankreatitis	Klinik einer Pankreatitis und Anstieg der Serum-Amylase $\geq 3$ -fache des oberen Grenzwertes
Gastrointestinale Blutung	Radiologischer Nachweis
Übelkeit und/oder Erbrechen	Symptome verzögerten die Entlassung und waren durch keine andere Komplikation zu erklären

**Fortsetzung auf der folgenden Seite**

<b>Fortsetzung von Tabelle 4</b>	
Obstipation und/oder Diarrhö	Symptome verzögerten die Entlassung und waren durch keine andere Komplikation zu erklären
Sonstige Organdysfunktion	Andere Organdysfunktion, die die Entlassung verzögert hat
<b>Anästhetische Komplikationen</b>	
Postpunktionelle Kopfschmerzen (PDK)	Immobilisierende Kopfschmerzen nach PDK-Anlage
Epidurales Hämatom oder Abszess (PDK)	Radiologische Diagnose
Sonstige Komplikation des PDK	Andere Komplikationen, die die Entlassung verzögerten
Aspiration von Mageninhalt	Radiologische Diagnose
Hypotension	Klinik und Abfall des mittleren Blutdrucks um $\geq 20$ mmHg
Hypoxämie	Arterielle Sauerstoffsättigung $< 90$ %
Verlängerte postoperative Sedierung	Ausbleibende Reaktion $> 2$ h nach Ende der Narkose
Sonstige anästhetische Komplikation	Andere Komplikationen, die die Entlassung verzögerten
<b>Weitere Komplikationen</b>	
Psychiatrische Komplikationen	Neu aufgetretene psychiatrische Komplikation, die einer Therapie bedurften
Asthenie/Müdigkeit	Symptome verzögerten die Entlassung und waren durch keine andere Komplikation zu erklären
Schmerzen	Symptome verzögerten die Entlassung und waren durch keine andere Komplikation zu erklären
Verletzungen	Symptome verzögerten die Entlassung und waren durch keine andere Komplikation zu erklären
Sonstiges	Symptome verzögerten die Entlassung und waren durch keine andere Komplikation zu erklären
<b>BD<sub>sys</sub></b> , systolischer Blutdruck; <b>EK</b> , Erythrozytenkonzentrat; <b>INR</b> , International normalized ratio; <b>PDK</b> , Periduralkatheter; <b>PODX</b> , postoperativer Tag X; <b>SIRS</b> , Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom); <b>SOFA</b> , Sequential Organ Failure Assessment	

### 3.4.6. Adhärenz am ERAS-Protokoll

Adhärenz beschreibt, in welchem Ausmaß die gemeinsam von Patient\*in und Ärzt\*in festgelegten perioperativen Maßnahmen auch tatsächlich umgesetzt werden. Dem gegenüber steht der bisher gebräuchliche Begriff der Compliance, welcher beschreibt, inwieweit Patient\*innen die ihnen vorgegebenen Maßnahmen erfüllen.<sup>84</sup> Bei der Compliance liegt die Verantwortung zur Einhaltung der Therapie dem\*r Patient\*in, während die Adhärenz von einer gemeinsamen Verantwortung von Patient\*in und Ärzt\*in für den Therapieerfolg ausgeht.

Die Adhärenzraten wurden berechnet, indem der Quotient aus den erfüllten ERAS-Maßnahmen und den zu erfüllenden ERAS-Maßnahmen (vgl. *Tabelle 2*) gebildet wurde. War eine ERAS-Maßnahme nicht anwendbar (beispielsweise Maßnahme Nr. 4 „Rauchverhalten“ bei Nichtraucher\*innen) so ging dieses nicht in die Berechnung der Adhärenzrate mit ein. Es reduzierte sich in diesen Fällen also die Anzahl der zu erfüllenden ERAS-Maßnahmen dementsprechend. Auf diese Art wurden sowohl die Adhärenzraten in den einzelnen perioperativen Phasen als auch die Gesamt-Adhärenzrate berechnet.



### 3.5. Statistische Analyse

Die graphische Darstellung der Komplikationsraten sowie der Adhärenzraten, das Propensity Score Matching sowie die statistische Analyse wurden mittels R (4.1.2; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) in RStudio (1.3.959; RStudio, Boston, USA) durchgeführt.

#### 3.5.1. Propensity Score Matching

Bei der Zuweisung der Patient\*innen zur ERAS-Kohorte beziehungsweise Non-ERAS-Kohorte handelte es sich nicht um ein randomisiertes Verfahren, sondern vielmehr war die Zuweisung davon abhängig, wann die Patient\*innen behandelt wurden. Stichtag dabei war der 01.03.2019, sodass alle vorher behandelten Patient\*innen der Non-ERAS-Kohorte und alle ab diesem Tag behandelten Patient\*innen der ERAS-Kohorte zugewiesen wurden. Dementsprechend konnte nicht davon ausgegangen werden, dass diese beiden Kohorten ähnliche Patient\*innengüter enthalten und somit vergleichbar sind. Diese Vergleichbarkeit sollte mithilfe eines Matchings auf Basis der Propensity Scores (der Wahrscheinlichkeit, auf Basis bestimmter Kovariablen, die Behandlung zu erhalten) hergestellt werden.

Dabei wurde der Propensity Score mittels der Funktion „matchit“ (Package „MatchIt“, Version 3.0.2) und somit mittels eines logit-Modells auf Basis folgender Kovariablen errechnet: Alter, Geschlecht, BMI (in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), präoperative Chemotherapie (ja = 1; nein = 0), präoperative Radiotherapie (ja = 1; nein = 0), voroperiert im rechten Oberbauch (ja = 1; nein = 0), Serum-Bilirubin (in  $\text{mmol}/\text{l}$ ), „American Society of Anesthesiologists“-Klassifikation (ASA 3-4 = 1; ASA 1-2 = 0), Ausmaß der Resektion (Major-Resektion = 1; Minor-Resektion = 0) und Dignität des Resektats (maligne = 1; benigne = 0).

Für alle Match-Vorgänge wurde „Nearest Neighbor“ als Distanz-Metrik verwendet und es wurde bei allen Match-Vorgängen ohne Ersetzen gepaart. Je nach Analyse wurden 1:1- oder 1:n-Matches angewendet. Dabei wurde versucht, sowohl möglichst viele Patient\*innen einzuschließen (>50 % der Ausgangskohorte) als auch möglichst ähnliche (balancierte) Kovariablenausprägungen zwischen den Kohorten zu erhalten. Zur Balance-Diagnostik der Kovariablen wurde die absolute Standardized Mean Difference (SMD) verwendet. Alle in dieser Studie verwendeten SMD verstehen sich als absolute Werte. Die SMD sollte pro Kovariable möglichst unter 0,2 liegen, um von einer balancierten Kovariablenausprägung zwischen den Kohorten sprechen zu können.<sup>85</sup>

Die für die Matching-Vorgänge verwendeten Algorithmen in R können [Abbildung 4](#) entnommen werden.

- a)
- ```
>set.seed(21)
>match1toNInv <- matchit((treat=="0") ~ age + female +
  bmi + chemo + radio + prevSurg +
  bili + asa34 + major + malignant,
  data = matchData,
  method = "nearest", ratio = 3,
  caliper = .25)
```
- b)
- ```
>set.seed(21)
>match1toNInvMIC <- matchit((treat=="0") ~ age + female +
  bmi + chemo + radio + prevSurg +
  bili + asa34 + major + malignant,
  data = matchDataMIC,
  method = "nearest", ratio = 3,
  caliper = .25)
```
- c)
- ```
>set.seed(21)
>match1toNInvOpen <- matchit((treat=="0") ~ age + female +
  bmi + chemo + radio + prevSurg +
  bili + asa34 + major + malignant,
  data = matchDataOpen,
  method = "optimal",
  exact = c("major"),
  m.order = "smallest", ratio = 2,
  caliper = .25)
```
- d)
- ```
>set.seed(21)
>match1toNInvNS <- matchit((treat=="0") ~ age + female +
  bmi + chemo + radio + prevSurg +
  bili + asa34 + major + malignant,
  data = matchDataNS,
  method = "nearest", ratio = 3,
  exact = c("major"),
  caliper = .2)
```
- e)
- ```
>set.seed(21)
>match1to1InvEbA <- matchit((highCompl=='0') ~ age +
  female + bmi + chemo +
  radio + prevSurg + bili +
  asa34 + major + malignant,
  data = matchDataERAS_byAdh,
  method = "nearest", ratio = 1,
  caliper = .25)
```

**Abb. 4: R-Algorithmen zur Erstellung der Propensity Score Matches.**

Gesamtkohorte (a), minimalinvasive Eingriffe (b), Eingriffe ohne lokale Komplikationen (d), ERAS-Kohorte nach Adhärenz am ERAS-Protokoll (e).

### 3.5.2. Durchgeführte Auswertungen

Die durch das Propensity Score Matching (vgl. [3.5.1.](#) und [Abbildung 4](#)) gepaarten Kohorten waren Grundlage für die folgenden Auswertungen.

#### 3.5.2.1. Non-ERAS vs. ERAS bei allen Leberresektionen

In dieser Auswertung wurden die Gesamtkomplikationsrate (Clavien-Dindo I-V, CD I-V) sowie die Rate der Patient\*innen mit leichten Komplikationen (Clavien-Dindo I-II, CD I-II), die Rate der Patient\*innen mit schweren Komplikationen (Clavien-Dindo III-V, CD III-V), die Rate der Patient\*innen mit lokalen (chirurgischen) Komplikationen und die Rate der Patient\*innen mit allgemeinen Komplikationen zwischen der Non-ERAS und ERAS verglichen.

Zudem wurde untersucht, wie durch die gezielte Implementierung des ERAS-Protokolls die perioperative Adhärenz an der Leitlinie gesteigert werden konnte. Dabei wurden die Gesamtadhärenz sowie die Adhärenzen in den einzelnen perioperativen Phasen (prästationär, präoperativ, intraoperativ, postoperativ) verglichen.

#### 3.5.2.2. Non-ERAS vs. ERAS bei minimalinvasiven und konventionellen Leberresektionen

Da die Art des Eingriffs einen zentralen chirurgischen Punkt des ERAS-Protokolls darstellt <sup>86</sup>, wurden die minimalinvasiven Leberresektionen (laparoskopisch und robotisch) und die konventionellen Leberresektionen auch getrennt betrachtet. Hierbei wurden die Komplikationsraten sowie die Adhärenzraten, wie unter [3.4.6.](#) beschrieben, ausgewertet.

#### 3.5.2.3. Non-ERAS vs. ERAS bei Leberresektionen mit alleinigen allgemeinen Komplikationen

Aus der EIAS-Datenbank ist nicht zu entnehmen, ob den aufgetretenen allgemeinen Komplikationen lokale Komplikationen vorausgingen, die gegebenenfalls ursächlich für die allgemeinen Komplikation waren. So können sich beispielsweise eine Pneumonie oder eine Thrombose entwickeln (allgemeine Komplikation), wenn es aufgrund eines intraoperativen größeren Blutverlustes (lokale Komplikation) postoperativ zu keiner ERAS-adäquaten Mobilisierung kommen kann. Diese Komplikationsketten können nur schwer durch ein Konzept wie ERAS verhindert werden. Daher wurde eine Subgruppe mit allen Patient\*innen ohne lokale Komplikationen gebildet, die alle Patient\*innen ohne Komplikationen oder mit alleinigen allgemeinen Komplikationen einschließt. An dieser Subgruppe sollte der Effekt, welcher durch die Einführung des ERAS-Protokolls erhofft wurde (Senkung der Rate allgemeiner Komplikationen), untersucht werden.

### **3.5.2.4. Korrelation zwischen der Adhärenz am ERAS-Protokoll und den Komplikationsraten**

In dieser Auswertung sollte der Zusammenhang zwischen einer hohen Adhärenz am ERAS-Protokoll und den verschiedenen Komplikationsraten untersucht werden. Dafür wurde die ERAS-Kohorte anhand der medianen Adhärenz unterteilt. ERAS-Patient\*innen mit einer Adhärenz größer oder gleich der medianen Adhärenz wurden mit ERAS-Patient\*innen mit einer Adhärenz kleiner der medianen Adhärenz verglichen.

### **3.5.2.5. Periduralkatheter bei konventionellen Leberresektionen**

Innerhalb des ersten Jahres der Implementierung des ERAS-Protokolls fielen bei den regelmäßigen Audit-Treffen besonders niedrige Adhärenzraten an den ERAS-Maßnahmen zur Verwendung eines Periduralkatheters (PDK) als perioperative Analgesie auf. Entgegen der Empfehlung der ERAS-Leitlinie, bei offenen Leberresektionen keinen PDK zu verwenden (vgl. 1.4.3.), werden am Campus Virchow-Klinikum aufgrund der Erfahrung des Akutschmerzdienstes PDK bei konventionellen Eingriffen verwendet. Ein Vergleich der Komplikationsraten von Nierenversagen zwischen konventionellen Leberresektionen, bei denen ein PDK verwendet wurde, und konventionellen Leberresektionen, bei denen kein PDK verwendet wurde, sollte Informationen zu den Risiken der Verwendung des PDKs bei konventionellen Leberresektionen im beobachteten Zeitraum liefern. Auch sollte die Häufigkeit von Komplikationen im direkten Zusammenhang mit der Verwendung eines PDKs (postpunktionelle Kopfschmerzen und epidurale Hämatome/Abszesse) bei konventionellen Operationen untersucht werden. Diese Auswertungen ergaben sich im Gegensatz zu den vorherigen nicht aus den Fragestellungen (vgl. 2.), sondern wurden aufgrund von a posteriori aufgestellten Hypothesen durchgeführt. Unter dem Gesichtspunkt der Patient\*innensicherheit sollte diese kontinuierliche Überprüfung einer ERAS-Maßnahme, bei welcher die Vorgehensweise bewusst von der Empfehlung der ERAS®-Gesellschaft abweicht, jedoch nicht ausbleiben.

### 3.5.3. Statistische Tests

Der Vergleich von Unterschieden in den soziodemographischen und klinischen Merkmalen zwischen den Gesamtkohorten erfolgte mittels SMD. Als Grenze der Effektstärke wurde nach Cohen eine SMD von 0,2 gewählt.<sup>87</sup> Eine  $|SMD| \geq 0,2$  galt demnach als Zeichen für eine unausgeglichene Verteilung zwischen den beiden Kohorten, während eine  $|SMD| < 0,2$  als Zeichen für eine ausgeglichene Verteilung zwischen den beiden Kohorten zu werten war.

Für den Vergleich von Balance der Kovariablen vor und nach den jeweiligen Match-Vorgängen wurde ebenfalls, wie oben beschrieben, die SMD verwendet. Als Grenze für eine balancierte Kovariablenausprägung zwischen den Kohorten galt auch hier eine  $|SMD| < 0,2$ .

Für die Analysen der jeweiligen durch Propensity Score Matching gepaarten Kohorten wurden generalisierte Schätzgleichungen (GEE; *engl.: Generalized Estimating Equations*) verwendet. Mittels der GEEs wurden Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) für die Komplikationsraten berechnet. Die GEEs wurden zudem für Tests auf statistische Unterschiede zwischen den Komplikationsraten und zwischen den Adhärenzen in den einzelnen perioperativen Phasen sowie insgesamt genutzt.

Für die Prüfung auf statistische Unterschiede von Häufigkeiten bei ungepaarten Kohorten wurde der exakte Fisher-Test verwendet.

Als Signifikanzlevel ( $\alpha$ -Level) wurde 0,05 gewählt.

Da in der hier vorgelegten Studie mehrere statistische Tests zu Komplikationsraten sowie zu Adhärenzraten von Kohorten aus einer Grundgesamtheit durchgeführt wurden, sollte das Risiko eines  $\alpha$ -Fehlers möglichst gering gehalten werden. Aus diesem Grund wurde eine p-Wert-Adjustierung nach Benjamini-Hochberg für eine Falscherkennungsrate von 0,05 durchgeführt.<sup>88</sup> Nach Durchführung der eigentlichen Testverfahren wurden jeweils die p-Werte der Tests über die Komplikationsraten sowie die p-Werte der Tests über die Adhärenzraten zusammen nach Benjamini-Hochberg adjustiert.<sup>88</sup> In der hier vorgelegten Arbeit werden adjustierte p-Werte präsentiert und daher als “ $p_{adj}$ ” bezeichnet. Aufgrund der Verwendung einer Falscherkennungsrate von 0,05 wurde eine Nullhypothese schlussendlich abgelehnt beziehungsweise galt ein Unterschied auch nach der Adjustierung als signifikant, wenn der  $p_{adj} < 0,05$  war.

## 4. Ergebnisse

Im Folgenden wurden nach der Beschreibung der Gesamtpopulation die unter 3.5.2. beschriebenen Auswertungen durchgeführt. In den Auswertungen unter 4.2., 4.3., 4.4., 4.5. und 4.6. wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Kohorten zunächst immer erst Propensity Score Matches (PSM) durchgeführt. Anschließend erfolgte die Auswertung der Komplikationsraten und der Adhärenzraten.

### 4.1. Studienpopulation

232 Patient\*innen, die sich von Juli 2018 bis März 2020 an der Klinik für Chirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin einer elektiven Leberresektion unterzogen, wurden in diese Studie eingeschlossen.

| <b>Tabelle 5: Klinische und soziodemografische Daten der Gesamtkohorte.</b> |                              |                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|
| Durchschnitt ( $\pm$ SD), Median [IQR] oder N (%).                          |                              |                           |            |
| <b>Charakteristika</b>                                                      | <b>Non-ERAS<br/>(N = 51)</b> | <b>ERAS<br/>(N = 181)</b> | <b>SMD</b> |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                                  | 22 (43,1 %)                  | 81 (44,8 %)               | 0,033      |
| <b>Alter bei Eingriff</b>                                                   | 62,75 ( $\pm$ 15,37)         | 62,64 ( $\pm$ 12,77)      | 0,007      |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                               | 26,00 ( $\pm$ 4,70)          | 26,07 ( $\pm$ 4,86)       | 0,014      |
| <18,5                                                                       | 2 (3,9 %)                    | 2 (1,1 %)                 |            |
| 18,5 – <25                                                                  | 19 (37,3 %)                  | 86 (47,5 %)               | 0,341      |
| 25 – <30                                                                    | 21 (41,2 %)                  | 52 (28,7 %)               |            |
| $\geq$ 30                                                                   | 9 (17,6 %)                   | 41 (22,7 %)               |            |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>                                           | 16 (31,4 %)                  | 63 (34,8 %)               | 0,073      |
| <b>Neoadjuvante Radiotherapie</b>                                           | 7 (13,7%)                    | 9 (5,0 %)                 | 0,304      |
| <b>Voroperiert (im rechten Oberbauch)</b>                                   | 11 (21,6 %)                  | 74 (40,9 %)               | 0,426      |
| <b>Raucher*innen <sup>a</sup></b>                                           | 10 (19,6 %)                  | 32 (17,7 %)               | 0,050      |
| <b>Patient*innen mit Alkoholabusus <sup>b</sup></b>                         | 6 (11,8 %)                   | 15 (8,3 %)                | 0,116      |
| <b>Diabetes mellitus</b>                                                    |                              |                           |            |
| Kein Diabetes mellitus                                                      | 41 (80,4 %)                  | 154 (85,1 %)              |            |
| Diätkontrollen                                                              | 10 (19,6 %)                  | 22 (12,2 %)               | 0,308      |
| Medikation                                                                  | 0 (0,0 %)                    | 5 (2,8 %)                 |            |
| <b>WHO-Performance Status</b>                                               |                              |                           |            |
| Asymptomatisch                                                              | 48 (94,1 %)                  | 152 (84,0 %)              |            |
| Symptomatisch, mobil                                                        | 3 (5,9 %)                    | 26 (14,4 %)               |            |
| Symptomatisch, <50 % bettlägerig                                            | -                            | 2 (1,1 %)                 |            |
| Symptomatisch, $\geq$ 50 % bettlägerig                                      | -                            | 1 (0,6 %)                 |            |
| <b>Präoperative INR</b>                                                     | 1,01 ( $\pm$ 0,06)           | 1,05 ( $\pm$ 0,12)        | 0,436      |
| <b>Serum-Bilirubin (mmol/l)</b>                                             | 7,9 [5,55 – 10,2]            | 7,5 [5,3 – 10,9]          | 0,069      |
| <b>ASA-Klassifikation</b>                                                   |                              |                           |            |
| ASA 1-2                                                                     | 27 (52,9 %)                  | 81 (44,8 %)               |            |
| ASA 3-4                                                                     | 24 (47,1 %)                  | 100 (55,2 %)              | 0,164      |

Fortsetzung auf der folgenden Seite

| <b>Fortsetzung von Tabelle 5</b>         |             |              |       |
|------------------------------------------|-------------|--------------|-------|
| <b>Postoperative Diagnose</b>            |             |              |       |
| Benigner Lebertumor                      | 8 (15,7 %)  | 19 (10,5 %)  |       |
| Primärer maligner Lebertumor             | 19 (37,3 %) | 70 (38,7 %)  |       |
| Lebermetastasen                          | 20 (39,2 %) | 88 (48,6 %)  | 0,327 |
| Andere                                   | 4 (7,8 %)   | 4 (2,2 %)    |       |
| <b>Eingriffsart</b>                      |             |              |       |
| Hemihepatektomie links                   | 9 (17,6 %)  | 26 (14,4 %)  |       |
| Erweiterte Hemihepatektomie links        | 5 (9,8 %)   | 19 (10,5 %)  |       |
| Hemihepatektomie rechts                  | 5 (9,8 %)   | 27 (14,9 %)  |       |
| Erweiterte Hemihepatektomie rechts       | 4 (7,8 %)   | 17 (9,4 %)   | 0,236 |
| Resektion sonstiger Segmentkombinationen | 23 (45,1 %) | 82 (45,3 %)  |       |
| Keilresektion                            | 5 (9,8 %)   | 10 (5,5 %)   |       |
| <b>Eingriffsumfang</b>                   |             |              |       |
| Minor                                    | 26 (51,0 %) | 67 (37,0 %)  |       |
| Major ohne biliodigestive Anastomose     | 22 (43,1 %) | 95 (52,5 %)  | 0,301 |
| Major mit biliodigestiver Anastomose     | 3 (5,9 %)   | 19 (10,5 %)  |       |
| <b>Zugangsart</b>                        |             |              |       |
| Offen                                    | 17 (33,3 %) | 67 (37,0 %)  |       |
| Minimalinvasiv                           | 34 (66,7 %) | 114 (63,0 %) | 0,077 |
| <b>Aufenthaltsdauer (Tage)</b>           | 7 [5,5 – 9] | 7 [6 – 10]   | 0,292 |

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; INR, International Normalized Ratio; SMD, Standardized Mean Difference; WHO, Weltgesundheitsorganisation.

<sup>a</sup> gaben prästationär an, täglich zu rauchen.

<sup>b</sup> gaben prästationär an, täglich  $\geq 3$  Standardgläser Alkohol zu trinken (1 Standardglas Alkohol  $\cong$  10 – 12 g Ethanol<sup>89</sup>)

Aus *Tabelle 5* können die soziodemographischen und klinischen Daten aller eingeschlossenen Patient\*innen entnommen werden. Die beiden Kohorten ähnelten sich demnach in der Verteilung des Geschlechts, des Alters, des Anteils von Patient\*innen mit neoadjuvanter Chemotherapie, des Anteils von Patient\*innen, die vor dem Eingriff täglich rauchten, des Anteils von Patient\*innen, die vor dem Eingriff täglich  $>3$  Standardgläser Alkohol (Standardglas = 10 – 12 g Ethanol<sup>89</sup>) konsumierten, der präoperativen Serum-Bilirubinkonzentration, des Anteils von Patient\*innen mit einer „American Society of Anesthesiologists“-Klassifikation (ASA) von 3-4 sowie des Anteils von Patient\*innen, die minimalinvasiv operiert wurden (SMD  $<0,2$ ). Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der ERAS-Kohorte ähnelte ebenfalls dem der Non-ERAS-Kohorte, jedoch zeigten sich Unterschiede in der Verteilung gemäß der Gewichtsklassifikation der Weltgesundheitsorganisation.

Unterschiede gab es zudem beim Anteil von Patient\*innen mit neoadjuvanter Radiotherapie, beim Anteil von Patient\*innen, die bereits im rechten Oberbauch operiert worden waren, beim Anteil von Patient\*innen mit Diabetes mellitus beziehungsweise wie dieser therapiert wurde, beim WHO Performance Status, bei der präoperativen International Normalized Ratio (INR), bei der Eingriffsart, beim Eingriffsumfang, der postoperativen Diagnose sowie bei der Länge des postoperativen Aufenthalts (SMD  $\geq 0,2$ ).

Tabelle 6: Komplikationsraten und perioperative Adhärenz der Gesamtkohorte.

| Endpunkte                                    | Non-ERAS<br>(N = 51)     | ERAS<br>(N = 181)        | SMD          |
|----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Komplikationsraten</b>                    |                          |                          |              |
| CD I-V                                       | 21 (41,2 %)              | 51 (28,2 %)              | 0,276        |
| CD I-II                                      | 9 (17,6 %)               | 17 (9,4 %)               | 0,243        |
| CD III-V                                     | 12 (23,5 %)              | 34 (18,8 %)              | 0,116        |
| Allgemeine Komplikationen                    | 12 (23,5 %)              | 29 (16,0 %)              | 0,189        |
| Lokale Komplikationen                        | 14 (27,5 %)              | 42 (23,2 %)              | 0,098        |
| <b>Adhärenzraten</b>                         |                          |                          |              |
| <b>ERAS-Maßnahme</b>                         |                          |                          |              |
| <b>Prästationäre Adhärenz</b>                | <b>44,9 % (± 11,3 %)</b> | <b>90,8 % (± 16,5 %)</b> | <b>3,241</b> |
| 1 Aufklärung über das ERAS-Protokoll         | 0,0 % (51)               | 99,4 % (181)             | -            |
| 2 Ernährungsstatus erhoben                   | 98,0 % (51)              | 98,3 % (181)             | 0,023        |
| 3 Präoperative Immunonutrition               | 0,0 % (0)                | 89,5 % (19)              | -            |
| 4 Rauchen eingestellt                        | 16,7 % (12)              | 0,0 % (32)               | 0,632        |
| 5 Alkohol-Konsum eingestellt                 | 0,0 % (6)                | 11,8 % (17)              | 0,516        |
| <b>Präoperative Adhärenz</b>                 | <b>59,8 % (± 12,1 %)</b> | <b>82,0 % (± 14,2 %)</b> | <b>1,070</b> |
| 6 Carblogging                                | 0,0 % (50)               | 92,2 % (181)             | -            |
| 7 Keine Darmvorbereitung                     | 100 % (51)               | 100,0 % (181)            | 0,000        |
| 8 Keine präoperative sedative Medikation     | 82,4 % (51)              | 68,7 % (181)             | 0,321        |
| 9 Antibiotische Prophylaxe                   | 100,0 % (51)             | 98,9 % (181)             | 0,149        |
| 10 Thromboseprophylaxe                       | 41,2 % (51)              | 49,2 % (181)             | 0,161        |
| 11 Steroidgabe                               | 35,3 % (51)              | 84,0 % (181)             | 1,143        |
| <b>Intraoperative Adhärenz</b>               | <b>69,7 % (± 12,3 %)</b> | <b>72,7 % (± 11,7 %)</b> | <b>0,255</b> |
| 12 Art der Schnittführung                    | 92,9 % (14)              | 100,0 % (67)             | 0,392        |
| 13 Keine Abdominaldrainagen                  | 3,9 % (51)               | 10,5 % (181)             | 0,256        |
| 14 Omentoplastik bei linksseitiger Resektion | 57,1 % (14)              | 32,6 % (46)              | 0,509        |
| 15 PONV-Prophylaxe                           | 71,4 % (21)              | 79,5 % (78)              | 0,188        |
| 16 Kurzwirksame systemische Opioidgabe       | 100,0 % (51)             | 100,0 % (181)            | 0,000        |
| 17 Kein PDK bei offenen Eingriffen           | 58,8 % (17)              | 70,1 % (67)              | 0,238        |
| 18 Oberkörper-Wärmung                        | 100,0 % (51)             | 100,0 % (181)            | 0,000        |
| 19 Keine Verwendung von 0,9% NaCl            | 100,0 % (51)             | 100,0 % (181)            | 0,000        |
| 20 Entfernung der Magensonde                 | 74,5 % (51)              | 59,1 % (181)             | 0,331        |
| 21 Zentralvenöser Druck                      | 42,6 % (47)              | 67,3 % (171)             | 0,512        |
| <b>Postoperative Adhärenz</b>                | <b>17,8 % (± 7,6 %)</b>  | <b>42,4 % (± 18,4 %)</b> | <b>1,744</b> |
| 22 Beendigung von i.v.-Flüssigkeitszufuhr    | 23,4 % (47)              | 56,9 % (181)             | 0,727        |
| 23 Gewichtszunahme postoperativ              | 0,0 % (0)                | 43,9 % (181)             | -            |
| 24 Energieaufnahme am POD0                   | 0,0 % (41)               | 8,6 % (175)              | 0,433        |
| 25 Energieaufnahme am POD1                   | 0,0 % (41)               | 14,9 % (175)             | 0,591        |
| 26 Mobilisation am OP-Tag                    | 4,1 % (49)               | 24,7 % (178)             | 0,615        |
| 27 Mobilisation am POD1                      | 5,6 % (18)               | 26,1 % (176)             | 0,587        |
| 28 Mobilisation am POD2                      | 0,0 % (12)               | 26,9 % (175)             | 0,857        |
| 29 Mobilisation am POD3                      | 7,7 % (13)               | 41,4 % (174)             | 0,851        |
| 30 Entfernung Dauerkatheter                  | 68,1 % (47)              | 77,1 % (176)             | 0,204        |
| 31 Kontrolle postoperative Glykämie          | 80,4 % (51)              | 89,5 % (181)             | 0,257        |
| 32 Kein PDK nach offenen Eingriffen          | 58,8 % (17)              | 71,2 % (66)              | 0,262        |
| 33 30-Tage Follow-Up                         | 0,0 % (37)               | 75,1 % (169)             | 2,459        |
| <b>Gesamtadhärenz</b>                        | <b>43,7 % (± 5,7 %)</b>  | <b>63,5 % (± 9,5 %)</b>  | <b>2,526</b> |

CD, Clavien-Dindo; PDK, Periduralkatheter; PODX, postoperativer Tag X; SMD, Standardized Mean Difference. Bei den Adhärenzen an den ERAS-Maßnahmen gibt die Zahl in Klammern an, für wie viele Patient\*innen die jeweilige ERAS-Maßnahme anwendbar war und kontrolliert/gemessen wurde.



Aus *Tabelle 6* kann entnommen werden, dass es durch die Implementierung eines ERAS-Protokolls einen Trend zur Senkung aller Komplikationsraten gab, wenn auch nicht statistisch signifikant.

An den Raten der Gesamtmorbidität (CD I-V) zeigt sich, dass mehr als 70 % (n = 130) der Patient\*innen der ERAS-Kohorte das Krankenhaus verließen, ohne eine Komplikation zu erleiden, während es unter den Patient\*innen der Non-ERAS-Kohorte etwas weniger als 60 % (n = 30) waren, deren perioperativer Verlauf komplikationslos verlief.

Die Adhärenz am ERAS-Protokoll konnte mit Ausnahme der intraoperativen Phase stark gesteigert werden. In der prästationären, der präoperativen und der intraoperativen Phase zeigte sich dabei nach der strukturierten Implementierung des ERAS-Protokolls eine hohe Adhärenz von 90,8 %, 82,0 % bzw. 72,7 % gegenüber 44,9 %, 59,8 %, beziehungsweise 69,7 % in der Non-ERAS-Kohorte. Die Adhärenz in der postoperativen Phase war hingegen, trotz einer Steigerung von über 100 % (42,4 % vs. 17,8 %) nach der Implementierung des ERAS-Protokolls weiterhin gering. Insbesondere die ERAS-Maßnahmen „Beendigung von i.v.-Flüssigkeitszufuhr“ und „Gewichtszunahme postoperativ“ sowie die Maßnahmen zur postoperativen Energieaufnahme und Mobilisation wurden in weniger als zwei Dritteln der Fälle durchgeführt, teilweise sogar nur in einem Zwölftel der Fälle („Energieaufnahme am POD0“).

Weitere ERAS-Maßnahmen, welche auch nach Implementierung des ERAS-Protokolls eine niedrige Adhärenz aufwiesen, waren: Rauch- und Alkoholkonsum-Stopp, Thromboseprophylaxe, Verzicht auf Abdominaldrainagen, Anlage einer Omentumplastik bei linksseitigen Leberresektionen und die unmittelbare postoperative Entfernung der Magensonde.

Bei den anderen ERAS-Maßnahmen wies die ERAS-Kohorte hingegen eine hohe Adhärenz von mindestens zwei Dritteln auf.

## 4.2. Auswertung aller elektiven Leberresektionen

Aus *Tabelle 7* kann die Verteilung der präoperativen Kovariablen entnommen werden, auf deren Basis der Propensity Score Match (PSM) durchgeführt wurde. Nach dem PSM bestand die ERAS-Kohorte aus 125 Patient\*innen, wohingegen die Non-ERAS-Kohorte aus 49 Patient\*innen bestand. Vor dem PSM fanden sich bei einigen Kovariablen noch wesentliche Dysbalancen zwischen den Kohorten. So unterschied sich der Anteil von Patient\*innen mit neoadjuvanter Radiotherapie, der Anteil von Patient\*innen, die bereits im rechten Oberbauch operiert worden waren, der Anteil von Patient\*innen mit einer Major-Resektion sowie der Anteil von Patient\*innen, bei denen der Tumor maligne war. Nach dem PSM hingegen waren alle Kovariablen balanciert zwischen den Kohorten (SMD <0,2). Die Untersuchung der Komplikations- und Adhärenzraten erfolgte anhand der Kohorten nach dem PMS.

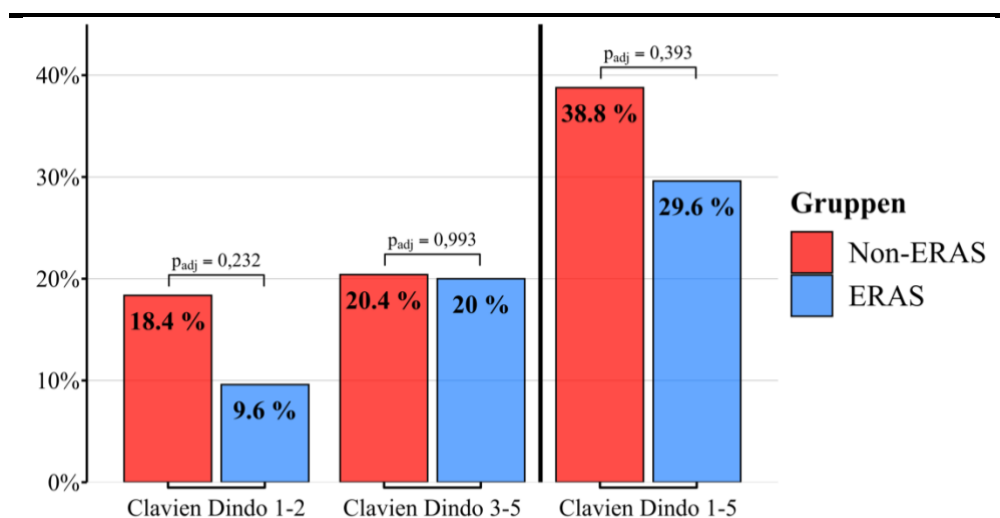
**Tabelle 7: Präoperative Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match.**  
Durchschnitt ( $\pm$  SD), Median [IQR] oder N (%).

|                                                      | Vor dem PSM          |                      |       | Nach dem PSM         |                      |       |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|-------|
|                                                      | Non-ERAS<br>(N = 51) | ERAS<br>(N = 181)    | SMD   | Non-ERAS<br>(N = 49) | ERAS<br>(N = 125)    | SMD   |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                           | 22 (43,1 %)          | 81 (44,8 %)          | 0,033 | 22 (44,9 %)          | 54 (43,2 %)          | 0,034 |
| <b>Alter bei Eingriff</b>                            | 62,75 ( $\pm$ 15,37) | 62,64 ( $\pm$ 12,77) | 0,007 | 62,47 ( $\pm$ 15,55) | 62,09 ( $\pm$ 13,65) | 0,026 |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                        | 26,00 ( $\pm$ 4,70)  | 26,07 ( $\pm$ 4,86)  | 0,014 | 25,96 ( $\pm$ 4,71)  | 26,34 ( $\pm$ 4,88)  | 0,081 |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>                    | 16 (31,4 %)          | 63 (34,8 %)          | 0,073 | 14 (28,6 %)          | 37 (29,6 %)          | 0,023 |
| <b>Neoadjuvante Radiotherapie</b>                    | 7 (13,7%)            | 9 (5,0 %)            | 0,304 | 5 (10,2 %)           | 9 (7,2 %)            | 0,107 |
| <b>Voroperiert (im rechten OB)</b>                   | 11 (21,6 %)          | 74 (40,9 %)          | 0,426 | 11 (22,4 %)          | 32 (25,6 %)          | 0,074 |
| <b>Serum-Bilirubin (mmol/l)</b>                      | 7,9 [5,55 – 10,2]    | 7,5 [5,3 – 10,9]     | 0,069 | 8 [5,6 – 10,3]       | 7,7 [5,3 – 11,3]     | 0,065 |
| <b>ASA-Klassifikation 3-4</b>                        | 24 (47,1 %)          | 100 (55,2 %)         | 0,164 | 23 (46,9 %)          | 61 (48,8 %)          | 0,037 |
| <b>Major-Resektion (<math>\geq</math>3 Segmente)</b> | 25 (49,0 %)          | 114 (63,0 %)         | 0,284 | 25 (51,0 %)          | 68 (54,4 %)          | 0,068 |
| <b>Resektat maligne (in der Histologie)</b>          | 40 (78,4 %)          | 158 (87,3 %)         | 0,237 | 38 (77,6 %)          | 102 (81,6 %)         | 0,101 |

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; OB, Oberbauch; PSM, Propensity Score Match; SMD, Standardized Mean Difference.

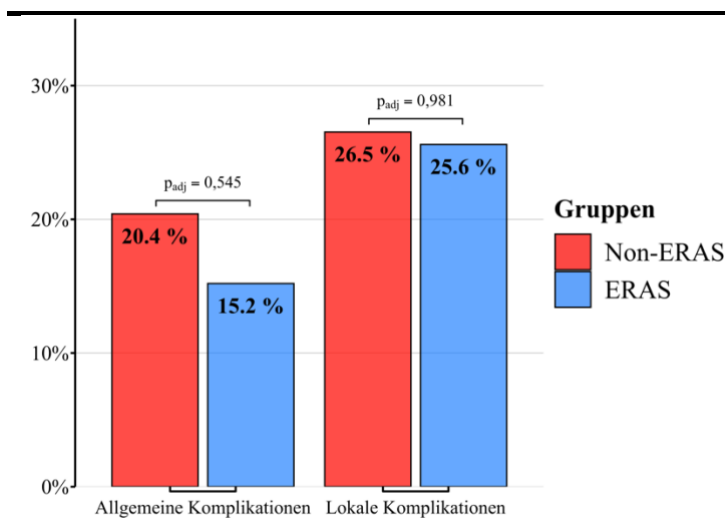
Insgesamt konnte die Morbidität (CD I-V) durch die Implementierung des ERAS-Protokolls um etwa ein Viertel von 38,8 % auf 29,6 % gesenkt werden, wenn auch ohne statistische Signifikanz,  $OR = 0,66$  (95% KI: 0,33 – 1,33;  $p_{adj} = 0,393$ ; vgl. [Abb. 5](#)).

Dabei blieb die Rate der schweren Komplikationen (CD III-V) vergleichbar bei 20,4 % beziehungsweise 20,0 % ( $p_{adj} = 0,993$ ), während die Rate der leichten Komplikationen (CD I-II) von 18,4 % auf 9,6 % numerisch sank – die Differenz war jedoch auch hier statistisch nicht signifikant,  $OR = 0,47$  (95% KI: 0,18 – 1,2;  $p_{adj} = 0,232$ ).



**Abb. 5: Komplikationsraten nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.**  
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

Auch bei der Analyse der Komplikationen nach Genese konnten keine statistisch signifikanten Reduktionen beschrieben werden (vgl. [Abb. 6](#)). So veränderte sich die Rate der allgemeinen Komplikationen von 20,4 % auf 15,2 %,  $OR = 0,70$  (95%-KI: 0,30-1,63;  $p_{adj} = 0,545$ ), während die Rate der lokalen Komplikationen nahezu konstant blieb,  $OR = 0,95$  (95%-KI: 0,45-2,02;  $p_{adj} = 0,981$ ).

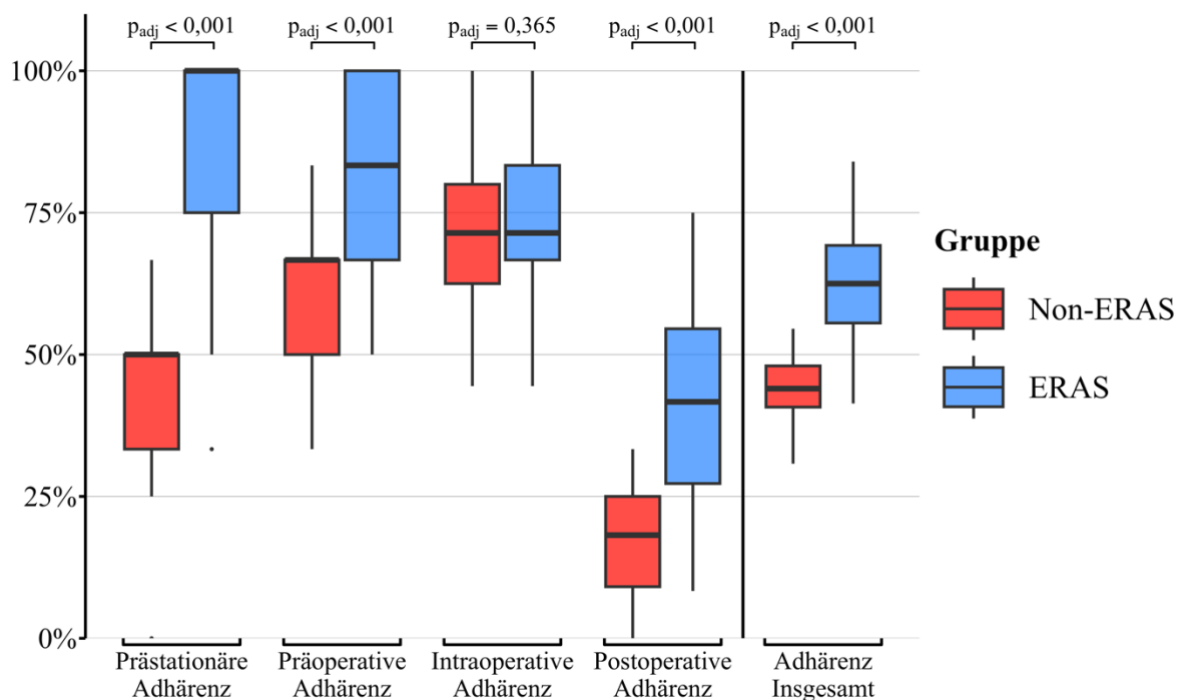


**Abb. 6: Komplikationsraten nach dem Propensity Score Match nach Genese.**  
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

In *Abbildung 7* sind die Adhärenzraten der beiden Kohorten nach dem Propensity Score Match in den einzelnen perioperativen Phasen sowie insgesamt abgebildet.

Während die intraoperative Adhärenz zwischen den beiden Kohorten vergleichbar war (72,0 % vs. 70,2 %,  $p_{\text{adj}} = 0,365$ ), konnte die Adhärenz in den anderen perioperativen Phasen durch die gezielte Implementierung des ERAS-Protokolls hochsignifikant gesteigert werden. Die prästationäre Adhärenz stieg von 44,7 % auf 89,9 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ), die präoperative Adhärenz von 59,9 % auf 81,5 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) und die postoperative Adhärenz von 18,1 % auf 41,7 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).

Die gesamte perioperative Adhärenz aller elektiven Leberresektionen konnte nach dem PSM somit von 43,9 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 62,9 % in der ERAS-Kohorte gesteigert werden ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).



**Abb. 7: Adhärenz nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.**  
Ermittlung von  $p_{\text{adj}}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

### 4.3. Auswertung der minimalinvasiven Leberresektionen

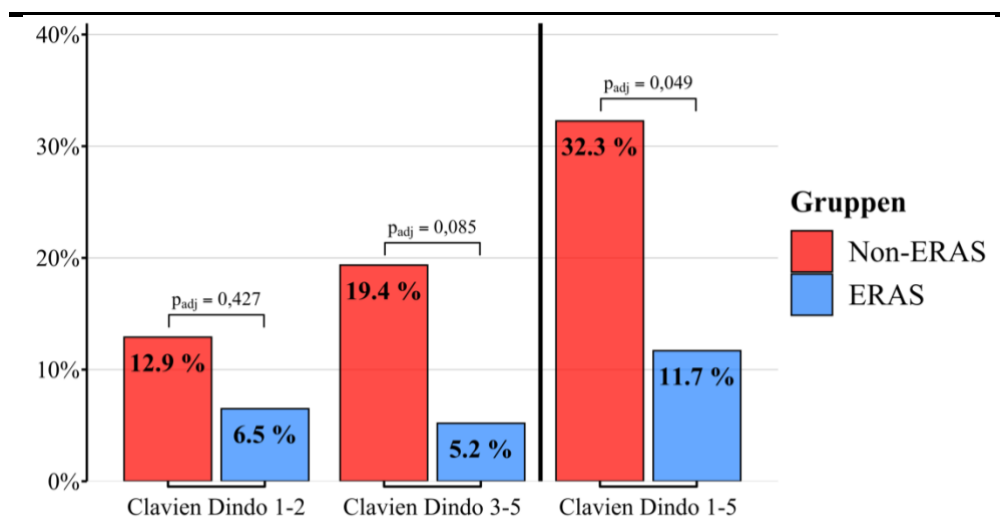
Aus *Tabelle 8* kann die Verteilung der präoperativen Kovariablen entnommen werden, auf deren Basis der PSM der minimalinvasiven Leberresektionen durchgeführt wurde. Vor dem PSM bestand die ERAS-Kohorte aus 114 Patient\*innen und die Non-ERAS-Kohorte aus 34 Patient\*innen. Nach dem PSM bestand die ERAS-Kohorte aus 77 Patient\*innen, während die Non-ERAS-Kohorte 31 Patient\*innen umfasste. Vor dem PSM fanden sich bei einigen Kovariablen noch wesentliche Dysbalancen zwischen den Kohorten. So unterschieden sich vor dem PSM der Anteil von weiblichen Patientinnen, der Anteil von Patient\*innen mit neoadjuvanter Radiotherapie, der Anteil von Patient\*innen, die bereits im rechten Oberbauch operiert worden waren, der Anteil von Patient\*innen mit einer Major-Resektion sowie der Anteil von Patient\*innen, bei denen der Tumor maligne war. Nach dem PSM hingegen waren alle Kovariablen balanciert zwischen den Kohorten (SMD <0,2). Die Untersuchung der Komplikations- und Adhärenzraten erfolgte anhand der Kohorten mit minimalinvasiven Leberresektionen nach dem PMS.

**Tabelle 8: Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der minimalinvasiven Leberresektionen.**  
Durchschnitt ( $\pm$  SD), Median [IQR] oder N (%).

|                                                      | Vor dem PSM          |                      |       | Nach dem PSM         |                      |       |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|-------|
|                                                      | Non-ERAS<br>(N = 34) | ERAS<br>(N = 114)    | SMD   | Non-ERAS<br>(N = 31) | ERAS<br>(N = 77)     | SMD   |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                           | 13 (38,2 %)          | 58 (50,9 %)          | 0,256 | 13 (41,9 %)          | 38 (49,4 %)          | 0,149 |
| <b>Alter bei Eingriff</b>                            | 60,26 ( $\pm$ 16,42) | 62,38 ( $\pm$ 12,83) | 0,143 | 60,13 ( $\pm$ 16,74) | 60,60 ( $\pm$ 13,76) | 0,016 |
| <b>BMI</b>                                           | 25,98 ( $\pm$ 5,06)  | 25,97 ( $\pm$ 4,67)  | 0,001 | 25,89 ( $\pm$ 5,18)  | 25,79 ( $\pm$ 4,68)  | 0,032 |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>                    | 11 (32,4 %)          | 38 (33,3 %)          | 0,021 | 8 (25,8 %)           | 22 (28,6 %)          | 0,062 |
| <b>Neoadjuvante Radiotherapie</b>                    | 6 (17,6 %)           | 5 (4,4 %)            | 0,433 | 3 (9,7 %)            | 5 (6,5 %)            | 0,114 |
| <b>Voroperiert (im rechten OB)</b>                   | 4 (11,8 %)           | 45 (39,5 %)          | 0,669 | 4 (12,9 %)           | 12 (15,6 %)          | 0,077 |
| <b>Serum-Bilirubin (mmol/l)</b>                      | 7,7 [5,35 – 10,05]   | 6,5 [4,8 – 9,17]     | 0,112 | 7,9 [5,45 -10,2]     | 6,8 [5,1 – 9,9]      | 0,020 |
| <b>ASA-Klassifikation 3-4</b>                        | 16 (47,1 %)          | 62 (54,4 %)          | 0,147 | 14 (45,2 %)          | 34 (44,2 %)          | 0,085 |
| <b>Major-Resektion (<math>\geq</math>3 Segmente)</b> | 15 (44,1 %)          | 64 (56,1 %)          | 0,242 | 15 (48,4 %)          | 39 (50,6 %)          | 0,110 |
| <b>Resektat maligne (in der Histologie)</b>          | 25 (73,5 %)          | 95 (83,3 %)          | 0,240 | 22 (71,0 %)          | 59 (76,6 %)          | 0,129 |

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; OB, Oberbauch; PSM, Propensity Score Match; SMD, Standardized Mean Difference.

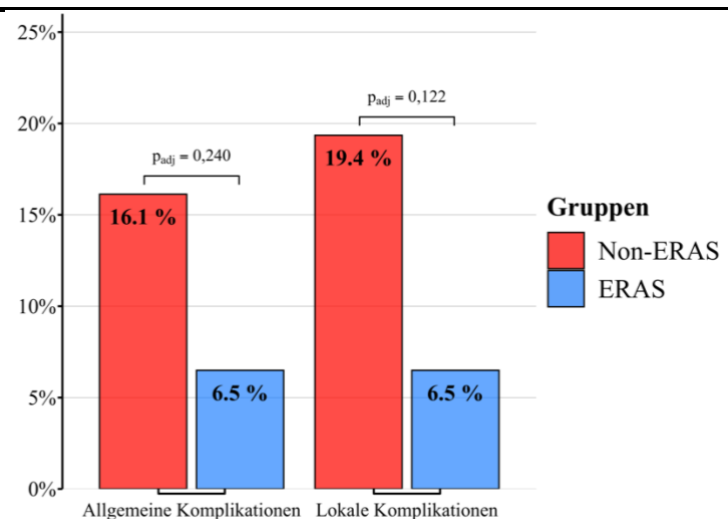
Durch die Implementierung des ERAS-Protokolls konnte die Gesamtkomplikationsrate (CD I-V) signifikant von 32,3 % auf 11,7 % gesenkt werden,  $OR = 0,28$  (95% KI: 0,1 – 0,77;  $p_{adj} = 0,049$ ; vgl. [Abb. 8](#)). Dies kam insbesondere durch eine numerisch starke, nach Benjamini-Hochberg-Adjustierung jedoch nicht signifikante Reduktion der Rate der schweren Komplikationen (CD III-V) zustande,  $OR = 0,23$  (95% KI: 0,06 – 0,88;  $p_{adj} = 0,085$ ). Die Rate der leichten Komplikationen (CD I-II) betrug nach Einführung des ERAS-Protokolls zwar ebenfalls nur noch etwa die Hälfte als davor, allerdings war auch hier die Veränderung statistisch nicht signifikant,  $OR = 0,47$  (95% KI: 0,12 – 1,88;  $p_{adj} = 0,427$ ).



**Abb. 8: Komplikationsraten minimalinvasiver Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.**  
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

Bei der Untersuchung der Komplikationen nach Genese wurde ebenfalls ein deutlicher Trend zur Senkung der Komplikationsraten beschrieben, jedoch auch hier ohne statistische Signifikanz (vgl. [Abb. 9](#)).

Die allgemeine Komplikationsrate sank um knapp 60 % (6,5 % vs. 16,1 %),  $OR = 0,36$  (95% KI: 0,1 – 1,35;  $p_{adj} = 0,240$ ). Die Rate der lokalen Komplikationen sank sogar um etwa zwei Drittel (6,5 % vs. 19,4 %),  $OR = 0,29$  (95% KI: 0,08 – 1,03;  $p_{adj} = 0,122$ ).

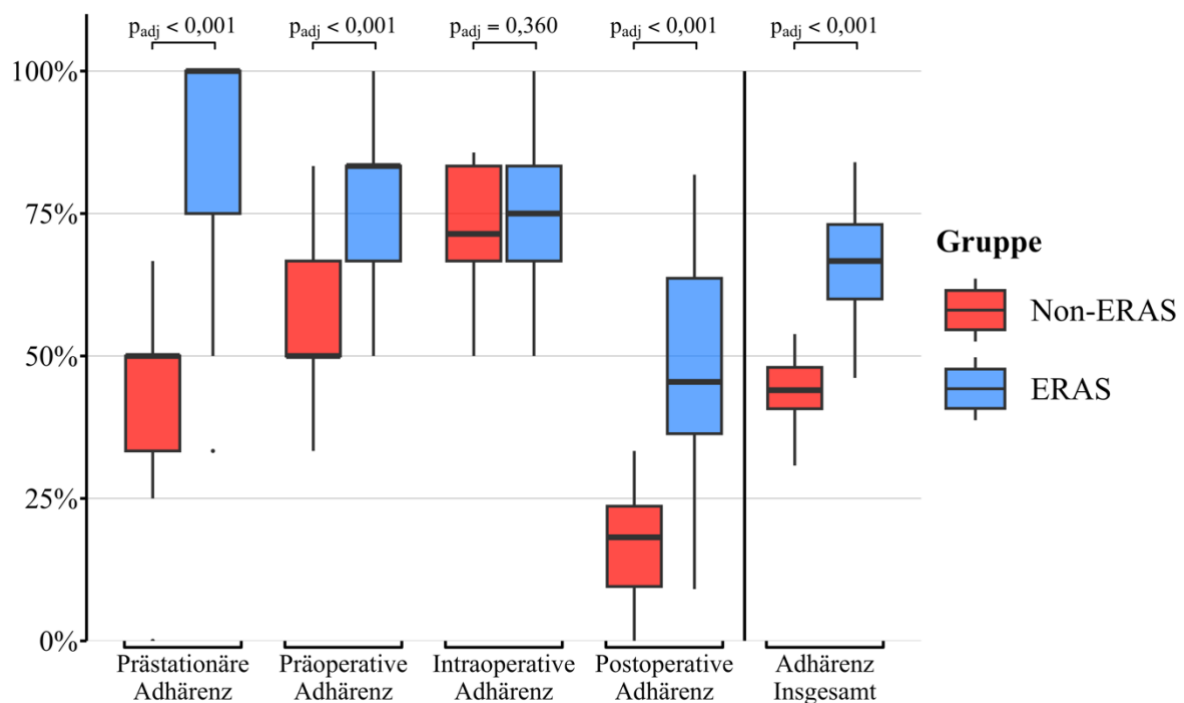


**Abb. 9: Komplikationsraten minimalinvasiver Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Genese.**  
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

In *Abbildung 10* sind die Adhärenzraten der beiden Kohorten der minimalinvasiven Leberresektionen nach dem PSM in den einzelnen perioperativen Phasen sowie insgesamt abgebildet.

Während auch hier die intraoperative Adhärenz durch die Implementierung des ERAS-Protokolls in etwa konstant blieb (74,9 % vs. 72,7 %,  $p_{\text{adj}} = 0,36$ ), konnte die Adhärenz in den weiteren perioperativen Phasen hochsignifikant gesteigert werden. Die prästationäre Adhärenz stieg von 44,6 % auf 89,7 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ), die präoperative Adhärenz von 58,1 % auf 81,8 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) und die postoperative Adhärenz von 18,1 % auf 48,4 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).

Insgesamt konnte die perioperative Adhärenz bei den minimalinvasiven Leberresektionen nach dem PSM somit von 43,9 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 66,5 % in der ERAS-Kohorte gesteigert werden ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).



**Abb. 10: Adhärenz minimalinvasiver Leberresektionen nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.**  
Ermittlung von  $p_{\text{adj}}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

#### 4.4. Auswertung der konventionellen Leberresektionen

Aus *Tabelle 9* kann die Verteilung der präoperativen Kovariablen entnommen werden, auf deren Basis der PSM der konventionellen Leberresektionen durchgeführt wurde. Vor dem PSM bestand die Non-ERAS-Kohorte aus 17 Patient\*innen, wohingegen die ERAS-Kohorte aus 67 Patient\*innen bestand. Nach dem PSM bestand die Non-ERAS-Kohorte aus 17 Patient\*innen und die ERAS-Kohorte aus 34 Patient\*innen. Vor dem PSM fanden sich bei einigen Kovariablen noch Dysbalancen zwischen den Kohorten. So unterschieden sich vor dem PSM der Anteil von weiblichen Patientinnen, das Alter der Patient\*innen, der Anteil von Patient\*innen mit einer Major-Resektion sowie der Anteil von Patient\*innen, bei denen der Tumor maligne war. Nach dem PSM hingegen waren fast alle Kovariablen balanciert zwischen den Kohorten (SMD <0,2). Lediglich die Rate der Patient\*innen, deren Tumor maligne war, war weiterhin in der ERAS-Kohorte etwas höher (SMD = 0,209). Die Untersuchung der Komplikations- und Adhärenzraten erfolgte anhand der Kohorten der konventionellen Leberresektionen nach dem PMS.

**Tabelle 9: Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der konventionellen Leberresektionen.**  
Durchschnitt ( $\pm$  SD), Median [IQR] oder N (%).

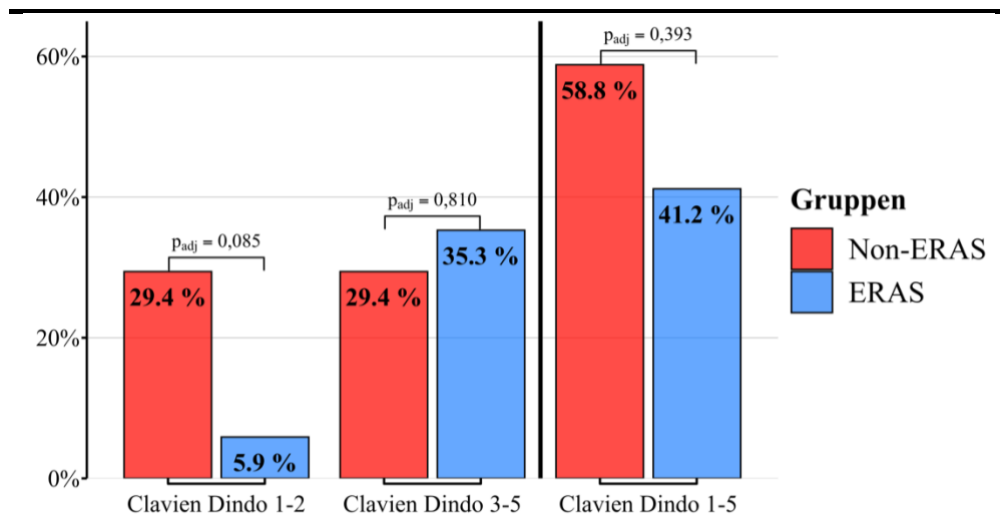
|                                                      | Vor dem PSM          |                      |       | Nach dem PSM         |                       |        |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|-----------------------|--------|
|                                                      | Non-ERAS<br>(N = 17) | ERAS<br>(N = 67)     | SMD   | Non-ERAS<br>(N = 17) | ERAS<br>(N = 34)      | SMD    |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                           | 9 (52,9 %)           | 23 (34,3 %)          | 0,382 | 9 (52,9 %)           | 15 (44,1 %)           | 0,177  |
| <b>Alter bei Eingriff</b>                            | 67,71 ( $\pm$ 11,97) | 63,09 ( $\pm$ 12,75) | 0,373 | 67,71 ( $\pm$ 11,97) | 66,76 ( $\pm$ 9,79)   | 0,086  |
| <b>BMI</b>                                           | 26,06 ( $\pm$ 4,03)  | 26,24 ( $\pm$ 5,21)  | 0,040 | 26,06 ( $\pm$ 4,03)  | 26,12 ( $\pm$ 4,36)   | 0,015  |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>                    | 5 (29,4 %)           | 25 (37,3 %)          | 0,168 | 5 (29,4 %)           | 11 (32,4 %)           | 0,064  |
| <b>Neoadjuvante Radiotherapie</b>                    | 1 (5,9 %)            | 4 (6,0 %)            | 0,004 | 1 (5,9 %)            | 1 (2,9 %)             | 0,144  |
| <b>Voroperiert (im rechten OB)</b>                   | 7 (41,2 %)           | 29 (43,3 %)          | 0,043 | 7 (41,2 %)           | 16 (47,1 %)           | 0,119  |
| <b>Serum-Bilirubin (in mmol/l)</b>                   | 8,4<br>[5,6 – 10,8]  | 9,4<br>[6,5 – 14,2]  | 0,162 | 8,4<br>[5,6 – 10,8]  | 8,5<br>[5,58 – 12,78] | 0,007  |
| <b>ASA-Klassifikation 3-4</b>                        | 8 (47,1 %)           | 38 (56,7 %)          | 0,194 | 8 (47,1 %)           | 16 (47,1 %)           | <0,001 |
| <b>Major-Resektion (<math>\geq</math>3 Segmente)</b> | 10 (58,8 %)          | 50 (74,6 %)          | 0,340 | 10 (58,8 %)          | 21 (61,8 %)           | 0,060  |
| <b>Resektat maligne (in der Histologie)</b>          | 15 (88,2 %)          | 63 (94,0 %)          | 0,205 | 15 (88,2 %)          | 32 (94,1 %)           | 0,209  |

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; OB, Oberbauch; PSM, Propensity Score Match; SMD, Standardized Mean Difference.



Bei den konventionellen Leberresektionen zeigte sich nach Implementierung des ERAS-Protokolls eine numerische Reduktion der leichten Komplikationen (CD I-II) auf etwa ein Fünftel von 29,4 % auf 5,9 %,  $OR = 0,15$  (95% KI: 0,03 – 0,88;  $p_{adj} = 0,085$ ; vgl. Abb. 11).

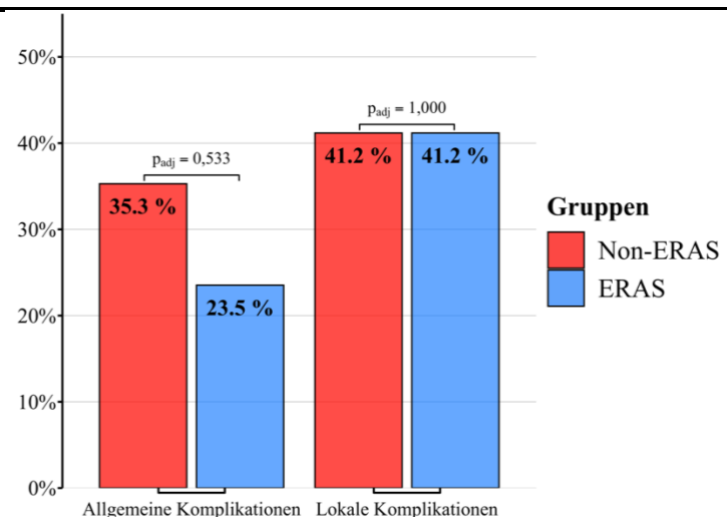
Bei einer gleichzeitigen Steigerung der Rate der schweren Komplikationen (CD III-V) von 29,4 % auf 35,3 % ( $p_{adj} = 0,810$ ) erreichte auch die Senkung der Gesamtkomplikationsrate von 58,8 % auf 41,2 %,  $OR = 0,49$  (95% KI: 0,15 – 1,6;  $p_{adj} = 0,393$ ) nicht das Signifikanzniveau.



**Abb. 11: Komplikationsraten konventioneller Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo.**  
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

Während sich die Rate der lokalen Komplikationen durch die Implementierung des ERAS-Protokolls nicht änderte (41,2 % vs. 41,2 %;  $p_{adj}=1$ ), konnte die Rate der allgemeinen Komplikationen um etwa ein Drittel von 35,3 % auf 23,5 % gesenkt werden, wenn auch nicht signifikant,  $OR = 0,56$  (95% KI: 0,16 – 2,01;  $p_{adj} = 0,533$ ; vgl. Abb. 12).

In Zusammenschau dieser Ergebnisse hatten 17,6 % der Patient\*innen der Non-ERAS-Kohorte eine alleinige allgemeine Komplikation ( $n = 3$ ; 58,8 % Gesamtkomplikationsrate abzüglich 41,2 % Patient\*innen mit lokalen Komplikationen).

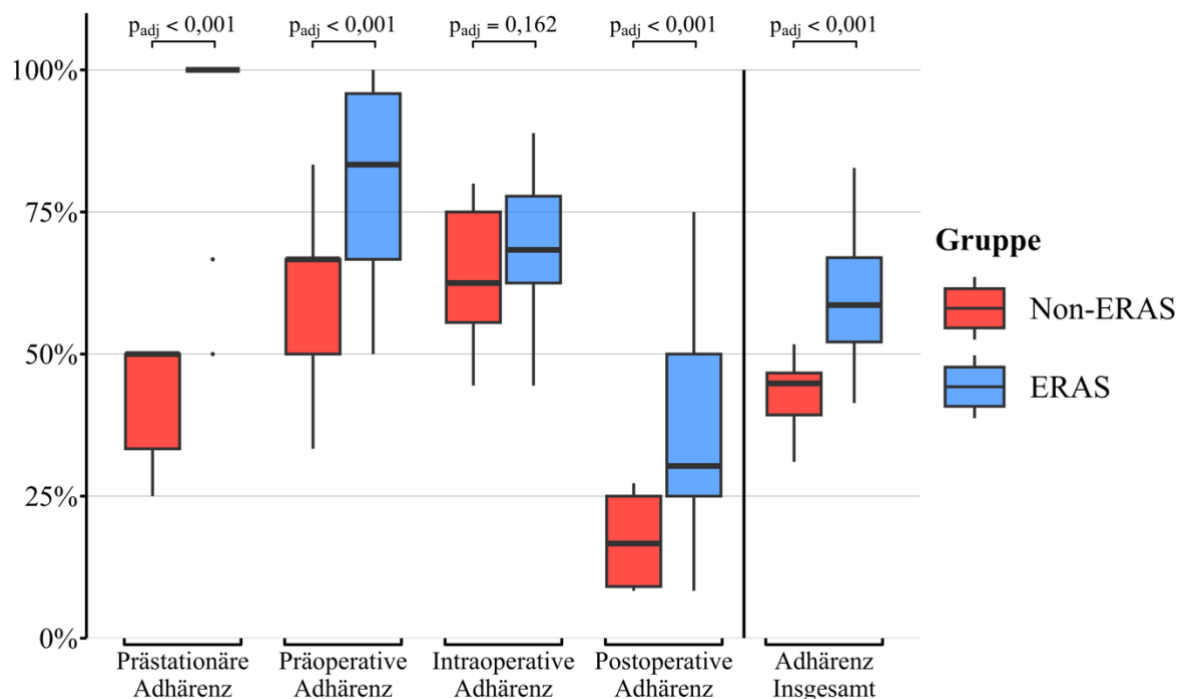


**Abb. 12: Komplikationsraten konventioneller Leberresektionen nach dem Propensity Score Match nach Genese.**  
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

In *Abbildung 13* sind die Adhärenzraten der beiden Kohorten der konventionellen Leberresektionen nach dem PSM in den einzelnen perioperativen Phasen sowie insgesamt abgebildet.

Während die intraoperative Adhärenz (69,0 % vs. 64,3 %,  $p_{\text{adj}} = 0,162$ ) durch die Implementierung des ERAS-Konzepts nicht signifikant stieg, konnte die Adhärenz in den weiteren perioperativen Phasen signifikant gesteigert werden. Die prästationäre Adhärenz stieg von 44,6 % auf 92,6 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ), die präoperative Adhärenz von 62,7 % auf 78,4 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) und die postoperative Adhärenz stieg von 17,2 % auf 35,8 % in der ERAS-Kohorte ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).

So konnte die gesamte perioperative Adhärenz bei konventionellen Leberresektionen nach dem PSM von 43,1 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 59,2 % in der ERAS-Kohorte gesteigert werden ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).



**Abb. 13: Adhärenz konventioneller Leberresektionen nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.**  
Ermittlung von  $p_{\text{adj}}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

#### 4.5. Auswertung der Leberresektionen ohne lokale Komplikationen

Aus *Tabelle 10* kann die Verteilung der präoperativen Kovariablen entnommen werden, auf deren Basis der PSM durchgeführt wurde. Vor dem PSM bestand die ERAS-Kohorte aus 139 Patient\*innen, wohingegen die Non-ERAS-Kohorte aus 37 Patient\*innen bestand. Nach dem PSM bestand die ERAS-Kohorte aus 84 Patient\*innen und die Non-ERAS-Kohorte aus 34 Patient\*innen.

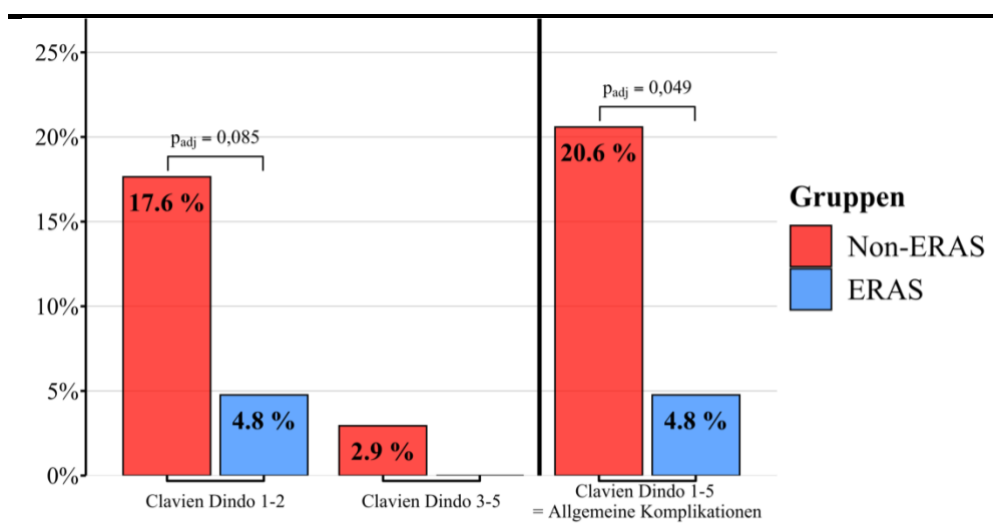
Vor dem PSM fanden sich bei einigen Kovariablen noch wesentliche Unterschiede. So unterschieden sich vor dem PSM der Anteil von Patient\*innen mit neoadjuvanter Radiotherapie, der Anteil von Patient\*innen, die bereits im rechten Oberbauch operiert worden waren, der Anteil von Patient\*innen mit einer Major-Resektion sowie der Anteil von Patient\*innen, bei denen der Tumor maligne war. Nach dem PSM hingegen waren alle Kovariablen balanciert zwischen den Kohorten (SMD <0,2).

| <b>Tabelle 10: Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der Leberresektionen ohne lokale Komplikationen.</b> |                      |                      |       |                        |                       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|------------------------|-----------------------|-------|
| Durchschnitt ( $\pm$ SD), Median [IQR] oder N (%).                                                                      |                      |                      |       |                        |                       |       |
|                                                                                                                         | Vor dem PSM          |                      |       | Nach dem PSM           |                       |       |
|                                                                                                                         | Non-ERAS<br>(N = 37) | ERAS<br>(N = 139)    | SMD   | Non-ERAS<br>(N = 34)   | ERAS<br>(N = 84)      | SMD   |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                                                                              | 17 (45,9 %)          | 64 (46,0 %)          | 0,002 | 16 (47,1 %)            | 37 (44,0 %)           | 0,060 |
| <b>Alter bei Eingriff</b>                                                                                               | 61,65 ( $\pm$ 17,26) | 62,60 ( $\pm$ 13,32) | 0,062 | 61,88 ( $\pm$ 17,61)   | 61,94 ( $\pm$ 14,16)  | 0,004 |
| <b>BMI</b>                                                                                                              | 25,47 ( $\pm$ 4,48)  | 25,81 ( $\pm$ 4,64)  | 0,075 | 25,46 ( $\pm$ 4,47)    | 26,04 ( $\pm$ 4,74)   | 0,125 |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>                                                                                       | 11 (29,7 %)          | 48 (34,5 %)          | 0,103 | 8 (23,5 %)             | 20 (23,8 %)           | 0,007 |
| <b>Neoadjuvante Radiotherapie</b>                                                                                       | 6 (16,2 %)           | 4 (2,9 %)            | 0,466 | 3 (8,8 %)              | 4 (4,8 %)             | 0,162 |
| <b>Voroperiert (im rechten OB)</b>                                                                                      | 7 (18,9 %)           | 55 (39,6 %)          | 0,466 | 6 (17,6 %)             | 16 (19,0 %)           | 0,036 |
| <b>Serum-Bilirubin (mmol/l)</b>                                                                                         | 7,5<br>[5,6 – 10,3]  | 7,2<br>[5,05 – 10,3] | 0,115 | 7,25<br>[5,38 - 10,25] | 7,70<br>[5,3 - 12,18] | 0,036 |
| <b>ASA-Klassifikation 3-4</b>                                                                                           | 18 (48,6 %)          | 79 (56,8 %)          | 0,165 | 17 (50,0 %)            | 43 (51,2 %)           | 0,024 |
| <b>Major-Resektion (<math>\geq</math>3 Segmente)</b>                                                                    | 17 (45,9 %)          | 79 (56,8 %)          | 0,219 | 16 (47,1 %)            | 40 (47,6 %)           | 0,011 |
| <b>Resektat maligne (in der Histologie)</b>                                                                             | 27 (73,0 %)          | 119 (85,6 %)         | 0,316 | 24 (70,6 %)            | 66 (78,6 %)           | 0,184 |

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; OB, Oberbauch; PSM, Propensity Score Match; SMD, Standardized Mean Difference.

Durch die gezielte Implementierung des ERAS-Protokolls konnte die Rate der alleinig auftretenden allgemeinen Komplikationen zwischen den Propensity Score-gepaarten Kohorten signifikant von 20,6 % auf 4,8 % gesenkt werden,  $OR = 0,19$  (95% KI: 0,05 – 0,71;  $p_{adj} = 0,049$ ; vgl. [Abb. 14](#)). Dies kam insbesondere durch eine große Differenz der leichten Komplikationen (CD I-II) von 17,6 % in der Non-ERAS-Kohorte gegenüber 4,8 % in der ERAS-Kohorte zustande,  $OR = 0,23$  (95% KI: 0,06 – 0,89;  $p_{adj} = 0,085$ ), auch wenn die Reduktion nach der Benjamini-Hochberg-Adjustierung nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Schwere Komplikationen (CD III-V) traten in der ERAS-Kohorte nicht auf (0,0 %), während in der Non-ERAS-Kohorte eine schwere Komplikation auftrat (2,9 %). Aus diesem Grund erfolgte hier keine statistische Analyse.



**Abb. 14:** Komplikationsraten bei Leberresektionen ohne lokale Komplikationen nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo. Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

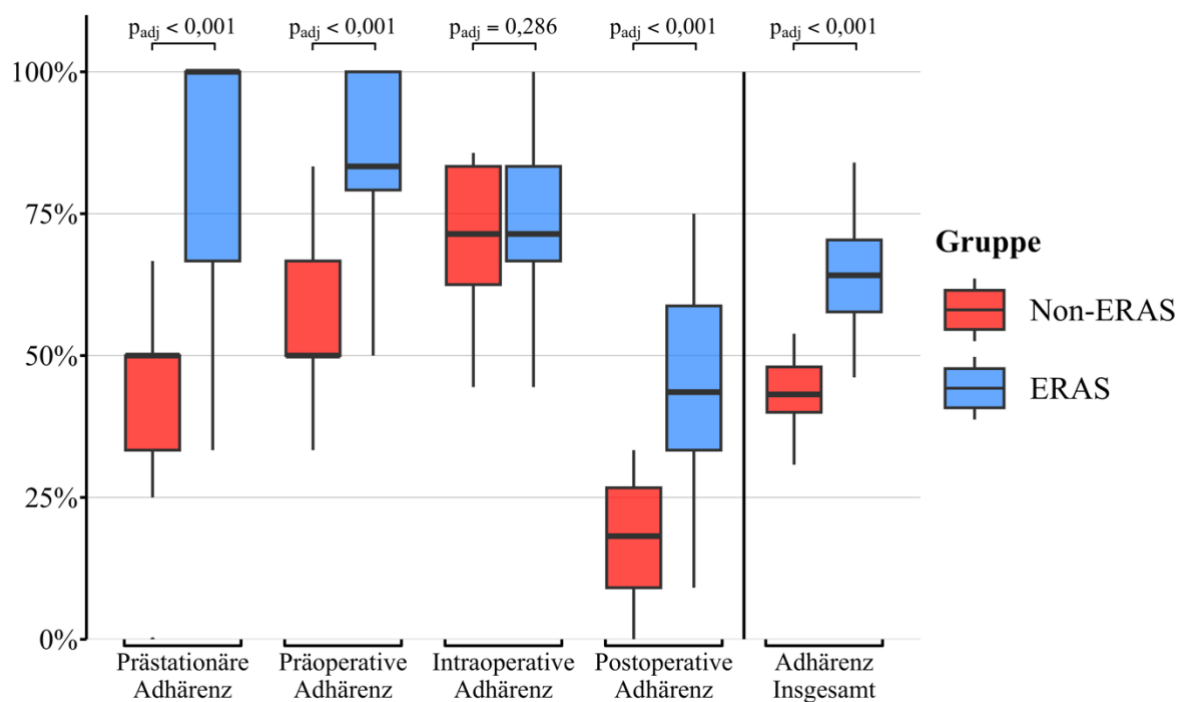
In *Abbildung 15* sind die Adhärenzraten der beiden Kohorten ohne lokale Komplikationen nach dem PSM in den einzelnen perioperativen Phasen sowie insgesamt abgebildet.

Während auch in dieser Analyse die intraoperative Adhärenz durch die Implementierung des ERAS-Konzepts nahezu konstant blieb (73,1 % vs. 70,4 %,  $p_{\text{adj}} = 0,28$ ), konnte die Adhärenz in den weiteren perioperativen Phasen signifikant gesteigert werden.

Die prästationäre Adhärenz stieg von 44,1 % auf 88,7 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ), die präoperative Adhärenz von 57,8 % auf 82,7 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) und die postoperative Adhärenz von 17,7 % auf 44,4 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) in der ERAS-Kohorte.

Die gesamte perioperative Adhärenz konnte somit von 43,3 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 64,4 % in der ERAS-Kohorte gesteigert werden ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).

## 6



**Abb. 15: Adhärenz bei Leberresektionen ohne lokale Komplikationen nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.**  
Ermittlung von  $p_{\text{adj}}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

#### 4.6. Auswertung der Leberresektionen der ERAS-Gruppe nach Adhärenz

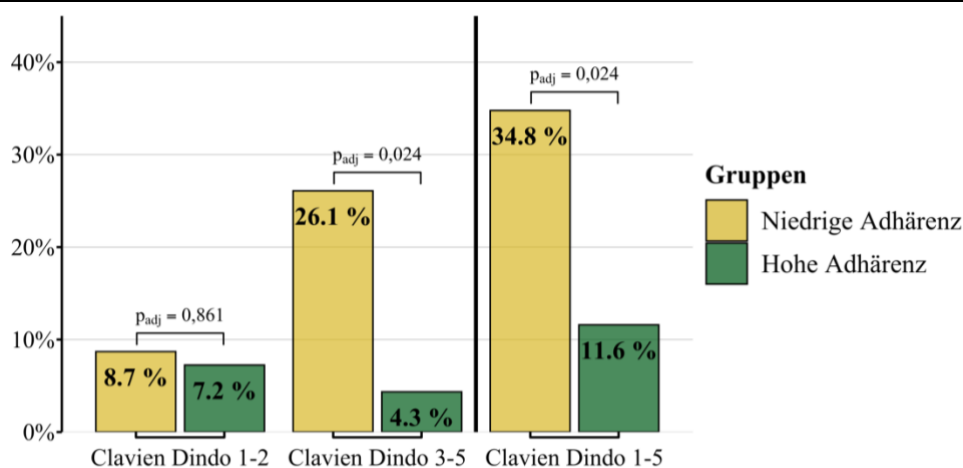
Die mediane Adhärenz der ERAS-Patient\*innen am ERAS-Protokoll betrug 63,0 %, sodass dies die Grenze für die beiden zu vergleichenden Kohorten war. Aus *Tabelle 11* kann die Verteilung der präoperativen Kovariablen entnommen werden, auf deren Basis der PSM der ERAS-Patient\*innen durchgeführt wurde. Vor dem PSM bestand die Kohorte mit niedriger Adhärenz ( $\leq$  mediane Adhärenz) aus 92 Patient\*innen, wohingegen die Kohorte mit hoher Adhärenz ( $>$  mediane Adhärenz) aus 89 Patient\*innen bestand. Nach dem PSM bestanden beide Kohorten aus 69 Patient\*innen. Vor dem PSM unterschieden sich der Anteil von Patient\*innen, die bereits im rechten Oberbauch operiert worden waren, die Serum-Bilirubinkonzentration, der Anteil von Patient\*innen mit einer Major-Resektion sowie der Anteil von Patient\*innen, bei denen der Tumor maligne war. Nach dem PSM waren alle Kovariablen balanciert zwischen den Kohorten (SMD  $<0,2$ ).

**Tabelle 11: Kovariablen vor und nach dem Propensity Score Match der ERAS-Gruppe nach Adhärenz.**  
Die ERAS-Gruppe wurde am Median der Gesamtadhärenz (62,96%) unterteilt.  
Durchschnitt ( $\pm$  SD), Median [IQR] oder N (%).

|                                                          | Vor dem PSM                           |                                    |       | Nach dem PSM                          |                                    |       |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------|---------------------------------------|------------------------------------|-------|
|                                                          | Adhärenz<br>$\leq$ Median<br>(N = 92) | Adhärenz<br>$>$ Median<br>(N = 89) | SMD   | Adhärenz<br>$\leq$ Median<br>(N = 69) | Adhärenz<br>$>$ Median<br>(N = 69) | SMD   |
| <b>Weiblich</b>                                          | 37 (40,2 %)                           | 44 (49,4 %)                        | 0,186 | 28 (40,6 %)                           | 34 (49,3 %)                        | 0,175 |
| <b>Alter bei Eingriff</b>                                | 63,38 ( $\pm$ 12,96)                  | 61,88 ( $\pm$ 12,60)               | 0,118 | 63,12 ( $\pm$ 13,74)                  | 61,29 ( $\pm$ 12,64)               | 0,138 |
| <b>BMI</b>                                               | 26,33 ( $\pm$ 4,78)                   | 25,80 ( $\pm$ 4,96)                | 0,109 | 26,14 ( $\pm$ 4,20)                   | 26,08 ( $\pm$ 5,11)                | 0,014 |
| <b>Neoadjuvante<br/>Chemotherapie</b>                    | 28 (30,4 %)                           | 35 (39,3 %)                        | 0,187 | 24 (34,8 %)                           | 22 (31,9 %)                        | 0,062 |
| <b>Neoadjuvante<br/>Radiotherapie</b>                    | 6 (6,5 %)                             | 3 (3,4 %)                          | 0,146 | 4 (5,8 %)                             | 3 (4,3 %)                          | 0,066 |
| <b>Voroperiert<br/>(im rechten OB)</b>                   | 33 (35,9 %)                           | 41 (46,1 %)                        | 0,208 | 30 (43,5 %)                           | 27 (39,1 %)                        | 0,088 |
| <b>Serum-Bilirubin<br/>(mmol/l)</b>                      | 7,7 [5 - 12,7]                        | 7,5 [5,3 - 9,9]                    | 0,237 | 6,3 [4,4 - 10,1]                      | 7,9 [5,3 - 10,6]                   | 0,154 |
| <b>ASA-Klassifikation<br/>3-4</b>                        | 49 (53,3 %)                           | 51 (57,3 %)                        | 0,081 | 35 (50,7 %)                           | 39 (56,5 %)                        | 0,116 |
| <b>Major-Resektion<br/>(<math>\geq</math>3 Segmente)</b> | 65 (70,7 %)                           | 49 (55,1 %)                        | 0,327 | 46 (66,7 %)                           | 44 (63,8 %)                        | 0,061 |
| <b>Resektat maligne<br/>(in der Histologie)</b>          | 85 (92,4 %)                           | 73 (82,0 %)                        | 0,314 | 62 (89,9 %)                           | 59 (85,5 %)                        | 0,133 |

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; OB, Oberbauch; PSM, Propensity Score Match; SMD, Standardized Mean Difference.

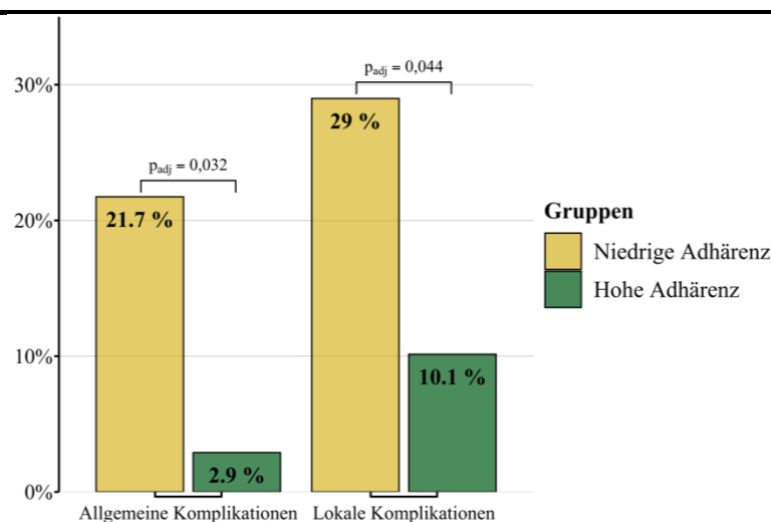
Die Rate der Patient\*innen mit Komplikationen war in der Kohorte mit hoher Adhärenz mit 11,6 % signifikant niedriger als in der Kohorte mit niedriger Adhärenz mit 34,8 %,  $OR = 0,25$  (95% KI: 0,1 – 0,95;  $p_{adj} = 0,024$ ; vgl. [Abb. 16](#)). Insbesondere die Rate der schweren Komplikationen (CD III-V) sank dabei signifikant um fünf Sechstel von 26,1 % auf 4,3 %,  $OR = 0,13$  (95% KI: 0,04 – 0,46;  $p_{adj} = 0,024$ ). Die Rate der Patient\*innen mit leichten Komplikationen (CD I-II) war zwar numerisch bei hoher Adhärenz ebenfalls niedriger (7,2 % vs. 8,7 %), jedoch ohne statistische Signifikanz,  $OR = 0,82$  (95% KI: 0,24 – 2,83;  $p_{adj} = 0,861$ ).



**Abb. 16:** Komplikationsraten bei hoher vs. niedriger Adhärenz am ERAS-Protokoll nach dem Propensity Score Match nach Clavien-Dindo. Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

Bei der Auswertung der Komplikationsraten nach Genese konnten hochsignifikante Zusammenhänge zwischen Adhärenz und Komplikationsraten beschrieben werden (vgl. [Abb. 17](#)). So sank die Rate der allgemeinen Komplikationen von 21,7 % auf 2,9 % in der Kohorte mit hoher Adhärenz,  $OR = 0,11$  (95% KI: 0,02 – 0,49;  $p_{adj} = 0,032$ ).

Die Rate der lokalen Komplikationen sank von 29,0 % auf 10,1 % bei hoher Adhärenz,  $OR = 0,28$  (95% KI: 0,11 – 0,71;  $p_{adj} = 0,044$ ).



**Abb. 17:** Komplikationsraten bei hoher vs. niedriger Adhärenz am ERAS-Protokoll nach dem Propensity Score Match nach Genese.

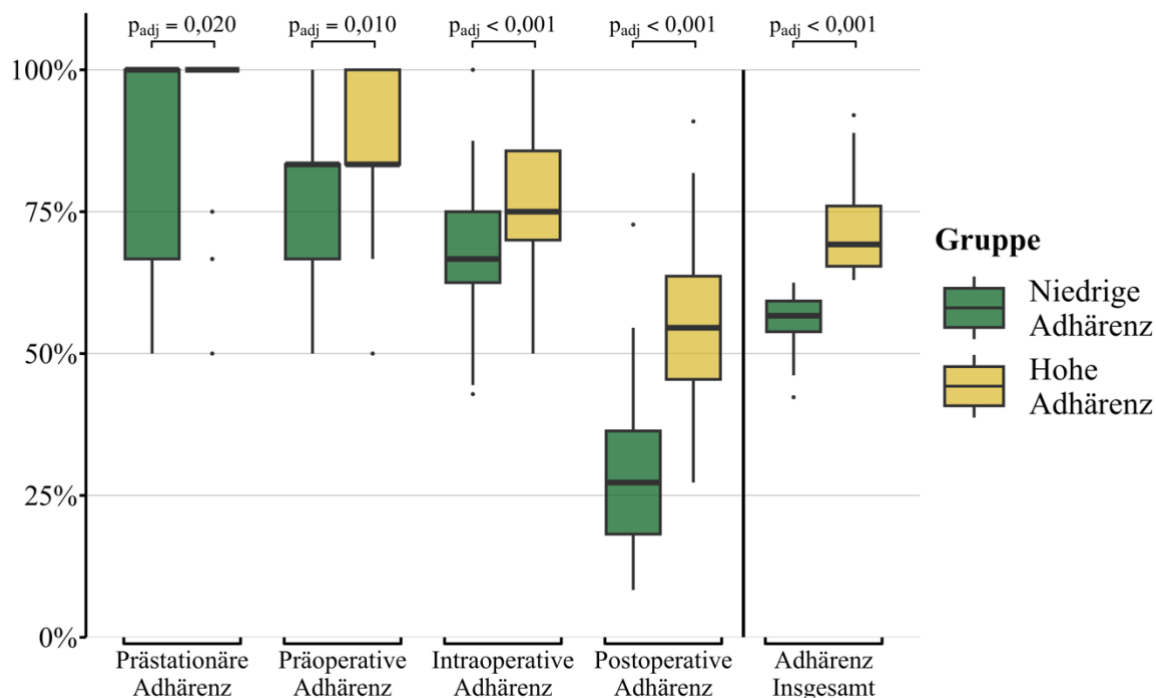
Ermittlung von  $p_{adj}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

In *Abbildung 18* sind die Adhärenzraten der ERAS-Kohorte unterteilt nach einer niedrigen ( $\leq$  mediane Adhärenz) vs. einer hohen ( $>$  mediane Adhärenz) Gesamtadhärenz nach dem PSM in den einzelnen perioperativen Phasen sowie insgesamt dargestellt.

Die prästationäre Adhärenz lag dabei bei 87,1 % in der Gruppe mit der niedrigen Gesamtadhärenz und bei 93,6 % in der Gruppe mit der hohen Gesamtadhärenz ( $p_{\text{adj}} = 0,02$ ). Ebenso war die präoperative Adhärenz mit 79,7 % vs. 86,0 % ( $p_{\text{adj}} = 0,01$ ), die intraoperative Adhärenz mit 68,5 % vs. 76,8 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) und die postoperative Adhärenz mit 28,8 % vs. 55,4 % ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) stets in der Gruppe mit der hohen Gesamtadhärenz höher.

Die gesamte perioperative Adhärenz lag somit im Durchschnitt bei 55,8 % unter den ERAS-Patient\*innen mit niedriger medianer Gesamtadhärenz und bei 71,2 % unter den ERAS-Patient\*innen mit hoher medianer Gesamtadhärenz ( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ).

Diese Analyse zeigt, dass die Unterschiede zwischen ERAS-Patient\*innen mit einer hohen Gesamtadhärenz und ERAS-Patient\*innen mit einer niedrigen Gesamtadhärenz in allen vier perioperativen Phasen wiederzufinden waren und nicht lediglich durch einen großen Unterschied in einer dieser Phasen zustande kam.



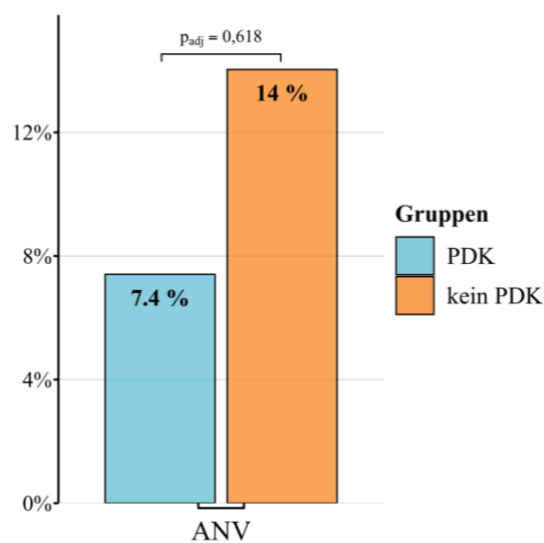
**Abb. 18: Adhärenz bei hoher vs. niedriger Adhärenz am ERAS-Protokoll nach dem Propensity Score Match in den perioperativen Phasen sowie insgesamt.**  
Ermittlung von  $p_{\text{adj}}$  mittels Generalized Estimating Equation und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.



#### 4.7. Periduralkatheter bei konventionellen Eingriffen

Insgesamt wurden 32,1 % (n = 27) der 84 konventionellen Leberresektionen (ERAS und Non-ERAS) mit einem Periduralkatheter (PDK) durchgeführt. Während nur 7,4 % (n = 2) dieser 27 Patient\*innen mit konventionellen Leberresektionen und PDK ein akutes Nierenversagen (ANV) erlitten, waren es 14,0 % (n = 8) der 57 Patient\*innen mit konventionellen Leberresektionen ohne PDK (vgl. *Abb. 19*) – der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p_{\text{adj}} = 0,618$ ).

Im direkten Zusammenhang mit einem PDK traten keine Komplikationen auf (n = 0), weder postpunktionelle Kopfschmerzen noch epidurale Hämatome.



**Abb. 19: Prävalenz von akutem Nierenversagen bei konventionellen Leberresektionen in Abhängigkeit von der Verwendung eines Periduralkatheters.**

ANV, akutes Nierenversagen; PDK, Periduralkatheter.

Ermittlung von  $p_{\text{adj}}$  mittels exaktem Fisher-Test und Benjamini-Hochberg-Adjustierung.

### 5. Diskussion

Die einzige kurative Therapie von Lebertumoren ist die chirurgische Resektion. Aufgrund der hohen perioperativen Morbidität und Mortalität, die mit Eingriffen an der Leber einhergehen, wurden seit Beginn der Leberchirurgie Konzepte entwickelt, um diese Eingriffe für Patient\*innen sicherer zu gestalten. Vielfach bezogen sich diese auf die Modifikation der chirurgischen Techniken. Seit Beginn der 1990er Jahre finden perioperative Fast-Track- und ERAS-Konzepte Anwendung in der Chirurgie und seit einigen Jahren auch in der Leberchirurgie.<sup>2,57</sup> Diese umfassenden, perioperativen Behandlungsprotokolle sollen durch einen eingriffsspezifischen, interdisziplinären und evidenzbasierten Maßnahmenkatalog (sog. „ERAS-Protokoll“) vor allem postoperative Komplikationen reduzieren und so die Rekonvaleszenz der Patient\*innen beschleunigen. Das ERAS-Konzept und die davon abgeleiteten klinisch angewandten ERAS-Protokolle adressieren überwiegend Patient\*innen, die eine allgemeine Komplikation (wie Pneumonien, kardiale oder renale Komplikationen) entwickeln könnten. Somit profitieren vom ERAS-Konzept gerade hochbetagte Patient\*innen und Patient\*innen mit vorbekanntem Risikoprofil.<sup>90</sup> Patient\*innen mit chirurgischen Komplikationen (wie Blutungen oder Nahtinsuffizienzen) erleiden häufig im weiteren perioperativen Verlauf durch die verzögerte Rekonvaleszenz auch eine allgemeine Komplikation und haben meist einen deutlich verlängerten Krankenhausaufenthalt, abweichend von dem regulären Verlauf je nach spezifischer Eingriffsart.<sup>91</sup>

Bei der Beschreibung der Auswirkung eines ERAS-Protokolls auf die Komplikationsraten nach chirurgischen Eingriffen ist besonders die perioperative Adhärenz der Patient\*innen am ERAS-Protokoll und an den einzelnen perioperativen ERAS-Maßnahmen entscheidend, wie die ERAS Compliance Group bereits 2015 zeigen konnten. In einer multizentrischen Studie zur Implementierung von ERAS-Protokollen bei kolorektalen Eingriffen wurde beobachtet, dass es eine steigende Adhärenz an den ERAS-Maßnahmen mit einer Reduktion der Komplikationsraten sowie der Aufenthaltsdauer assoziiert ist.<sup>20</sup> Eine kontinuierliche Evaluation der einzelnen Bestandteile des ERAS-Protokolls ist dabei essenziell, um eine fortlaufende, evidenzbasierte Optimierung der ERAS-Leitlinien zu gewährleisten.

### 5.1. Komplikationsraten

Die hier vorgelegte Studie ist eine prospektive kontrollierte nicht-randomisierte Studie. Um die Komplikationsraten nach elektiven leberresezierenden Eingriffen dieser Studie mit aktuellen Daten in der Literatur zu vergleichen, wurden sechs randomisierte kontrollierte Studien (RCT; *engl.: randomized controlled trial*)<sup>1,3,4,6,8,9</sup>, fünf prospektive nicht-randomisierte kontrollierte Studien (nRCT; *engl.: non-randomized controlled trial*)<sup>10,11,13-15</sup> sowie drei Meta-Analysen<sup>2,5,7</sup> anhand einer systematischen Literaturrecherche erfasst und ausgewertet. Die Meta-Analysen umfassten dabei neben den genannten Studien auch retrospektive Analysen aus den Jahren 2008 bis 2019.

Die Komplikationsraten der hier vorgelegten Studie können [Tabelle 12](#) entnommen werden. Die Komplikationsraten der Meta-Analysen sind in [Tabelle 13](#) zusammengefasst, während die Komplikationsraten der anderen zuvor genannten Studien in [Tabelle 14](#) aufgeführt werden.

Bei dem Großteil der aktuellen Studien erfolgte keine Unterteilung und somit auch keine Untersuchung der Komplikationen nach Genese (allgemein vs. lokal). Vielmehr wurde lediglich die Raten der leichten (Clavien-Dindo I-II; CD I-II) und schweren (Clavien-Dindo III-V; CD III-V) Komplikationen angegeben, wobei sowohl allgemeine als auch chirurgische Komplikationen eingeschlossen wurden. Sofern es mithilfe der Artikel möglich war, wurden die allgemeinen und lokalen Komplikationsraten ergänzt, insbesondere, um die gewünschte Auswirkung der ERAS-Protokolle auf die allgemeine Komplikationsrate zu untersuchen (*vgl. [Tabelle 14](#)*). Bei den Meta-Analysen war ein solches Herausarbeiten der Komplikationsraten nach Genese nicht möglich. Hier erfolgte die Unterscheidung der Komplikationsraten lediglich nach der Art der Studien (nRCTs und RCTs) sowie nach der Eingriffsart (minimalinvasiv und konventionell).

Tabelle 12: Komplikationsraten in der hier vorgelegten Studie.

| Auswertung                | Komplikationsraten |          |                                                   |                                                   |                                                   |                                                  |                                                   |
|---------------------------|--------------------|----------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                           | ERAS               | Non-ERAS | Insgesamt                                         | Allgemein                                         | Lokal                                             | Clavien-Dindo I – II                             | Clavien-Dindo III – IV                            |
| <b>Gesamt</b>             | 125                | 49       | 29,6 % vs. 38,8 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,393$ ) | 15,2 % vs. 20,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,545$ ) | 25,6 % vs. 26,5 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,981$ ) | 9,6 % vs. 18,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,232$ ) | 20,0 % vs. 20,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,993$ ) |
| <b>Minimal-invasiv</b>    | 77                 | 31       | 11,7 % vs. 32,3 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,049$ ) | 6,5 % vs. 16,1 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,240$ )  | 6,5 % vs. 19,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,122$ )  | 6,5 % vs. 12,9 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,427$ ) | 5,2 % vs. 19,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,085$ )  |
| <b>Konventionell</b>      | 34                 | 17       | 41,2 % vs. 58,8 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,393$ ) | 23,5 % vs. 35,3 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,533$ ) | 41,2 % vs. 41,2 %<br>( $p_{\text{adj}} = 1,000$ ) | 5,9 % vs. 29,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,085$ ) | 35,3 % vs. 29,4 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,810$ ) |
| <b>Ohne lokale Kompl.</b> | 84                 | 34       | 4,8 % vs. 20,6 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,049$ )  | 4,8 % vs. 20,6 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,049$ )  | NA                                                | 4,8 % vs. 17,6 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,085$ ) | 0,0 % vs. 2,9 %                                   |
| <b>Nach Adhärenz</b>      | 69                 | 69       | 11,6 % vs. 34,8 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,024$ ) | 2,9 % vs. 21,7 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,032$ )  | 10,1 % vs. 29,0 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,044$ ) | 7,2 % vs. 8,7 %<br>( $p_{\text{adj}} = 0,861$ )  | 4,3 % vs. 26,1<br>( $p_{\text{adj}} = 0,024$ )    |

Kompl., Komplikationen.

Tabelle 13: Komplikationsraten in den aktuellen Meta-Analysen.

| Name, Jahr                    | Komplikationsraten |          |                                      |                                      |                                      |                                      |                                      |
|-------------------------------|--------------------|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                               | ERAS               | Non-ERAS | Insgesamt                            | nRCTs                                | RCTs                                 | Minimalinvasiv                       | Konventionell                        |
| <b>Noba, 2020<sup>2</sup></b> | 1633               | 1862     | 31,0 % vs. 44,3 %<br>( $p < 0,001$ ) | 33,1 % vs. 44,8 %<br>( $p < 0,001$ ) | 24,5 % vs. 42,6 %<br>( $p < 0,001$ ) | 31,9 % vs. 45,2 %<br>( $p = 0,003$ ) | 30,3 % vs. 39,9 %<br>( $p = 0,08$ )  |
| <b>Wang, 2017<sup>5</sup></b> | 1297               | 1278     | 28,4 % vs. 37,6 %<br>( $p = 0,001$ ) | 32,6 % vs. 43,1 %<br>( $p = 0,01$ )  | 14,9 % vs. 21,2<br>( $p = 0,01$ )    | 18,0 % vs. 32,6 %<br>( $p = 0,01$ )  | 29,9 % vs. 38,3 %<br>( $p = 0,005$ ) |
| <b>Zhao, 2017</b>             | 482                | 514      | 16,6 % vs. 26,3 %<br>( $p < 0,001$ ) | <i>Keine nRCTs eingeschlossen</i>    | 16,6 % vs. 26,3 %<br>( $p < 0,001$ ) | 16,5 % vs. 32,0 %<br>( $p = 0,003$ ) | 16,6 % vs. 23,3 %<br>( $p = 0,007$ ) |

RCTs, randomisiert kontrollierte Studien; nRCTs, nicht-randomisiert kontrollierte Studien.

**Tabelle 14: Komplikationsraten in vergleichbaren Studien.**

| Name, Jahr                        | n    |          | Komplikationsraten               |                                  |                                  |                      |                                  |
|-----------------------------------|------|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|
|                                   | ERAS | Non-ERAS | Insgesamt                        | Allgemein                        | Lokal                            | Clavien-Dindo I – II | Clavien-Dindo III – IV           |
| <b>RCTs</b>                       |      |          |                                  |                                  |                                  |                      |                                  |
| <b>Liang, 2018<sup>1</sup></b>    | 58   | 61       | 36,2 % vs. 55,7 %<br>(p = 0,033) | NA                               | NA                               | 27,6 % vs. 37,7 %    | 8,6 vs 18,0 %                    |
| <b>Qi, 2018<sup>3</sup></b>       | 80   | 80       | 28,8 % vs. 48,8 %<br>(p = 0,009) | 12,5 % vs. 23,8 % <sup>a</sup>   | 16,3 % vs. 25,0 % <sup>a</sup>   | 27,5 % vs. 46,3 %    | 1,3 % vs. 2,5 %                  |
| <b>Liang, 2016<sup>4</sup></b>    | 80   | 107      | 22,5 % vs. 43,9 %<br>(p = 0,002) | 5,0 % vs. 15,9 % <sup>a</sup>    | 17,5 % vs. 28,0 % <sup>a</sup>   | 16,3 % vs. 22,4 %    | 6,3 % vs. 21,5 %                 |
| <b>He, 2015<sup>6</sup></b>       | 48   | 38       | 14,6 % vs. 15,8 %<br>(p = 0,88)  | NA                               | NA                               | 10,4 % vs. 10,5 %    | 4,2 % vs. 5,3 %                  |
| <b>Jones, 2013<sup>8</sup></b>    | 46   | 45       | 17 vs 31 %<br>(p = 0,126)        | 7 vs 27 %<br>(p = 0,020)         | 15 % vs. 11 %<br>(p = 0,612)     | NA                   | NA                               |
| <b>Ni, 2013<sup>9</sup></b>       | 80   | 80       | 30,0 vs 46,3 %<br>(p = 0,03)     | 16,3 % vs. 31,3 % <sup>a</sup>   | 13,8 % vs. 15,0 % <sup>a</sup>   | 15,0 % vs. 30,0 %    | 15,0 % vs. 16,3 %                |
| <b>nRCTs</b>                      |      |          |                                  |                                  |                                  |                      |                                  |
| <b>Pickens, 2021<sup>10</sup></b> | 218  | 53       | NA                               | NA                               | NA                               | NA                   | 32 % vs. 42 %<br>(p = 0,187)     |
| <b>Kaibori, 2017<sup>11</sup></b> | 47   | 24       | 19,1 % vs. 20,8 %<br>(p = 0,866) | NA                               | 19,1 % vs. 20,8 %<br>(p = 0,866) | NA                   | 19,1 % vs. 20,8 %<br>(p = 0,866) |
| <b>Dasari, 2015<sup>13</sup></b>  | 91   | 93       | 32,9 % vs. 34,4 %<br>(p = 0,876) | 14,2 % vs. 17,2 %<br>(p = 0,687) | 18,6 % vs. 17,2 %<br>(p = 0,848) | 28,6 % vs. 20,4 %    | 4,3 % vs. 13,9 %<br>(p = 0,039)  |
| <b>Day, 2015<sup>14</sup></b>     | 75   | 43       | 37,3 % vs. 60,0 %<br>(p = 0,015) | NA                               | NA                               | 25,3 % vs. 44,2 %    | 12,0 % vs. 16,3 %<br>(p = 0,513) |
| <b>Lin, 2011<sup>15</sup></b>     | 56   | 61       | 37,5 % vs. 37,7 %<br>(p = 0,982) | 26,8 % vs. 34,4 %<br>(p = 0,371) | 19,6 % vs. 9,8 %<br>(p = 0,133)  | 32,1 % vs. 32,8 %    | 5,4 % vs. 4,9 %                  |

<sup>a</sup> nicht angegeben, aber aus angegebenen Tabellen berechenbar. PONV, Lungeninfiltrate, tiefe Venenthrombosen galten hierbei als allgemeinen Komplikationen. NA, nicht angegeben; nRCTs, nicht-randomisiert kontrollierte Studien; RCTs, randomisiert kontrollierte Studien.

### 5.1.1. Einfluss von ERAS auf die Ergebnisqualität nach elektiven Leberresektionen

Der positive Einfluss eines ERAS-Konzepts auf die Komplikationsraten nach elektiven konventionellen und minimalinvasiven Leberresektionen konnte in den aktuellen Metaanalysen gezeigt werden (vgl. Tabelle 13).<sup>2,5,7</sup> Zhao et al. beschreiben 2017 bei der Analyse von sieben RCTs mit 996 leberchirurgischen Patient\*innen eine signifikante Reduktion der Gesamtkomplikationsrate von 26,3 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 16,6 % in der ERAS-Kohorte.<sup>7</sup> Im selben Jahr zeigte auch die Arbeitsgruppe um Wang bei der Analyse von 19 Studien mit 2.575 Patient\*innen nach Leberresektionen eine Reduktion der Gesamtkomplikationsrate durch die Anwendung von ERAS-Protokollen von 37,6 % auf 28,4 %.<sup>5</sup> In der aktuellen und zugleich umfangreichsten Meta-Analyse aus dem Jahr 2020 zur Auswirkung von ERAS-Protokollen auf die Gesamtkomplikationsrate konnten Noba et al. die positive Auswirkung von ERAS-Protokollen auf die Gesamtkomplikationsrate nach Leberresektionen bestätigen. Bei der Analyse von 3.495 Patient\*innen aus 26 Studien wurde eine Reduktion der Gesamtkomplikationsrate von 44,3 % auf 31,0 % beschrieben.<sup>2</sup> In allen drei Meta-Analysen wurde jedoch keine Unterscheidung zwischen allgemeinen und lokalen Komplikationen getroffen.

In der hier vorgelegten Studie war bei der Untersuchung der Gesamtkohorte (konventionelle und minimalinvasive Leberresektionen) ein mit den Meta-Analysen vergleichbarer Trend zur Reduktion der Gesamtkomplikationsrate zu erkennen, dieser erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau. Dabei ist hervorzuheben, dass die Gesamtkomplikationsrate und die Rate an allgemeinen Komplikationen in der hier vorgelegten Studie nach Einführung des ERAS-Protokolls numerisch um jeweils etwa ein Viertel geringer waren (-23,7 % beziehungsweise -25,5 %), wenngleich auch die Veränderung der allgemeinen Komplikationen das Signifikanzniveau nicht erreichte.

Bei der Betrachtung der Komplikationsraten in den vergleichbaren Studien fällt auf, dass alle eine geringere Gesamtkomplikationsrate in der ERAS- als in der Non-ERAS-Kohorte aufzeigen, wobei die Reduktion bei meisten RCTs das Signifikanzniveau erreicht, bei den meisten nRCTs hingegen nicht.<sup>1,3,4,6,8-11,13-15</sup> Lediglich die Studie von He et al. aus dem Jahr 2015 bei 86 Patient\*innen nach laparoskopischer Leberresektion konnte als einzige RCT keine signifikante Reduktion der Komplikationen nach Einführung des ERAS-Protokolls aufzeigen (15,8 % vs. 14,6 %;  $p = 0,88$ ), wobei dies durch eine bereits niedrige Gesamtkomplikationsrate vor Einführung des ERAS-Protokolls erklärt werden kann.<sup>6</sup> Im Gegenzug dazu zeigte unter den nRCTs lediglich die Studie von Day et al. aus dem Jahr 2015 mit 118 leberresezierten Patient\*innen eine wesentliche Reduktion der Gesamtkomplikationsrate durch die Einführung eines ERAS-Protokolls auf, während die Komplikationsraten bei den anderen aktuellen nRCTs zwischen ERAS- und Non-ERAS-

Patient\*innen vergleichbar waren (vgl. Tabelle 14).<sup>14</sup> Die Studie von Day et al. ist somit auch die einzige aktuelle nRCT, deren Reduktion der Gesamtkomplikationsrate das Signifikanzniveau erreichte. Diese Komplikationsreduktion kam bei Day et al., wie auch in der hier vorgelegten Studie, insbesondere durch die geringe Rate leichter Komplikationen (CD I-II) nach Implementierung des ERAS-Protokolls zustande.<sup>14</sup>

Diese Rate leichter Komplikationen lag in der hier vorgelegten Studie in der ERAS-Kohorte nur noch bei etwa der Hälfte des Ausgangswert der Non-ERAS Kohorte (-47,8 %). Lediglich Ni et al. zeigten 2013 bei 160 randomisierten Patient\*innen mit konventionellen Leberresektionen bei hepatozellulärem Karzinom eine stärkere Reduktion der leichten Komplikationen (CD I-II) von 30 % auf 15 % durch die Einführung eines Fast-Track-Protokolls.<sup>9</sup>

Entsprechend der in der hier vorgelegten Studie niedrigen Gesamtkomplikationsrate von 29,6 % nach Implementierung des ERAS-Protokolls, ist hervorzuheben, dass über 70 % der ERAS-Patient\*innen nach elektiven Leberresektionen das Krankenhaus verließen, ohne eine Komplikation erlitten zu haben. Demgegenüber waren es vor Einführung des ERAS-Protokolls lediglich 61,2 %. Diese Raten komplikationsfreier perioperativer Verläufe bei ERAS-Patient\*innen nach Leberresektionen finden sich in den Ergebnissen der Meta-Analysen von Noba et al. und von Wang et al. wieder, bei denen 69 % und 71,6 % der ERAS-Patient\*innen keine Komplikationen aufwiesen.<sup>2,5</sup>

Generell ist unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur zu beobachten, dass die Implementierung eines ERAS-Protokolls zu einer Komplikationsreduktion nach elektiven, konventionell und minimalinvasiv durchgeführten Leberresektionen führen kann. Insbesondere fällt auf, dass die Reduktion der Komplikationen bei den RCTs stärker ausfällt als bei den nRCTs (vgl. Tabelle 14). Da die RCTs mit höherer interner Validität als die nRCTs auch eine höhere Evidenz bieten, würde dies ebenfalls für die Effektivität eines ERAS-Konzepts im Hinblick auf die Ergebnisqualität in der elektiven Leberchirurgie sprechen.

### 5.1.2. Einfluss von ERAS auf die Ergebnisqualität nach elektiven minimalinvasiven Leberresektionen

Als einer der wichtigsten Bestandteile des ERAS-Konzepts wird die Durchführung einer minimalinvasiven OP-Technik angesehen. Ein großer Anteil der Operationen in der hier vorgelegten Studie (fast zwei Drittel) wurde minimalinvasiv durchgeführt, was auch im internationalen Vergleich einen hohen Wert für ein Leberzentrum darstellt.<sup>92</sup> Als einer der wenigen vornehmlich chirurgischen Aspekte des ERAS-Protokolls ist es von großem Interesse, diese Eingriffsart gesondert zu betrachten. In der hier vorgelegten Studie zeigt sich eine signifikante Senkung der Gesamtkomplikationsrate (CD I-V) bei minimalinvasiven Leberresektionen um mehr als die Hälfte und damit stärker als bei den minimalinvasiven Leberresektionen in der aktuellen Literatur.<sup>2,5,7</sup> Im Jahr 2016 beschrieben Liang et al. bei 187 randomisierten, laparoskopisch leberresezierten Patient\*innen eine signifikante Senkung der Gesamtkomplikationsrate um etwa 50 % von 43,9 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 22,5 % in der ERAS-Kohorte. Darüber hinaus sank die Rate der allgemeinen Komplikationen bei laparoskopisch operierten Patient\*innen nach der Implementierung des ERAS-Protokolls, wobei es hier zu keiner statistischen Auswertung durch die Arbeitsgruppe kam.<sup>4</sup> Zwei Jahre später konnte die selbe Arbeitsgruppe um Liang bei 119 randomisierten, laparoskopisch leberresezierten Patient\*innen erneut eine signifikante Senkung der Gesamtkomplikationsrate aufzeigen, diesmal um 35 % von 55,7 % in der Non-ERAS-Kohorte auf 36,2 % in der ERAS-Kohorte.<sup>1</sup> Liang et al. konnten also zwar ebenfalls signifikante Senkungen der Komplikationsraten nach minimalinvasiven Leberresektionen beschreiben, jedoch waren weder die Senkungen so stark noch die beobachteten Komplikationsraten so niedrig wie in der hier vorgelegten Studie (vgl. *Tabelle 12*).

An der Untersuchung der minimalinvasiv Leberresezierten der hier vorgelegten Studie ist herauszuheben, dass die untersuchten Komplikationsraten nach der Einführung des ERAS-Protokolls etwa 50 – 70 % geringer ausfielen als in der Non-ERAS-Kohorte. Hierbei fällt zunächst die numerische, jedoch nicht signifikante Reduktion der schweren, interventionspflichtigen Komplikationen (beispielsweise zu drainierende Pleuraergüsse und Gallenleckagen oder reoperierte Nachblutungen; CD III-V) auf. Auch die geringere Rate der lokalen (chirurgischen) Komplikationen in der ERAS-Kohorte ist zu erwähnen, wenngleich auch bei der Reduktion der lokalen Komplikationen das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Für einen positiven Einfluss des ERAS-Protokolls spricht darüber hinaus die erhebliche numerische Senkung der leichten (CD I-II) und vor allem der allgemeinen Komplikationsraten um knapp 50 % respektive 60 %.



He et al. konnten in ihrer RCT zu minimalinvasiv leberresezierenden Eingriffen keine signifikante Senkung der Komplikationen durch die Implementierung eines ERAS-Protokolls aufzeigen, allerdings beschrieben sie eine insgesamt sehr geringe Komplikationsrate von nur etwa 15 % nach Leberresektionen sowohl vor als auch nach Einführung eines ERAS-Protokolls.<sup>6</sup>

Dem gegenüber konnte in allen aktuellen Meta-Analysen eine signifikante Reduktion der Komplikationsraten durch ERAS-Protokolle nach minimalinvasiven Leberresektionen beobachtet werden.<sup>2,5,7</sup> Die Reduktionen lagen dabei zwischen etwa 30 % bei 868 minimalinvasiv operierten Patient\*innen aus sechs Studien in der Meta-Analyse von Noba et al. und nahezu 50 % bei 333 minimalinvasiv operierten Patient\*innen aus drei Studien in der Meta-Analyse von Zhao et al. und fielen somit anteilig geringer aus als in der hier vorgelegten Studie.<sup>2,7</sup>

Da die minimalinvasive Leberchirurgie eine vergleichsweise neue Entwicklung darstellt, ist es wichtig, die Entwicklung der minimalinvasiven Chirurgie an der Chirurgischen Klinik der Charité näher zu erläutern. Bereits vor 2018 wurden mehr als 250 minimalinvasive Leberresektionen durchgeführt.<sup>93</sup> In der Literatur wird die mediane institutionelle Lernkurve für laparoskopische Leberresektionen mit 34 Fällen und für robotische Leberresektionen mit 20 Fällen angegeben.<sup>94</sup> Somit kann festgestellt werden, dass die Lernkurve für minimalinvasive Leberchirurgie bereit vor Beginn der Kontrollgruppe abgeschlossen war. Eine zusätzliche Analyse, welche die chirurgische Expertise für minimalinvasive Leberresektionen berücksichtigt, hat sich aus Sicht der Forschungsgruppe daher nicht ergeben.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Patient\*innen, bei denen eine minimalinvasive Technik bei leberresezierenden Eingriffen zur Anwendung kommt, zusätzlich auch von der Implementierung eines ERAS-Protokolls profitieren können. Neben der Reduktion der Gesamtkomplikationsrate nach Einführung eines ERAS-Protokolls bei der überwiegenden Mehrheit der Studien, kann in einigen Studien auch eine numerisch geringere allgemeine Komplikationsrate in den ERAS-Kohorten beobachtet werden.

### 5.1.3. Einfluss von ERAS auf die Ergebnisqualität nach elektiven konventionellen Leberresektionen

Bei den konventionell operierten Patient\*innen konnte nach der Einführung des ERAS-Protokolls eine um etwa ein Drittel geringere Gesamtkomplikationsrate als davor beobachtet werden, wenngleich die Reduktion das Signifikanzniveau nicht erreichte. Das Ausbleiben eines stärkeren Effekts scheint dabei vor allem auf die leicht steigende Rate an schwereren Komplikationen (CD III-V) zurückzuführen zu sein, da die Rate der Patient\*innen mit leichten Komplikationen (CD I-II) zumindest numerisch um 80 % in der ERAS-Kohorte sank. Die fehlende Signifikanz beruht hierbei am ehesten auf der fehlenden Power bei Kohortenstärken von lediglich 17 in der Non-ERAS-Kohorte und 34 in der ERAS-Kohorte.

In dieser Gruppe fällt auf, dass alle Patient\*innen der ERAS-Kohorte, die eine Komplikation erlitten, auch eine lokale Komplikation hatten und somit bei niemandem in der ERAS-Kohorte eine alleinige allgemeine Komplikation auftrat. Währenddessen hatten 17,6 % der Patient\*innen der Non-ERAS-Kohorte bei konventionellen Leberresektionen eine alleinige allgemeine Komplikation (n = 3). Somit ist bei den konventionellen Leberresektionen zu beobachten, dass die alleinig auftretenden allgemeinen Komplikationen durch die Implementierung des ERAS-Protokolls eher vermieden werden konnten. Der unter 1.1. und 3.5.2.3. beschriebene, angestrebte Effekt des ERAS-Konzepts, die Rate von allgemeinen Komplikationen zu minimieren, konnte in der Gruppe der konventionellen Leberresektionen damit erreicht werden. Die lokale (chirurgische) Komplikationsrate hingegen wurde durch das ERAS-Protokoll nicht beeinflusst.

In den meisten vergleichbaren Studien mit konventionellen Leberresektionen konnten ebenfalls keine signifikante Senkung der Gesamtkomplikationen beschrieben werden.<sup>8,11,15</sup> Jones et al. beschrieben 2013 bei 91 randomisierten, offen leberresezierten Patient\*innen eine signifikant auf etwa ein Viertel gesenkte Rate allgemeiner Komplikationen, während die lokalen Komplikationen in der ERAS-Kohorte etwa ein Drittel über dem der Non-ERAS-Kohorte lag, jedoch ohne statistische Signifikanz.<sup>8</sup> In der Studie von Lin et al. aus dem Jahr 2011 mit 117 Patient\*innen sank nach der Einführung eines Fast-Track-Protokolls die Rate allgemeiner Komplikationen um etwa 22 %, während sich die Rate lokaler Komplikationen verdoppelte. Die Veränderungen der beiden Komplikationsraten waren jedoch nicht statistisch signifikant.<sup>15</sup> Ni et al. hingegen konnten eine signifikante Senkung der Komplikationen durch die Implementierung eines ERAS-Protokolls beschreiben, wobei auch hier die Anzahl der allgemeinen Komplikationen abnahm, während die Häufigkeit lokaler Komplikationen konstant blieb.<sup>9</sup> Generell dokumentierten diese Studien jedoch niedrigere Komplikationsraten bei konventionellen Leberresektionen, als sie in der hier vorgelegten Studie beschrieben wurden

(vgl. Tabelle 12, Tabelle 14). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass am Campus Virchow-Klinikum Leberresektionen zunehmend minimalinvasiv durchgeführt werden.<sup>93</sup> Sehr komplexe Eingriffe sowie Eingriffe bei Patient\*innen, welche sich aufgrund von bereits bestehenden Komorbiditäten keinem minimalinvasiven Eingriff unterziehen können, werden konventionell operiert. Dies spiegelt sich in einem höheren Alter, einer höheren Rate an Patient\*innen mit malignen Lebertumoren und Major-Resektionen bei den konventionell operierten Patient\*innen im Vergleich zu den minimalinvasiv operierten Patient\*innen wider (vgl. Tabelle 8, Tabelle 9). Diese Faktoren werden generell mit einer erhöhten Morbidität assoziiert.<sup>34</sup> Dies beeinträchtigt die Vergleichbarkeit mit Studien aus Kliniken, die ausschließlich konventionelle Leberresektionen durchführen.

Keine der Meta-Analysen zeigte eine so starke prozentuale Reduktion der Komplikationen bei konventionell Leberresezierten wie die hier vorgelegte Studie. Aufgrund der weitaus höheren Patient\*innenzahlen in den Meta-Analysen waren die Reduktionen bei Wang et al. mit 2.233 und Zhao et al. mit 663 konventionell resezierten Patient\*innen jedoch statistisch signifikant.<sup>5,7</sup> Die geringe Anzahl an Patient\*innen wäre auch ein Kritikpunkt an der konventionellen Kohorte in der hier vorgelegten Studie. Durch lediglich 17 konventionell operierte Patient\*innen in der Non-ERAS Gruppe, ergab sich nach dem Propensity-Score-Matching nur eine kleine Kohorte von insgesamt 51 Patient\*innen in der konventionellen Kohorte (17 Non-ERAS- vs. 34 ERAS-Patient\*innen).

Für eine aussagekräftige statistische Untersuchung sind die Gruppen der Patient\*innen mit konventionellen Leberresektionen zu klein. Eine verlässliche Aussage dieser Studie wäre durch einen höheren Anteil konventionell operierter Non-ERAS-Patient\*innen möglich. Dies scheint jedoch vor dem Hintergrund der in der Literatur wiederholt aufgezeigten Vorteile von minimalinvasiver gegenüber konventioneller Chirurgie bei leberesezierenden Eingriffen nicht praktikabel.<sup>95,96</sup> Der Trend in der Leberchirurgie geht zur minimalinvasiven Eingriffstechnik, womit der durchschnittliche konventionelle Eingriff komplexer werden wird.<sup>92</sup> In Zusammenschau mit der Literatur ist die Einführung eines ERAS-Protokolls auch für diese komplexen Fälle als Vorteil zu werten.

### 5.1.4. Einfluss von ERAS auf das alleinige Auftreten von allgemeinen Komplikationen nach elektiven Leberresektionen

Die nach Leberresektionen auftretenden allgemeinen Komplikationen können Zentralvenenkatheter-Infektionen, Harnwegsinfektionen, Pleuraergüsse, Pneumonien, Gerinnungsstörungen und akutes Nierenversagen umfassen.<sup>97,98</sup> Sie treten am häufigsten als Folge von lokalen (chirurgischen) Komplikationen auf. Wie unter 1.1. und 3.5.2.3. beschrieben, ist das zentrale Ziel des ERAS-Konzepts jedoch die Reduktion der alleinigen allgemeinen Komplikationen. Im Folgenden wird somit die wesentliche, angestrebte Auswirkung des ERAS-Protokolls untersucht, wobei eine deutliche Verbesserung der Ergebnisqualität für diese Patient\*innen nach Implementierung eines ERAS-Protokolls beobachtet werden konnte. Nur noch 4,8 % (n = 4) der ERAS-Patient\*innen erlitten nach der Leberresektion eine alleinige allgemeine Komplikation, während diese Komplikationen vor Implementierung mit 20,6 % (n = 7) etwa viermal so häufig auftraten. Im Vergleich dieser Ergebnisse mit denen der Gesamtkohorte (vgl. 4.2.) erlitten somit in der Non-ERAS-Kohorte etwa ein Fünftel der Patient\*innen eine allgemeine Komplikation, auch ohne Zusammenhang mit einer lokalen Komplikation. In der ERAS-Kohorte zeigte sich hingegen, dass der Großteil der auftretenden allgemeinen Komplikationen im Zusammenhang mit lokalen Komplikationen steht und die alleinigen allgemeinen Komplikationen durch das ERAS-Protokoll deutlich reduziert werden konnten.

Zum Zeitpunkt des Verfassens der hier vorgelegten Studie ist dem Autor keine andere Publikation bekannt, welche eine derartige Untersuchung durchführte, bei der alle Patient\*innen mit lokalen Komplikationen ausgenommen waren. Da in den meisten anderen Publikationen alleinige allgemeine Komplikationen nicht aufgeführt werden, ist ein Vergleich mit anderen Kohorten erschwert.

Bei den Studien aber, die Komplikationsraten nach der Genese der Komplikation dokumentierten, konnte beobachtet werden, dass die Rate der allgemeinen Komplikationen in den ERAS-Kohorten stets stärker abnahm als die der lokalen Komplikationen.<sup>3,4,8,9,13,15</sup> Jones et al. zeigten, wie oben beschrieben, dass ein ERAS-Protokoll die allgemeine Komplikationsrate signifikant senkt, während die lokale Komplikationsrate in ihrer Untersuchung steigt.<sup>8,15</sup> In den beiden nRCTs, welche die Art der Komplikationen dokumentierten, wurden numerisch niedrigere allgemeine Komplikationsraten in der ERAS-Kohorte dokumentiert, während chirurgische Komplikationen in den ERAS-Kohorten häufiger auftraten. Die Änderungen der beiden Komplikationsraten erreichten jedoch sowohl in der oben beschriebenen Studie von Lin et al. als auch in der Studie von Dasari et al. an 184 leberresezierten Patient\*innen keine statistische Signifikanz.<sup>13,15</sup>

Es ist anzumerken, dass bei den Publikationen von Qi et al, Liang et al. Ni et al. und Dasari et al. entweder nur eine allgemeine oder eine lokale Komplikation pro Patient\*in dokumentiert

wurde.<sup>1,3,4,9,10,13</sup> Ob Patient\*innen lediglich eine der beiden Komplikationen erlitten, oder ob nur die schwerste Komplikation dokumentiert wurde, lässt sich aus den Publikationen nicht erschließen. In der hier vorgelegten Studie, der von Jones et al. sowie der von Lin et al. hingegen wurden pro Patient\*in sowohl allgemeine als auch lokale Komplikationen dokumentiert, sofern beide während des Krankenhausaufenthaltes auftraten.<sup>8</sup> Eine einheitliche Dokumentation alleiniger auftretender allgemeiner Komplikationen sollte zukünftig zur Evaluation und Vergleichbarkeit der Auswirkung eines ERAS-Protokolls angestrebt werden.

Die Rate an Patient\*innen mit alleiniger auftretenden allgemeinen Komplikationen scheint durch ein ERAS-Protokoll erfolgreich gesenkt werden zu können. Jedoch gibt es weiterhin einen nicht zu vernachlässigenden Anteil an Patient\*innen, die im Zuge von lokalen Komplikationen zusätzlich allgemeine Komplikationen entwickeln. Neben der Implementierung eines ERAS-Protokolls sollten auch Maßnahmen zur Reduktion lokaler (chirurgischer) Komplikationen bedacht werden.

### **5.1.5. Zusammenhang zwischen der Adhärenz der Patient\*innen am ERAS-Protokoll und der Ergebnisqualität nach elektiven Leberresektionen**

Die Adhärenz eines\*r Patient\*in am ERAS-Protokoll berechnet sich aus dem Verhältnis der erfüllten ERAS Maßnahmen und allen anzuwendenden ERAS-Maßnahmen des ERAS-Protokolls (vgl. 3.3.) Bei der Untersuchung der ERAS-Patient\*innen, die anhand der medianen Gesamtadhärenz am angewandten ERAS-Protokoll unterteilt wurden, zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Adhärenz am ERAS-Protokoll und einer niedrigen Komplikationsrate, insbesondere einer Reduktion der allgemeinen Komplikationsrate. Aber auch die Rate der lokalen sowie die Rate der schweren Komplikationen war in der Gruppe mit hoher Adhärenz hochsignifikant niedriger, während die Rate der leichten Komplikationen annähernd konstant blieb.

Dieser Auswertung könnte entgegengehalten werden, dass die Kausalität zwischen der Adhärenz und dem Komplikationsgeschehen nicht gegeben ist, da es für Patient\*innen, die eine Komplikation erleiden, schwerer ist, postoperative ERAS-Maßnahmen wie beispielsweise Mobilisation vollumfänglich umzusetzen. Es könnte in dieser Untersuchung also nicht nur eine niedrigere Adhärenz eine Komplikation zur Folge haben, sondern auch umgekehrt eine Komplikation zu einer niedrigeren Adhärenz führen. Jedoch zeigte sich nicht nur in der postoperativen, sondern auch bereits in den drei anderen perioperativen Phasen (prästationär, präoperativ, intraoperativ) ein (hoch-)signifikanter Unterschied in der Adhärenz zwischen den beiden Gruppen, sodass bereits prä- und intraoperative Unterschiede der Adhärenz zu Differenzen in den Komplikationsraten führen könnten.

Bemerkenswert ist, dass der größte Unterschied der Adhärenz in der postoperativen Phase zu beobachten war und diese Phase von hoher Relevanz zu sein scheint. Dies passt zur Beobachtung von Bakker et al. und Maessen et al., dass überwiegend postoperative ERAS-Maßnahmen den Verlauf nach chirurgischen Eingriffen signifikant beeinflussten.<sup>99,100</sup> Auch Aarts et al. kamen 2018 zu dem Schluss, dass insbesondere die postoperativen ERAS-Interventionen einen Einfluss auf die Ergebnisqualität haben.<sup>101</sup>

Insgesamt zeigt sich eine Korrelation zwischen einer hohen Adhärenz am ERAS-Protokoll und der Reduktion von Komplikationen bei elektiven Leberresektionen. Zur genauen Beschreibung der Auswirkung einer hohen Adhärenz an einem ERAS-Protokoll auf die perioperative Komplikationsrate wäre eine zeitgenaue Dokumentation der Durchführung der einzelnen ERAS-Maßnahmen sowie dem chronologischen Auftreten von Komplikationen (z.B. täglich) hilfreich. So ließe sich vergleichen, wie sich die Adhärenzen bis zum Auftreten einer (allgemeinen) Komplikation und danach verhalten. Es wäre dann möglich, zu analysieren, ob Patient\*innen bis zum Auftreten der

Komplikation bereits eine andere Adhärenzrate aufwiesen als Patient\*innen, die zu diesem Zeitpunkt keine Komplikation erlitten. Die nach der Komplikation nicht erfüllten ERAS-Maßnahmen würden demnach bei der Beurteilung der Adhärenz nicht so sehr ins Gewicht fallen wie in der aktuellen Analyse, womit möglicherweise eine bessere Kausalität zwischen Adhärenz und Komplikationsgeschehen aufgedeckt werden könnte.

## 5.2. Adhärenzentwicklung durch die strukturierte Implementierung eines ERAS-Protokolls

**Tabelle 15: Adhärenzraten in der hier vorgelegten Studie.**

| Auswertung                        | n    |          | Adhärenzraten                                     | Anzahl angewandter ERAS-Items der ERAS-Leitlinie |
|-----------------------------------|------|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                   | ERAS | Non-ERAS |                                                   |                                                  |
| <b>Gesamt</b>                     | 125  | 49       | 62,9 % vs. 43,9 %<br>( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) | 20                                               |
| <b>Minimalinvasiv</b>             | 77   | 31       | 66,5 % vs. 43,9 %<br>( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) | 20                                               |
| <b>Konventionell</b>              | 34   | 17       | 59,2 % vs. 43,1 %<br>( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) | 20                                               |
| <b>Ohne lokale Komplikationen</b> | 84   | 34       | 64,3 % vs. 43,3 %<br>( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) | 20                                               |
| <b>Nach Adhärenz</b>              | 69   | 69       | 55,8 % vs. 71,2 %<br>( $p_{\text{adj}} < 0,001$ ) | 20                                               |

**Tabelle 16: Adhärenzraten der Meta-Analysen und der vergleichbaren Studien.**

| Name, Jahr                        | n    |          | Adhärenzraten                                   | Anzahl angewandter ERAS-Items der ERAS-Leitlinie |
|-----------------------------------|------|----------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                   | ERAS | Non-ERAS |                                                 |                                                  |
| <b>Meta-Analysen</b>              |      |          |                                                 |                                                  |
| <b>Noba, 2020<sup>2</sup></b>     | 1633 | 1862     | 65,0 – 73,8 % vs. 20,0 – 48,0 % <sup>a</sup>    | 8 – 23 <sup>a</sup>                              |
| <b>Wang, 2017<sup>5</sup></b>     | 1297 | 1278     | NA                                              | 7 – 17 (i.D.: 12) <sup>a</sup>                   |
| <b>Zhao, 2017<sup>7</sup></b>     | 482  | 514      | NA                                              | 9 – 14 (Tabelle 2) <sup>b</sup>                  |
| <b>RCTs</b>                       |      |          |                                                 |                                                  |
| <b>Liang, 2018<sup>1</sup></b>    | 58   | 61       | 99,0% (Tabelle 7) <sup>b,c</sup>                | 20 <sup>a</sup>                                  |
| <b>He, 2015<sup>6</sup></b>       | 48   | 38       | 98,0% (Tabelle 4) <sup>b,c</sup>                | 13 (Tabelle 4) <sup>b</sup>                      |
| <b>Jones, 2013<sup>8</sup></b>    | 46   | 45       | 98,2% vs. 68,2 % (Tabelle 3) <sup>b</sup>       | 16 (Tabelle 3) <sup>b</sup>                      |
| <b>nRCTs</b>                      |      |          |                                                 |                                                  |
| <b>Pickens, 2021<sup>10</sup></b> | 218  | 53       | 70,8 vs. 68,7 %<br>( $p = 0,017$ ) <sup>a</sup> | 20                                               |
| <b>Kaibori, 2017<sup>11</sup></b> | 47   | 24       | 78,0 % (Tabelle 2) <sup>b,c</sup>               | 13 (Tabelle 1) <sup>b</sup>                      |
| <b>Day, 2015<sup>14</sup></b>     | 75   | 43       | >90 % <sup>a,c</sup>                            | 10 (Tabelle 1) <sup>b</sup>                      |

**i.D.**, im Durchschnitt; **NA**, nicht angegeben; **nRCTs**, nicht-randomisiert kontrollierte Studien; **RCTs**, randomisiert kontrollierte Studien; **Tabelle**, Tabelle.

<sup>a</sup> ist in jeweiliger Veröffentlichung angegeben. <sup>b</sup> ist in der jeweiligen Veröffentlichung nicht angegeben, aber basierend auf der genannten Tabelle aus der jeweiligen Veröffentlichung berechenbar. <sup>c</sup> nur Adhärenzraten der ERAS-Kohorte sind in der jeweiligen Veröffentlichung angegeben.



Bei den Analysen der Auswirkung einer strukturierten Einführung eines ERAS-Protokolls auf die Adhärenz an den einzelnen ERAS-Maßnahmen zeigte sich über die einzelnen Untersuchungen hinweg eine signifikante Zunahme der Gesamtadhärenz am ERAS-Protokoll von rund 43 % in der Non-ERAS-Kohorte zu mehr als 59 % in der ERAS-Kohorte. Im Vergleich mit den aktuellen Meta-Analysen stellt dies eine eher geringe Steigerung der Adhärenz dar, bewegt sich jedoch in den darin dokumentierten Adhärenzraten, sowohl für die Non-ERAS- als auch die ERAS-Kohorte.<sup>2,5,7</sup> Innerhalb der vergleichbaren RCTs und nRCTs zeigten sich weitaus höhere Adhärenzraten in den ERAS-Kohorten, sofern angegeben. Kaibori et al. berichteten 2017 bei 144 ERAS-Patient\*innen, die sich aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms einer erweiterten Leberresektion unterzogen, eine perioperative Adhärenz von 78,0 % am gewählten ERAS-Protokoll.<sup>11</sup> In den zuvor bereits dargestellten Studien von den Arbeitsgruppen um Liang, He, Jones und Day wurden in den ERAS-Kohorten sogar Adhärenzen von über 90 % am jeweiligen ERAS-Protokoll beschrieben.<sup>1,6,8,14</sup> Lediglich Pickens et al. dokumentierten 2021 eine im Literaturvergleich etwas niedrigere Adhärenzrate. Bei 218 ERAS-Patient\*innen wurde von der Arbeitsgruppe um Pickens eine Adhärenz von 70,8 % am ERAS-Protokoll der EIAS-Datenbank beschrieben. Dabei handelte es sich zwar um einen statistisch signifikanten Anstieg, jedoch war die Adhärenz der 53 Non-ERAS-Patient\*innen mit 68,7 % bereits vor Einführung des ERAS-Protokolls vergleichsweise hoch.<sup>10</sup>

Somit ist zu beobachten, dass die Adhärenz besonders bei den Studien hoch war, in denen ein eigens entwickeltes ERAS-Protokoll angewandt wurde, also die einzelnen ERAS-Maßnahmen selbst zusammengestellt wurden. Pickens et al. verwendeten, ebenso wie die hier vorgelegte Studie, die EIAS-Datenbank der ERAS®-Gesellschaft und damit ein ihnen vorgegebenes ERAS-Protokoll. Der Unterschied in der Adhärenz könnte darauf zurückzuführen sein, dass beim Erarbeiten der eigenen ERAS-Protokolle in den anderen Studien möglicherweise eine, wenn auch unbeabsichtigte, Auswahl von ERAS-Maßnahmen erfolgte, deren Umsetzung leicht möglich erscheint (z.B. Antibiotische Prophylaxe; vgl. *ERAS-Maßnahme 9* in Tabelle 2), während schwieriger zu implementierende ERAS-Maßnahmen (z.B. ZVD <5 cmH<sub>2</sub>O; vgl. *ERAS-Maßnahme 21* in Tabelle 2) trotz nachgewiesenem Nutzen eher weggelassen worden sein könnten.<sup>102</sup> Ein Vergleich der einzelnen ERAS-Implementierungen ist dadurch erschwert, dass es keine einheitliche Definition der zu messenden ERAS-Maßnahmen gibt. Darüber hinaus werden ERAS-Maßnahmen teils qualitativ, teils quantitativ gemessen. Bei dem ERAS-Item „Mobilisation“ wird bei vielen ERAS-Protokollen gemessen, ob bei dem\*der Patient\*in eine bestimmte Anzahl von Mobilisationen durchgeführt wurde, also dieser Umstand mit Ja oder Nein beantwortet.<sup>1,6,8,11,14</sup> Währenddessen wird im Protokoll der EIAS-Datenbank das ERAS-Item „Mobilisation“ in drei quantitativen ERAS-Maßnahmen umgesetzt, bei

denen eine bestimmte Mindestdauer an Mobilisation pro Tag vorgegeben war (vgl. *ERAS-Maßnahmen 27-29* in *Tabelle 2*).

Dementsprechend stehen Studien, die einem extern vorgegebenen ERAS-Protokoll folgen, größeren Herausforderungen bei der Umsetzung gegenüber, sofern das Protokoll von der aktuellen Standardvorgehensweise der Klinik abweicht. Beispielsweise setzte ein Großteil der Vergleichsstudien das ERAS-Item „Peridural-Anästhesie“ als ERAS-Maßnahme so um, dass zur opioidsparenden Analgesie auf PDKs zurückgegriffen wird (basierend auf Erkenntnissen aus ERAS-Protokollen der Kolorektalchirurgie)<sup>2,5-8,11,14</sup>, während die ERAS<sup>®</sup>-Gesellschaft bei konventionellen Hepatektomien ausdrücklich vom Gebrauch eines PDKs abrät und diese Empfehlung so in der EIAS-Datenbank umsetzt (vgl. *ERAS-Maßnahme 17* in *Tabelle 2*).<sup>77</sup> Ebenso enthielten in der Meta-Analyse von Noba et al. vergleichsweise wenige Studien die ERAS-Items „keine präoperative sedative Medikation“ (9 von 26 Studien), „PONV-Prophylaxe“ (9/26) oder „postoperative Glykämiekontrolle“ (4/26)<sup>2</sup>, während diese durch das ERAS-Protokoll der EIAS-Datenbank in der hier vorgelegten Studie vorgeschrieben waren. Ein Ausschließen von vermeintlich schwieriger umzusetzenden ERAS-Items aus dem ERAS-Protokoll könnte so a priori zu einer vergleichsweise hohen Gesamtadhärenz führen.

In dieser Studie konnte über alle Auswertungen hinweg in der intraoperativen Phase keine Steigerung der Adhärenz durch die Implementierung des ERAS-Protokolls beschrieben werden. Meist lag in dieser Phase jedoch schon vor Einführung eine sehr hohe Adhärenz an der ERAS-Leitlinie und damit am vorgegebenen ERAS-Protokoll vor, was eine wesentliche Steigerung erschwerte. Acht der 10 intraoperativen ERAS-Maßnahmen des ERAS-Protokolls basierten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der ERAS-Leitlinie 2016 jedoch auf niedriger bis moderater Evidenz. Die hohe Evidenz bei der Verwendung einer Omentoplastik (vgl. *ERAS-Maßnahme 14* in *Tabelle 2*) basierte ausschließlich auf Studien mit konventionellen Leberresektionen.<sup>57</sup> Da sich zwischenzeitlich die Evidenzlage zu vielen dieser ERAS-Maßnahmen beziehungsweise zu den zugrundeliegenden ERAS-Items der Leitlinie aktualisiert und teilweise auch geändert hat, bedürfen diese ERAS-Items einer Revision – insbesondere bei minimalinvasiven Eingriffen (z.B. die Verwendung eines angemessenen ZVDs; vgl. *5.3.*).<sup>103</sup>

Generell ist zu beobachten, dass nur wenige der publizierten ERAS-Studien die Adhärenzen am ERAS-Protokoll dokumentieren und diese bei den verschiedenen Protokollen stark variieren.<sup>2,104</sup> Dabei konnten Maessen et al. bereits 2007 zeigen, dass das Vorhandensein eines ERAS-Protokolls allein nicht ausreicht, um die Strukturen und das Handeln einer routinierten chirurgischen Abteilung zu verändern. Sie beschrieben bei 425 Patient\*innen, die sich einer elektiven konventionellen kolorektalen Resektion unterzogen und perioperativ nach einem ERAS-Protokoll behandelt wurden,

dass zwar die funktionelle Rekonvaleszenz beschleunigt wurde, jedoch insbesondere postoperativ die Adhärenzen am ERAS-Protokoll niedrig blieben und zwischen einzelnen Kliniken sehr unterschiedlich waren.<sup>100</sup>

Die interdisziplinäre, kontinuierliche Evaluation der Adhärenzraten – insbesondere an einzelnen ERAS-Maßnahmen – trägt durch die Identifikation von Hindernissen in der Umsetzung eines solchen ERAS-Protokolls dazu bei, die Ergebnisqualität zu steigern. Darüber hinaus sollte eine externe Validierung der Protokoll-Umsetzung erfolgen, weswegen webbasierte, multizentrische Datenbanken mit Audit-Funktion, wie die EIAS-Datenbank, von der ERAS®-Gesellschaft empfohlen werden.<sup>104</sup>

Eine fundierte Diskussion über den Grad der Implementierung eines ERAS-Protokolls kann also nur geführt werden, wenn neben den klinischen Auswirkungen (Komplikationsraten, Krankenhausaufenthaltsdauer) auch die perioperativen Adhärenzen am ERAS-Protokoll beschrieben werden.

### 5.3. Kritikpunkte am ERAS-Protokoll der EIAS-Datenbank

Die Relevanz einzelner ERAS-Items der Leitlinie und deren Umsetzung in der EIAS-Datenbank als ERAS-Maßnahmen sollten diskutiert werden. Dabei handelt es sich einerseits um ERAS-Items, die von konventionellen auf minimalinvasive Eingriffe extrapoliert wurden und andererseits um ERAS-Items, bei denen die EIAS-Datenbank nur eine binäre Adhärenzbewertung zulässt.

#### 5.3.1. ERAS-Items bei minimalinvasiven leberresezierenden Eingriffen

Die Pflicht zur Anlage einer Omentumplastik nach linkseitigen Leberresektionen (*vgl. ERAS-Maßnahme 14 in Tabelle 2*) basiert auf zwei in der ERAS-Leitlinie zitierten RCTs mit kleinen Fallzahlen ( $n = 40$ ,  $n = 49$ ), von denen auch nur eine signifikante Senkung verzögerter Magenentleerungen aufzeigen konnte.<sup>57,105,106</sup> Eine weitere, retrospektive Studie konnte ebenfalls eine Reduktion der verzögerten Magenentleerungen durch die Anwendung einer Omentumplastik beschreiben<sup>107</sup>. In allen Studien wurden dabei konventionelle Leberresektionen durchgeführt, sodass dies nicht zwangsläufig auf minimalinvasive Eingriffe übertragen werden kann. Zwar sind Omentumplastiken laparoskopisch möglich (wie beispielweise bei Zystenentdachungen<sup>108,109</sup>), die Abwägung zwischen Risiken einer eventuell verlängerter Operationsdauer<sup>109</sup> und dem Nutzen sollte jedoch eher individuell erfolgen. Daraus hat sich für den klinischen Alltag ergeben, dass Operateur\*innen der minimalinvasiven Technik dazu tendieren, routinemäßig keine Omentumplastik mehr bei laparoskopischen Leberresektionen durchzuführen.<sup>103</sup> Da Studien zur Omentumplastik bei minimalinvasiven Leberresektionen bisher fehlen, stellt sich die Frage, ob eine generelle Pflicht zur Omentumplastik bei linkseitigen Leberresektionen noch zielführend ist.

Zur Vermeidung von intraoperativem Blutverlust empfiehlt die ERAS®-Gesellschaft die Einhaltung eines niedrigen zentralvenösen Drucks (ZVD) ( $<5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ; *vgl. ERAS-Maßnahme 21 in Tabelle 2*), insbesondere während der Parenchymdurchtrennung.<sup>57</sup> Auch hier basiert die Wahl des Grenzwertes von  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  auf Studien mit konventionellen Leberresektionen. Die Einhaltung dieses niedrigen ZVDs ist in der minimalinvasiven Chirurgie jedoch durch den Druck des angelegten Pneumoperitoneums erschwert. Odenberg et al. konnten bereits 1995 aufzeigen, dass das Anlegen eines Pneumoperitoneums zwischen  $11$  und  $13 \text{ mmHg}$  den ZVD signifikant ansteigen lässt, wobei angemerkt werden muss, dass eine gleichzeitige aufrechtere Lagerung des\*der Patient\*in den ZVD normalisieren kann.<sup>110</sup> Leberresektionen werden jedoch in Rückenlage durchgeführt. Studien zur Ergebnisqualität bei minimalinvasiven Leberresektionen in Abhängigkeit vom ZVD könnten dazu beitragen, einen „Ziel-ZVD“ in Abhängigkeit vom intraperitonealen Druck zu ermitteln.

### 5.3.1. ERAS-Maßnahmen mit „Alles oder Nichts“-Prinzip

Wie bereits unter 1.4.3. und 3.5.2.5. und in Tabelle 2 beschrieben, sieht die ERAS-Leitlinie trotz inkonklusiver Studienlage<sup>78,79</sup> vor, bei konventionellen Leberresektionen wegen der befürchteten Gefahr eines akuten Nierenversagens (ANV) durch Hypotension auf die Verwendung eines PDKs zu verzichten. In der hier vorgelegten Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von ANV zwischen Patient\*innen mit konventionellen Leberresektionen mit PDK und ohne PDK beobachtet werden. Die Rate des ANV war bei den Patient\*innen mit PDK sogar nur etwa halb so hoch wie bei denen ohne PDK (7,4 % vs. 14,0 %), wenn auch ohne statistische Signifikanz. Dabei muss erwähnt werden, dass sich diese Auswertung nicht aus den a priori aufgestellten Fragestellungen ergab (vgl. 2.). Vielmehr ergab sie sich retrospektiv in den zweiwöchentlichen Audit-Treffen. Somit kann diese Auswertung lediglich als ein Hinweis auf das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der Verwendung eines PDK und dem Auftreten eines ANV gesehen werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass kein Propensity Score Matching erfolgte.

Insgesamt erscheint eine individuell abzuwägende Verwendung des PDKs bei elektiven leberresezierten Eingriffen sinnvoller, anstatt bei allen konventionellen Leberresektionen die Verwendung eines PDKs auszuschließen, zumal PDKs durch Sicherstellung einer effizienten Schmerztherapie das Erreichen anderer ERAS-Maßnahmen wie der Mobilisation erleichtern sowie die Rekonvaleszenz insgesamt beschleunigen können.<sup>79</sup> So könnte ein risikostratifizierter Einsatz von PDKs nach Resektionsausmaß und somit steigendem Risiko eines Posthepatektomie-Leberversagens mit konsekutiver Hypotension oder einer postoperativen Gerinnungsstörung erfolgen. Bei kleineren Eingriffen, die aufgrund von Adhäsionen oder anderen Kontraindikationen für minimalinvasive Eingriffe konventionell durchgeführt werden, ist hingegen nicht zwingend von einem erhöhten Komplikationsrisiko durch PDKs auszugehen, weshalb ein genereller Verzicht auf PDKs bei konventionellen Leberresektionen unbegründet scheint.

Ebenso erscheinen Empfehlungen der ERAS-Leitlinie zur Verwendung von Abdominaldrainagen und postoperativen Magensonden (vgl. *ERAS-Maßnahmen 13* und *20* in Tabelle 2) bei der Vielfalt leberchirurgischer Eingriffe zu undifferenziert formuliert. Während die ERAS-Leitlinie von 2016 noch keine klare Aussage zur Verwendung von Abdominaldrainagen enthält<sup>57</sup>, spricht sich die ERAS®-Gesellschaft mittlerweile dafür aus, die prophylaktische Anlage einer Abdominaldrainage bei allen nicht-zirrhotischen Patient\*innen zu unterlassen<sup>77</sup> und setzt dies in einem kompletten Verbot von Abdominaldrainagen im ERAS-Protokoll für Leberresektionen in der EIAS-Datenbank um (vgl. 3.3.). Ein genereller Verzicht auf Abdominaldrainagen sollte jedoch insbesondere bei

komplexen Eingriffen mit biliodigestiven Anastomosen (BDA) kritisch evaluiert werden. Da Abdominaldrainagen weiterhin eine zentrale Rolle in der Diagnostik von chirurgischen Komplikationen (Blutungen, Anastomoseninsuffizienzen) spielen, die bei diesen komplizierten Eingriffen auftreten können, kann hierbei nicht gänzlich auf die Verwendung verzichtet werden.<sup>111</sup> Auch hier scheint eine individuelle Abwägung sinnvoller und wird diskutiert.<sup>112</sup> Trotz alledem ist die Adhärenz von 10,5 % an der *ERAS-Maßnahme 13* (Verzicht auf Abdominaldrainagen) in der ERAS-Kohorte (*Tabelle 6*) als niedrig einzustufen. Bei einem Minor-Resektions-Anteil von 37,0 % beziehungsweise einem Anteil von Resektionen ohne BDA von 89,5 % dürfte eine höhere Adhärenz an der *ERAS-Maßnahme 13* zu erwarten sein.

Pessaux et al. zeigten bereits im Jahr 2007 bei 200 konventionell leberresezierten Patient\*innen, dass das routinemäßige postoperative Verbleiben von angelegten Magensonden keinen Vorteil im postoperativen Verlauf nach Leberresektionen bringt, was von Ichida et al. im Jahr 2016 bei 210 ebenfalls konventionell leberresezierten Patient\*innen bestätigt werden konnte.<sup>113,114</sup> Auch die aktuelle Meta-Analyse von Wen et al. von 2019 kam bei der Untersuchung von 1306 Patient\*innen aus sieben Studien zu dem Ergebnis, dass die routinemäßige Anlage einer Magensonde nach leberchirurgischen Eingriffen keine Auswirkung auf das Auftreten der untersuchten Komplikationen hatte.<sup>115</sup> In der Meta-Analyse wurde allerdings nicht das Auftreten von pulmonalen Komplikationen untersucht, welche laut des Cochrane Reviews bei der Verwendung von Magensonden nach abdominalen Eingriffen häufiger auftreten sollen, als wenn auf postoperative Magensonden verzichtet werde.<sup>116</sup> Da sowohl das Cochrane Review von 2007 als auch eine retrospektive Studie von Jurt et al. aus dem Jahr 2017 aufzeigen konnten, dass die routinemäßige Verwendung von Magensonden nach abdominalen Eingriffen mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen wie Pneumonien einhergeht, sollte laut ERAS®-Gesellschaft bei abdominalen und somit auch leberresezierenden Eingriffen davon abgesehen werden.<sup>77,116</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse empfiehlt die ERAS®-Gesellschaft in der Leitlinie zu leberresezierenden Eingriffen eine selektive Nutzung, fordert mit einem kompletten Verbot von Abdominaldrainagen im ERAS-Protokoll für Leberresektionen der EIAS-Datenbank jedoch einen kompletten Verzicht von Magensonden nach Leberresektionen (*vgl. 3.3.*), was im Widerspruch zueinander steht.<sup>57</sup>

Zusammenfassend erscheint der postoperative Verzicht auf Magensonden in der Leberchirurgie in den meisten Fällen sinnvoll. Zur Empfehlung einer selektiven Nutzung in der ERAS-Leitlinie fehlen bisher Erkenntnisse darüber, woran sich die Entscheidung für oder gegen die postoperative Verwendung einer Magensonde orientieren soll.

Das in den ERAS-Leitlinien geforderte ERAS-Item „Mobilisation“ wird in den verschiedenen Studien unterschiedlich umgesetzt. Während viele Studien als Mobilisationsziel absolute Häufigkeiten pro postoperativem Tag oder eine frühzeitige, nicht weiter definierte, Mobilisierung angeben, sieht das in der hier vorgelegten Studie verwendete ERAS-Protokoll der EIAS-Datenbank der ERAS®-Gesellschaft die Mobilisation von mindestens vier Stunden am Tag nach der Operation beziehungsweise sechs Stunden an den beiden darauffolgenden Tagen vor (vgl. *ERAS-Maßnahmen 27-29* in *Tabelle 2*). Dies bedeutet, dass Patient\*innen mit einer Mobilisation von bspw. 5,5 Stunden am zweiten postoperativen Tag somit als nicht-adhärenz für dieses Mobilisationsziel gelten, was zu einer geringeren Adhärenz im Vergleich zu anderen Studien mit niedrigeren Anforderungen an die Mobilisation führt.

Da diese Ziele aktuell jedoch lediglich aus der Kolorektalchirurgie extrapoliert wurden, spricht sich die ERAS®-Gesellschaft in der Leitlinie von Melloul et al. für eine Ermittlung der anzustrebenden Mobilisationsdauer und -frequenz in der Leberchirurgie aus.<sup>57</sup> Darüber hinaus ist eine Differenzierung nach Operationsschwere anzustreben. Patient\*innen mit Major-Resektionen und BDA brauchen realistischere andere Mobilisationsziele als Patient\*innen mit Einzelsegmentresektionen.

Die ERAS-Leitlinie empfiehlt eine frühe postoperative, orale Ernährung. Lediglich bei Patient\*innen, die aufgrund von Komplikationen wie einem Ileus oder einer verzögerten Magenentleerung fasten müssten, wird eine enterale oder parenterale Ernährung empfohlen.<sup>57</sup> Demgegenüber wird in der EIAS-Datenbank jedoch überprüft, ob eine bestimmte Menge an hochkalorischer Trinknahrung zu sich genommen wurde (vgl. *ERAS-Maßnahmen 24* und *25* in *Tabelle 2*), wenngleich in der Leitlinie nicht explizit die Aufnahme hochkalorischer Trinknahrung sondern die frühe orale Nahrungsaufnahme empfohlen wird.<sup>57</sup> Bei der Darstellung der Adhärenz zu den ERAS-Maßnahmen zur postoperativen Ernährung erscheint es sinnvoller, auf die Fähigkeit der Patient\*innen zur Einnahme von Vollkost einzugehen, die nach der Definition der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin bereits den benötigten Energiebedarf deckt.<sup>117</sup>

### 5.4. Stärken, Limitationen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Implementierung des ERAS-Protokolls für Leberresektionen der ERAS Society in den klinischen Alltag einer deutschen Universitätsklinik. Eine Stärke der hier vorgelegten Studie ist die große Menge aktueller, konsekutiv eingeschlossener Leberresektionen. Die Studie spiegelt somit den klinischen Alltag eines großen High-Volume Leberzentrums in Deutschland wider. Im Vergleich der aktuellen ERAS-Studien in der Leberchirurgie zählt diese Studie mit 232 Patient\*innen zu den kohortenstärksten (vgl. *Tabelle 14*). Die in der vorliegenden Studie aufgezeigten Reduktionen der Komplikationsraten stehen dabei im Einklang mit denen in der Literatur. Insbesondere die Analyse zur Auswirkung eines ERAS-Protokolls auf das Auftreten alleiniger allgemeiner Komplikationen ist ein Alleinstellungsmerkmal und eine Stärke der hier vorgelegten Studie. Diese Art der Untersuchung des zentralen Ziels des ERAS-Konzepts kann die Grundlage sein, um einzelne ERAS-Maßnahmen zu evaluieren, unabhängig von deren Auswirkung auf lokale (chirurgische) Komplikationen.

Eine weitere Stärke ist mit 63,0 % der große Anteil minimalinvasiver Eingriffe im Vergleich zu den aktuellen Meta-Analysen, in denen minimalinvasive Eingriffe weniger als 35 % ausmachen.<sup>2,5,7</sup> Dies zeigt im Hinblick auf den zunehmenden Stellenwert der minimalinvasiven Eingriffstechniken in der Leberchirurgie die Aktualität der hier vorgelegten Studie. Die niedrigen Komplikationsraten bei den minimalinvasiven Leberresektionen untermauern dabei die Relevanz dieser Eingriffstechnik als chirurgischen Bestandteil der ERAS-Leitlinie.

Durch den prospektiven Charakter der hier vorgelegten Studie wurde Bias reduziert. Prospektive, randomisiert, kontrollierte Studien stellen weiterhin die höchste Evidenz für die Auswirkung einer Intervention dar.<sup>118</sup> Um dennoch die folglich bestehende Heterogenität zwischen den beiden Kohorten (Non-ERAS und ERAS oder hohe und niedrige Adhärenz) zu adressieren, wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. So wurden gemessene Variablen zwischen den Kohorten ausgeglichen um die bestmögliche Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Dies führt dazu, dass die Auswirkung des ERAS-Protokolls mit größerer Konfidenz beschrieben werden kann. Die hier vorgelegte Studie ist derzeit die umfangreichste prospektive „Propensity Score“-gepaarte Studie zu ERAS in der Leberchirurgie.

Die Grenze des in der hier vorgelegten Studie zur Beurteilung der Balance der Kovariablen verwendeten Maßes der Standardized Mean Differences (SMD) wird aktuell diskutiert.<sup>119</sup> Während in der hier vorgelegten Studie als Grenzwert für die Effektstärke nach Cohen eine SMD von 0,2 gewählt wurde, verwenden einige Autoren eine SMD unter 0,1 als Grenze für ausreichende Balance



der Kovariablen.<sup>87,120</sup> Dies führt jedoch zu kleineren Gruppengrößen und erschwert somit die Aussagekraft in Bezug auf die Ausgangskohorte.

Neben der Benjamini-Hochberg-Adjustierung zur Reduktion der falschen Entdeckungen gibt es strengere Verfahren wie die Bonferroni-Korrektur. Hierbei wird das gewählte Signifikanzniveau als testfamilienspezifisches Signifikanzniveau gesehen ( $\alpha_{\text{global}}$ ), wobei eine Testfamilie in der hier vorgelegten Arbeit beispielsweise alle Komplikationstests sind. Um nun das lokale Signifikanzniveau für einen einzelnen Test ( $\alpha_{\text{lokal}}$ ) zu ermitteln, wird durch die Anzahl der Tests einer Testfamilie geteilt<sup>121</sup> – in der hier vorgelegten Arbeit bspw. 24 für die Anzahl an Komplikationstests, die durchgeführt wurden. So ergibt sich für jeden einzelnen Komplikationstest ein lokales Signifikanzniveau von  $0,05/24 \approx 0,002083$ . Die Gefahr eines  $\alpha$ -Fehlers wird damit offensichtlich reduziert, jedoch kann dies zu einer Erhöhung des  $\beta$ -Fehlers führen (fälschlicherweise Beibehaltung der Nullhypothese) und somit können vorhandene Effekte und Unterschiede unterschätzt werden. Durch die Überprüfung der Falscherkennungsrate anstatt der familienspezifischen Fehlerquote (wie bei der Bonferroni-Korrektur) ist die Trennschärfe der Benjamini-Hochberg-Adjustierung höher als bei der Bonferroni-Korrektur. Als Schlussfolgerung daraus wurde eine Benjamini-Hochberg-Adjustierung der p-Werte mit einer Falschentdeckungsrate von maximal 0,05 gewählt. So wurde das multiple Testproblem adressiert und gleichzeitig versucht, vorhandene Effekte möglichst nicht zu unterschätzen.

Die mit der Corona-Pandemie einhergehenden Einschnitte durch Absagen elektiver Eingriffe traten erst Mitte März 2020 in Kraft und hatten daher nur einen untergeordneten Einfluss auf diese Studie. Für die Vergleichbarkeit beider Kohorten wäre vor Einführung des ERAS-Protokolls ein längerer Zeitraum wünschenswert gewesen. Dadurch hätte eine größere Anzahl von Non-ERAS Patient\*innen prospektiv eingeschlossen werden können. Allerdings war durch die ERAS®-Gesellschaft lediglich eine Zahl von 50 Non-ERAS Patient\*innen vorgesehen, um eine Vergleichsgruppe zu schaffen, bevor die strukturierte Implementierung des ERAS-Protokolls beginnen sollte. Eine über diesen Zeitraum hinaus andauernde herkömmliche Behandlung einzelner Patient\*innen parallel zur Implementierung des ERAS-Protokolls bei anderen Patient\*innen erschien ethisch nicht vertretbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass andere Studien, auch wenn sie weniger umfangreiche und immer etwas unterschiedliche ERAS-Protokolle untersuchten, bereits Vorteile von ERAS für die Patient\*innen aufzeigen konnten. Zudem wäre die effektive Umsetzung des ERAS-Protokolls für das behandelnde Personal erschwert worden und den Patient\*innen schwer vermittelbar gewesen, würden gleichzeitig ERAS- sowie Non-ERAS-Patient\*innen auf ein und derselben Station behandelt werden. Eine strikte Trennung der perioperativen traditionellen Maßnahmen von den ERAS-Maßnahmen wie beispielsweise bei der forcierten frühzeitigen Mobilisierung erscheint bei gleichzeitiger Behandlung

von ERAS- und Non-ERAS-Patient\*innen klinisch nur schwer umsetzbar. Diese offensichtlichen Behandlungsunterschiede und die Verwendung einer historischen Kontrollgruppe führen jedoch dazu, dass es in der hier vorgelegten Studie zu keiner Verblindung der Patient\*innen und des behandelnden Personals kam. Ebenso erfolgte keine Verblindung des Promovenden (mir), welcher die Analyse und Bewertung vornahm. Durch den Mangel dieser Verblindung kann sowohl ein Performance Bias als auch ein Detection Bias nicht ausgeschlossen werden.<sup>122</sup> Bezüglich des Performance Bias ist in diesem speziellen Fall jedoch festzuhalten, dass das Wissen der einzelnen Patient\*innen über die Teilnahme an einem ERAS-Protokoll unumgänglich für die Umsetzung der einzelnen Maßnahmen ist. Die ausführliche und kontinuierliche Aufklärung der Patient\*innen darüber, dass sie eine aktive Rolle in dem ERAS-Protokoll haben, aber auch des behandelnden Personals über die ERAS-Konzepte und konkreten ERAS-Maßnahmen ist der Grundstein, auf dem jedes ERAS-Protokoll aufgebaut ist.<sup>40</sup> Der Gefahr des Detection Bias sollte insbesondere bei der Dokumentation der Komplikationen durch den unter 3.4.5. beschriebenen mehrstufigen Prozess entgegengewirkt werden: 1) Tägliche Besprechung aller Patient\*innenfälle mit den dazugehörigen Komplikationen in der chirurgischen Morgenbesprechung, 2) Erfassung dieser Komplikationen im hausinternen Komplikations-Tool des SAP- Dokumentationssystems sowie schließlich 3) Abgleich des Entlassungsbriefes mit der Verlaufsbeschreibung und dem Komplikations-Dokumentes durch den Promovenden.

Passend dazu, dass der Großteil der Auswertungen signifikante Vorteile eines ERAS-Protokolls auf die Ergebnisqualität nach Leberresektionen aufzeigen konnte und in keiner Auswertung Nachteile in den untersuchten Kategorien nachgewiesen werden konnten, etabliert sich das ERAS-Konzept schon länger als das perioperative Management der Wahl in der modernen evidenzbasierten Leberchirurgie. Dies zeigt sich in der hier vorgelegten Studie insbesondere in der intraoperativen Phase, in welcher die Adhärenz am ERAS-Protokoll bereits vor dessen strukturierter Implementierung hoch war und danach nicht signifikant anstieg. Die Tatsache, dass bereits vor Implementierung eines ERAS-Protokolls die Adhärenz an einigen ERAS-Maßnahmen hoch war und es nach der Implementierung weiterhin Maßnahmen gibt, deren Adhärenz niedrig bleibt oder nicht signifikant ansteigt, erschwert die Beurteilung des Effekts eines ERAS-Protokolls. Bereits andere Studien zeigten, dass schon vor ERAS-Einführung eine hohe Adhärenz bestand beziehungsweise hier die Steigerung der Adhärenz (in der intraoperativen Phase) nur gering war.<sup>10,123</sup> Im Vergleich mit der bisher einzigen anderen Publikation aus der EIAS-Datenbank in der Leberchirurgie ist in der hier vorgelegten Studie jedoch eine starke Steigerung der Gesamtadhärenz um etwa ein Drittel zu beobachten, sodass ein durch aus relevanter Unterschied zwischen der Non-ERAS- und der ERAS-Phase gemacht werden kann.

Fortschreitende Entwicklungen an chirurgischen Kliniken führen zunehmend zur Annäherung der Standardvorgehensweisen an aktuelle ERAS-Empfehlungen. Somit ist zu erwarten, dass die messbaren Effekte einer gezielten Umstellung von der bisherigen perioperativen Versorgung auf ein ERAS-Protokoll aufgrund der zunehmenden Ähnlichkeit dieser in künftigen Studien geringer ausfallen werden. Hierbei ist aber zu bedenken, dass die Einführung und Umsetzung eines ERAS-Protokolls mehr umfasst als nur die einzelnen ERAS-Maßnahmen, sondern auch durch nicht-messbare Faktoren, wie verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit und kontinuierliche Aus- und Fortbildung des gesamten behandelnden Personals sowie dessen Motivation zur Umgestaltung geprägt ist. Wichtiger Bestandteil ist zudem eine „Ist-Analyse“ vor der strukturierten Implementierung des Protokolls zur Identifikation von ERAS-Maßnahmen, welche bereits gut funktionieren, und von den Maßnahmen, auf welche vermehrt Fokus gelegt werden muss.

Zukünftige Forschung des perioperativen Managements sollte daher nicht den Vergleich zwischen Non-ERAS und ERAS führen, sondern sich darauf konzentrieren, den Stellenwert einzelner ERAS-Items der ERAS-Leitlinie beziehungsweise deren klinische Umsetzung als ERAS-Maßnahme zu evaluieren. Insbesondere ERAS-Maßnahmen, welche bisher nicht in der Leberchirurgie überprüft, sondern aus anderen ERAS-Protokollen extrapoliert wurden, bedürfen einer Evaluation. Neue messbare Zielschwellen sollten vor allem für die Mobilisation oder das Drainagemanagement erörtert werden, im besten Falle angepasst an das breite Komplexitätsspektrum der Leberchirurgie sowie an der Art der chirurgischen Vorgehensweise (konventionell oder minimalinvasiv).

### 5.5. Fazit

Ein strukturiertes, multidisziplinär implementiertes ERAS-Protokoll mit hoher Adhärenz der Patient\*innen aber auch des medizinischen Fachpersonals kann dazu beitragen, dass der postoperative Verlauf für Patient\*innen nach leberresezierenden Eingriffen komplikationsärmer verläuft. Mit der kontinuierlichen Weiterentwicklung chirurgischer Maßnahmen bei Leberresektionen zur Reduktion von lokalen (chirurgischen) Komplikationen treten diese perioperativen Behandlungskonzepte stärker in den Vordergrund, um gezielt das Auftreten allgemeiner (nicht-chirurgischer) Komplikationen abzuwenden. Insbesondere in Kombination mit der minimalinvasiven Chirurgie zeigt die evidenzbasierte perioperative Versorgung ihren Stellenwert bei der Verbesserung der Ergebnisqualität und somit ihre Rolle in der modernen Leberchirurgie auf.

Im Detail zeigt sich, dass die Rate der alleinig auftretenden allgemeinen Komplikationen im Vergleich zu der Rate der lokalen Komplikationen durch ein ERAS-Protokoll erfolgreich gesenkt werden kann. Gleichzeitig bleibt zu beachten, dass allgemeine Komplikationen auch im Zuge von lokalen Komplikationen auftreten können. Diese wiederum können nur indirekt von ERAS-Konzepten adressiert werden, sodass Maßnahmen zur Minimierung lokaler Komplikationen auch zukünftig nicht vernachlässigt werden sollten.

Einige der aktuellen ERAS-Items beziehungsweise deren Umsetzung in der offiziellen Datenbank der ERAS®-Gesellschaft (EIAS-Datenbank) sollten für die Leberchirurgie und im Speziellen für die minimalinvasive Leberchirurgie reevaluiert werden.

Ziel eines ERAS-Protokolls soll nicht sein, starr einer Leitlinie zu folgen, sondern kontinuierlich zu überprüfen, inwieweit die einzelnen ERAS-Maßnahmen in ihrer bestmöglichen Ausprägung bei den einzelnen Patient\*innen umgesetzt werden können und welche individuellen Barrieren zu überwinden sind, um eine evidenzbasierte Implementierung und Versorgung der Patient\*innen zu gewährleisten.

## Literaturverzeichnis

1. Liang X, Ying H, Wang H, Xu H, Liu M, Zhou H, Ge H, Jiang W, Feng L, Liu H, Zhang Y, Mao Z, Li J, Shen B, Liang Y, Cai X. Enhanced recovery care versus traditional care after laparoscopic liver resections: a randomized controlled trial. *Surgical Endoscopy* 2018;32:2746-57.
2. Noba L, Rodgers S, Chandler C, Balfour A, Hariharan D, Yip VS. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020;24:918-32.
3. Qi S, Chen G, Cao P, Hu J, He G, Luo J, He J, Peng X. Safety and efficacy of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs in patients undergoing hepatectomy: A prospective randomized controlled trial. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2018;32:e22434.
4. Liang X, Ying H, Wang H, Xu H, Yu H, Cai L, Wang Y, Tong Y, Ji L, Luo R, Cai X-J. Enhanced Recovery Program Versus Traditional Care in Laparoscopic Hepatectomy. *Medicine* 2016;95:e2835-e.
5. Wang C, Zheng G, Zhang W, Zhang F, Lv S, Wang A, Fang Z. Enhanced Recovery after Surgery Programs for Liver Resection: a Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2017;21:472-86.
6. He F, Lin X, Xie F, Huang Y, Yuan R. The effect of enhanced recovery program for patients undergoing partial laparoscopic hepatectomy of liver cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2015;17:694-701.
7. Zhao Y, Qin H, Wu Y, Xiang B. Enhanced recovery after surgery program reduces length of hospital stay and complications in liver resection: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7628.
8. Jones C, Kelliher L, Dickinson M, Riga A, Worthington T, Scott MJ, Vandrevalla T, Fry CH, Karanjia N, Quiney N. Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *British Journal of Surgery* 2013;100:1015-24.
9. Ni CY, Yang Y, Chang YQ, Cai H, Xu B, Yang F, Lau WY, Wang ZH, Zhou WP. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients undergoing partial hepatectomy for primary liver cancer: A prospective randomized controlled trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013;39:542-7.
10. Pickens RC, Cochran AR, Lyman WB, King L, Iannitti DA, Martinie JB, Baker EH, Ocuin LM, Riggs SB, Davis BR, Matthews BD, Vrochides D. Impact of Multidisciplinary Audit of

- Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)<sup>®</sup> Programs at a Single Institution. *World Journal of Surgery* 2021;45:23-32.
11. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Iida H, Yoshii K, Asano H, Kon M. Effects of implementing an “enhanced recovery after surgery” program on patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma. *Surgery Today* 2017;47:42-51.
  12. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition* 2003;22:415-21.
  13. Dasari BVM, Rahman R, Khan S, Bennett D, Hodson J, Isaac J, Marudanayagam R, Mirza DF, Muiesan P, Roberts KJ, Sutcliffe RP. Safety and feasibility of an enhanced recovery pathway after a liver resection: prospective cohort study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2015;17:700-6.
  14. Day RW, Cleeland CS, Wang XS, Fielder S, Calhoun J, Conrad C, Vauthey J-N, Gottumukkala V, Aloia TA. Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 2015;221:1023-30.e2.
  15. Lin D-X, Li X, Ye Q-W, Lin F, Li L-L, Zhang Q-Y. Implementation of a Fast-Track Clinical Pathway Decreases Postoperative Length of Stay and Hospital Charges for Liver Resection. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2011;61:413-9.
  16. Franken LC, Schreuder AM, Roos E, van Dieren S, Busch OR, Besselink MG, van Gulik TM. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2019;165:918-28.
  17. The International Surgical Outcomes Study group: Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *British Journal of Anaesthesia* 2016;117:601-9.
  18. Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer C-T, Wiegering A. Sterblichkeit und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Operationen. Eine bundesweite Analyse basierend auf den diagnosebezogenen Fallgruppen der deutschen Krankenhausabrechnungsdaten. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2019.
  19. Matsuo Y, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Kamitani N, Sho M. Pulmonary complications after laparoscopic liver resection. *Surgical Endoscopy* 2020.
  20. ERAS Compliance Group: The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg* 2015;261:1153-9.

21. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Kehlet H, Crawford ME. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *The Lancet* 1995;345:763-4.
22. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *British Journal of Surgery* 1999;86:227-30.
23. Staufer A, Staufer F. Rechtliche Konsequenzen chirurgischer Komplikationen. 2015:3-10.
24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
25. Langenbuch CJA. Ein Fall von Resection eines linksseitigen Schnurlappens der Leber. Heilung. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1888:37-8.
26. Kokudo N, Takemura N, Ito K, Mihara F. The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2020;4:109-17.
27. Pringle JH. NOTES ON THE ARREST OF HEPATIC HEMORRHAGE DUE TO TRAUMA. *Annals of Surgery* 1908;48:541-9.
28. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, Makuuchi M, Strong RW. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB* 2000;2:333-9.
29. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver ]. *Presse Med* 1954;62:709-12.
30. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World Journal of Surgery* 1982;6:3-9.
31. Debongnie JC, Pauls C, Fievez M, Wibin E. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut* 1981;22:130-5.
32. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:346-50.
33. Bismuth H, Chiche L. Surgery of hepatic tumors. *Prog Liver Dis* 1993;11:269-85.
34. Andres A. Complications of Elective Liver Resections in a Center With Low Mortality. *Archives of Surgery* 2011;146:1246.
35. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. *Injury* 2006;37 Suppl 5:S3-9.
36. Thomas Schrickler, Ralph Lattermann, Carli F. Physiology and Pathophysiology of ERAS. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020:11-22.

37. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007;6:662-80.
38. Boden I, Skinner EH, Browning L, Reeve J, Anderson L, Hill C, Robertson IK, Story D, Denehy L. Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2018;j5916.
39. Barker RC, Marval P. Venous thromboembolism: risks and prevention. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2011;11:18-23.
40. Forsmo HM, Erichsen C, Rasdal A, Tvinnereim JM, Körner H, Pfeffer F. Randomized Controlled Trial of Extended Perioperative Counseling in Enhanced Recovery After Colorectal Surgery. *Diseases of the Colon & Rectum* 2018;61:724-32.
41. Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, Gabor SE, Holland-Cunz S, Kemen M, Längle F, Rayes N, Reith B, Rittler P, Schwenk W, Senkal M, Committee DS. Klinische Ernährung in der Chirurgie. *Der Chirurg* 2014;85:320-6.
42. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, Pearse RM, Metnitz P. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113:416-23.
43. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, Freedman J, Waters JH, Farmer S, Leahy MF, Zacharowski K, Meybohm P, Choorapoikayil S. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269:794-804.
44. Baldini G. Perioperative Smoking and Alcohol Cessation. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020.
45. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MTV, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2012;59:268-79.
46. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, Kehlet H. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. 1999;318:1311-6.
47. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, Momblán D, Balust J, Blanco I, Martínez-Pallí G. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg* 2018;267:50-6.



48. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Cd010356.
49. Rolving N, Nielsen CV, Christensen FB, Holm R, Bünger CE, Oestergaard LG. Preoperative cognitive-behavioural intervention improves in-hospital mobilisation and analgesic use for lumbar spinal fusion patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016;17.
50. Ackerman RS, Tufts CW, Depinto DG, Chen J, Altshuler JR, Serdiuk A, Cohen JB, Patel SY. How Sweet Is This? A Review and Evaluation of Preoperative Carbohydrate Loading in the Enhanced Recovery After Surgery Model. *Nutrition in Clinical Practice* 2020;35:246-53.
51. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Cd009161.
52. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Lobo DN. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2018;24:519-36.
53. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2016;41:3-14.
54. Li M, Guo Q, Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:48-56.
55. Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26:153-9.
56. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015. (Abgerufen am 20.07.2022, von <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/003-001.html>.)
57. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey J-N, Clavien P-A, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World Journal of Surgery* 2016;40:2425-40.
58. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, Sietses C, van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES, Bonjer HJ, Bemelman WA, Cuesta MA. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 2012;255:216-21.
59. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Cd003145.

60. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* 2017;152:292-8.
61. Ruetzler K, Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia. Elsevier; 2018:687-97.
62. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. Clinical guideline (CG65). . (Abgerufen am 20.07.2022, von <https://www.nice.org.uk/guidance/cg65>.)
63. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, Thevathasan T, Pieretti A, Ferrone C, Hoeft A, Scheeren TWL, Thompson BT, Kurth T, Eikermann M. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg* 2018;267:1084-92.
64. Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2015;62:158-68.
65. Pfortmueller CA, Funk GC, Reiterer C, Schrott A, Zotti O, Kabon B, Fleischmann E, Lindner G. Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomised controlled study. *British Journal of Anaesthesia* 2018;120:274-83.
66. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard A-L, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2012;367:124-34.
67. de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:499-504.
68. Dunkman WJ, Manning MW. Enhanced Recovery After Surgery and Multimodal Strategies for Analgesia. *Surg Clin North Am* 2018;98:1171-84.
69. Jurt J, Sliker J, Frauche P, Addor V, Solà J, Demartines N, Hübner M. Enhanced Recovery After Surgery: Can We Rely on the Key Factors or Do We Need the Bel Ensemble? *World Journal of Surgery* 2017.
70. Rüsç D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and Vomiting After Surgery Under General Anesthesia. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2010.

71. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition* 2017;36:623-50.
72. Wainwright TW, Burgess L. Early Ambulation and Physiotherapy After Surgery. In: Ljungqvist O, Francis N, Urman RD, eds. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020:211-8.
73. Brower RG. Consequences of bed rest. *Crit Care Med* 2009;37:S422-8.
74. van der Leeden M, Huijsmans R, Geleijn E, de Lange-de Klerk ES, Dekker J, Bonjer HJ, van der Peet DL. Early enforced mobilisation following surgery for gastrointestinal cancer: feasibility and outcomes. *Physiotherapy* 2016;102:103-10.
75. Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean Journal of Anesthesiology* 2019.
76. Sakowska M, Docherty E, Linscott D, Connor S. A Change in Practice from Epidural to Intrathecal Morphine Analgesia for Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. *World Journal of Surgery* 2009;33:1802-8.
77. Labgaa I, Melloul E. Liver Surgery. In: Ljungqvist O, Francis N, Urman RD, eds. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020:553-61.
78. Kambakamba P, Slankamenac K, Tschuor C, Kron P, Wirsching A, Maurer K, Petrowsky H, Clavien PA, Lesurtel M. Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection. *Br J Surg* 2015;102:805-12.
79. Siniscalchi A, Gamberini L, Bardi T, Laici C, Gamberini E, Francorsi L, Faenza S. Role of epidural anesthesia in a fast track liver resection protocol for cirrhotic patients - results after three years of practice. 2016;8:1097.
80. Ljungqvist O, Francis N, Urman RD. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020.
81. Wada S, Hatano E, Yoh T, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Okajima H, Kaido T, Uemoto S. Is routine abdominal drainage necessary after liver resection? 2016.
82. Apfel C, Läärä E, Koivuranta M, Greim C-A, Roewer N. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693-.
83. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T,

- Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weifl B, John S, Oppert M, J'rrres A, Brenner T, Elke G, Gr,ndling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H, Heller T, Gagelmann N. S3-Leitlinie Sepsis Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge Zusammenfassung starker Empfehlungen. Med Klin Intensivmed Notfmed Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2020;115:178-88.
84. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003. (Abgerufen am 20.07.2022, von <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.)
85. Schuler MS, Chu W, Coffman D. Propensity score weighting for a continuous exposure with multilevel data. Health Services and Outcomes Research Methodology 2016;16:271-92.
86. Daniel White TAR. ERAS and Minimally Invasive Surgical Techniques. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020.
87. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988.
88. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological) 1995;57:289-300.
89. Standardglas. 2022. (Abgerufen am 20.07.2022, von <https://www.kenn-dein-limit.de/haeufige-fragen-zum-thema-alkohol/>.)
90. Ljungqvist O, Hubner M. Enhanced recovery after surgery—ERAS—principles, practice and feasibility in the elderly. Aging Clinical and Experimental Research 2018;30:249-52.
91. Langelotz C, Spies C, Müller JM, Schwenk W. "Fast-track"-rehabilitation in surgery, a multimodal concept. Acta Chir Belg 2005;105:555-9.
92. Zwart MJW, Görgec B, Arabiyat A, Nota CLM, Van Der Poel MJ, Fichtinger RS, Berrevoet F, Van Dam RM, Aldrighetti L, Fuks D, Hoti E, Edwin B, Besselink MG, Abu Hilal M, Hagendoorn J, Swijnenburg R-J. Pan-European survey on the implementation of robotic and laparoscopic minimally invasive liver surgery. HPB 2022;24:322-31.
93. Schmelzle M, Wabitsch S, Haber PK, Krenzien F, Kästner A, Biebl M, Öllinger R, Pratschke J. [Laparoscopic Liver Surgery - a Single Centre Series of 250 Consecutive Cases]. Zentralbl Chir 2019;144:145-52.
94. Chua D, Syn N, Koh YX, Goh BKP. Learning curves in minimally invasive hepatectomy: systematic review and meta-regression analysis. Br J Surg 2021;108:351-8.

95. Wabitsch S, Kästner A, Haber PK, Benzing C, Krenzien F, Andreou A, Kamali C, Lenz K, Pratschke J, Schmelzle M. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Benign Tumors and Lesions: A Case Matched Study with Propensity Score Matching. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2019;29:1518-25.
96. Knitter S, Andreou A, Kradolfer D, Beierle AS, Pesthy S, Eichelberg A-C, Kästner A, Feldbrügge L, Krenzien F, Schulz M, Banz V, Lachenmayer A, Biebl M, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G, Schmelzle M. Minimal-Invasive Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: Bicentric Analysis of Postoperative Outcomes and Long-Term Survival Using Propensity Score Matching Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:4027.
97. Jin S. Management of post-hepatectomy complications. *World Journal of Gastroenterology* 2013;19:7983.
98. Ishii M. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World Journal of Hepatology* 2014;6:745.
99. Bakker N, Cakir H, Doodeman HJ, Houdijk AP. Eight years of experience with Enhanced Recovery After Surgery in patients with colon cancer: Impact of measures to improve adherence. *Surgery* 2015;157:1130-6.
100. Maessen J, Dejong CHC, Hausel J, Nygren J, Lassen K, Andersen J, Kessels AGH, Revhaug A, Kehlet H, Ljungqvist O, Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *British Journal of Surgery* 2007;94:224-31.
101. Aarts MA, Rotstein OD, Pearsall EA, Victor JC, Okrainec A, McKenzie M, McCluskey SA, Conn LG, McLeod RS. Postoperative ERAS Interventions Have the Greatest Impact on Optimal Recovery: Experience With Implementation of ERAS Across Multiple Hospitals. *Ann Surg* 2018;267:992-7.
102. Kehlet H. ERAS Implementation-Time To Move Forward. *Ann Surg* 2018;267:998-9.
103. Schmelzle M, Krenzien F, Dahlke P, Krombholz A, Nevermann N, Feldbrügge L, Winter A, Schöning W, Benzing C, Pratschke J, Neudecker J. Validation of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society recommendations for liver surgery: a prospective, observational study. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 2022.
104. Perinel J, Adham M. Measuring Compliance: Audit and Data Collection. In: Ljungqvist O, Francis N, Urman RD, eds. *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Cham, Schweiz: Springer International Publishing; 2020:337-42.

105. Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nagino M. Using the greater omental flap to cover the cut surface of the liver for prevention of delayed gastric emptying after left-sided hepatobiliary resection: a prospective randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:176-83.
106. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Mizuguchi Y, Shimizu T, Takahashi T, Akimaru K, Tajiri T. Fixation of the greater omentum for prevention of delayed gastric emptying after left-sided hepatectomy: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1334-7.
107. Okano K, Asano E, Oshima M, Yamamoto N, Yachida S, Nishizawa Y, Akamoto S, Fujiwara M, Deguchi A, Mori H, Masaki T, Suzuki Y. Omental flap wrapping with fixation to the cut surface of the liver for reducing delayed gastric emptying after left-sided hepatectomy. *Surgery Today* 2013;43:1425-32.
108. Wahba R, Kleinert R, Prenzel K, Bangard C, Hölscher AH, Stippel DL. Laparoscopic deroofting of nonparasitic liver cysts with or without greater omentum flap. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011;21:54-8.
109. Emmermann A, Zornig C, Lloyd DM, Peiper M, Bloechle C, Broelsch CE. Laparoscopic treatment of nonparasitic cysts of the liver with omental transposition flap. *Surgical Endoscopy* 1997;11:734-6.
110. Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, Gannedahl P, Bäckdahl M, von Rosen A, Sollevi A. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:276-83.
111. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2011;149:680-8.
112. Inoue Y, Imai Y, Kawaguchi N, Hirokawa F, Hayashi M, Uchiyama K. Management of Abdominal Drainage after Hepatic Resection. *Digestive Surgery* 2017;34:400-10.
113. Ichida H, Imamura H, Yoshimoto J, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S. Randomized Controlled Trial for Evaluation of the Routine Use of Nasogastric Tube Decompression After Elective Liver Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2016;20:1324-30.
114. Pessaux P, Regimbeau JM, Dondéro F, Plasse M, Mantz J, Belghiti J. Randomized clinical trial evaluating the need for routine nasogastric decompression after elective hepatic resection. *British Journal of Surgery* 2007;94:297-303.

115. Wen Z, Zhang X, Liu Y, Bian L, Chen J, Wei L. Is routine nasogastric decompression after hepatic surgery necessary? A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2019;100:103406.
116. Verma R, Nelson RL. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
117. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer P, Bischoff S, Weimann A, Lochs H. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2013;38:97-111.
118. Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb* 2020;50:398-402.
119. Nguyen T-L, Collins GS, Spence J, Daurès J-P, Devereaux PJ, Landais P, Le Manach Y. Double-adjustment in propensity score matching analysis: choosing a threshold for considering residual imbalance. *BMC Medical Research Methodology* 2017;17.
120. Normand S-LT, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, McNeil BJ. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54:387-98.
121. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *Bmj* 1995;310:170.
122. Cochrane Deutschland AdWMF-IfrMW. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage. 2016.
123. Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, Heijnen LA, Busch ORC, Terkivatan T, van Hillegersberg R, Slooter GD, Klaase J, de Wilt JHW, Bosscha K, Neumann UP, Topal B, Aldrighetti LA, Dejong CHC. Is Current Perioperative Practice in Hepatic Surgery Based on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Principles? *World Journal of Surgery* 2014;38:1127-40.
124. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9.

# Anhang

## Anhang A: Patient\*innen-Tagebuch

Tag der Operation (0) Datum \_\_\_\_\_

Heute dürfen Sie ohne Einschränkung Trinken sowie Suppe, Zwieback und Joghurt essen.

**Ich habe gegessen:**

sehr gut (mehr als die Hälfte)  
 gut (die Hälfte)  
 wenig (weniger als die Hälfte)  
 gar nicht

**Ich habe getrunken:**

Anzahl Becher/Gläser \_\_\_\_\_  
 Anzahl Flaschen \_\_\_\_\_  
 wenig  
 gar nicht

**Meine Nahrung war:**

fest  breiig  flüssig

**Haben Sie heute schon Kaugummi gekaut?**

ja  nein

**Ich habe erbrochen:**  nein  ja \_\_\_\_\_ mal

**Winde abgegangen:**  nein  ja

**Stuhlgang:**  nein  ja

**Ziel: Trinknahrung oral (2 Trinkpäckchen)**

Anzahl der getrunkenen Trinkpäckchen   (pro Päckchen 1 Kreuz)

**Ziel: 2 Stunden außerhalb des Bettes**

Ich stand oder saß  überhaupt nicht  weniger als 2h  mindestens 2h

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meiner **Übelkeit** heute

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Übelkeit) (schlimmste vorstellbare Übelkeit)

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meines **Schmerzes** heute bei Belastung (z.B. beim Hustenstoß)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Schmerzen) (schlimmste vorstellbare Schmerzen)

4

2. Tag nach der Operation Datum \_\_\_\_\_

Heute dürfen Sie ohne Einschränkung Trinken und normal Essen.

**Ich habe gegessen:**

sehr gut (mehr als die Hälfte)  
 gut (die Hälfte)  
 wenig (weniger als die Hälfte)  
 gar nicht

**Ich habe getrunken:**

Anzahl Becher/Gläser \_\_\_\_\_  
 Anzahl Flaschen \_\_\_\_\_  
 wenig  
 gar nicht

**Meine Nahrung war:**

fest  breiig  flüssig

**Haben Sie heute schon Kaugummi gekaut?**

ja  nein

**Ich habe erbrochen:**  nein  ja \_\_\_\_\_ mal

**Winde abgegangen:**  nein  ja

**Stuhlgang:**  nein  ja

**Ziel: Trinknahrung oral (2 Trinkpäckchen)**

Anzahl der getrunkenen Trinkpäckchen   (pro Päckchen 1 Kreuz)

**Ziel: Tägliches Wiegen**

Ich habe mich gewogen: Gewicht: \_\_\_\_\_ Kg  nein

**Ziel: Mindestens 6 Stunden außerhalb des Bettes, Essen am Tisch, 2 Runden Gehen auf dem Flur**

Ich habe mich außerhalb des Bettes aufgehalten: \_\_\_\_\_ Stunden:

Ich bin Runden auf dem Stationsflur gelaufen: Anzahl: \_\_\_\_\_

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meiner **Übelkeit** heute

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Übelkeit) (schlimmste vorstellbare Übelkeit)

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meines **Schmerzes** heute bei Belastung (z.B. beim Hustenstoß)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Schmerzen) (schlimmste vorstellbare Schmerzen)

6

1. Tag nach der Operation Datum \_\_\_\_\_

Heute dürfen Sie ohne Einschränkung Trinken und normal Essen.

**Ich habe gegessen:**

sehr gut (mehr als die Hälfte)  
 gut (die Hälfte)  
 wenig (weniger als die Hälfte)  
 gar nicht

**Ich habe getrunken:**

Anzahl Becher/Gläser \_\_\_\_\_  
 Anzahl Flaschen \_\_\_\_\_  
 wenig  
 gar nicht

**Meine Nahrung war:**

fest  breiig  flüssig

**Haben Sie heute schon Kaugummi gekaut?**

ja  nein

**Ich habe erbrochen:**  nein  ja \_\_\_\_\_ mal

**Winde abgegangen:**  nein  ja

**Stuhlgang:**  nein  ja

**Ziel: Trinknahrung oral (2 Trinkpäckchen)**

Anzahl der getrunkenen Trinkpäckchen   (pro Päckchen 1 Kreuz)

**Ziel: Tägliches Wiegen**

Ich habe mich gewogen: Gewicht: \_\_\_\_\_ Kg  nein

**Ziel: Mindestens 4 Stunden außerhalb des Bettes, Essen am Tisch, 2 Runden Gehen auf dem Flur**

Ich habe mich außerhalb des Bettes aufgehalten: \_\_\_\_\_ Stunden:

Ich bin Runden auf dem Stationsflur gelaufen: Anzahl: \_\_\_\_\_

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meiner **Übelkeit** heute

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Übelkeit) (schlimmste vorstellbare Übelkeit)

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meines **Schmerzes** heute bei Belastung (z.B. beim Hustenstoß)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Schmerzen) (schlimmste vorstellbare Schmerzen)

5

3. Tag nach der Operation Datum \_\_\_\_\_

Heute dürfen Sie ohne Einschränkung Trinken und normal Essen.

**Ich habe gegessen:**

sehr gut (mehr als die Hälfte)  
 gut (die Hälfte)  
 wenig (weniger als die Hälfte)  
 gar nicht

**Ich habe getrunken:**

Anzahl Becher/Gläser \_\_\_\_\_  
 Anzahl Flaschen \_\_\_\_\_  
 wenig  
 gar nicht

**Meine Nahrung war:**

fest  breiig  flüssig

**Haben Sie heute schon Kaugummi gekaut?**

ja  nein

**Ich habe erbrochen:**  nein  ja \_\_\_\_\_ mal

**Winde abgegangen:**  nein  ja

**Stuhlgang:**  nein  ja

**Ziel: Trinknahrung oral (2 Trinkpäckchen)**

Anzahl der getrunkenen Trinkpäckchen   (pro Päckchen 1 Kreuz)

**Ziel: Tägliches Wiegen**

Ich habe mich gewogen: Gewicht: \_\_\_\_\_ Kg  nein

**Ziel: Mindestens 6 Stunden außerhalb des Bettes, Essen am Tisch, 2 Runden Gehen auf dem Flur**

Ich habe mich außerhalb des Bettes aufgehalten: \_\_\_\_\_ Stunden:

Ich bin Runden auf dem Stationsflur gelaufen: Anzahl: \_\_\_\_\_

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meiner **Übelkeit** heute

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Übelkeit) (schlimmste vorstellbare Übelkeit)

Auf einer Skala von 0 bis 10 ist die höchste Stufe meines **Schmerzes** heute bei Belastung (z.B. beim Hustenstoß)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(Keine Schmerzen) (schlimmste vorstellbare Schmerzen)

7

Abb. A1: Patient\*innen-Tagebuch für Operationen an der Leber.

Postoperativ wird dieses Tagebuch von den Patient\*innen mit Unterstützung der ERAS-Nurses sowie des Pflegepersonals auf der jeweiligen Station ausgefüllt.



## Anhang B: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement

**Tabelle A1: STROBE-Statement.** Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology. Checkliste der Punkte, die in Berichten über Beobachtungsstudien enthalten sein sollten. Entsprechend der deutschen Übersetzung von von Elm et al.<sup>124</sup>

|                               | Nr. | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Seite           |
|-------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Titel und Abstract</b>     | 1   | (a) Machen Sie das Studiendesign im Titel oder Abstract kenntlich, indem Sie dafür einen allgemein gebräuchlichen Begriff verwenden<br>(b) Verfassen Sie für das Abstract eine aussagefähige und ausgewogene Zusammenfassung dessen, was in der Studie gemacht wurde und was herausgefunden wurde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | VIII<br>VIII    |
| <b>Einleitung</b>             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| Hintergrund/<br>Rationale     | 2   | Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10-11           |
| Zielsetzungen                 | 3   | Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 22              |
| <b>Methoden</b>               |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| Studiendesign                 | 4   | Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 24              |
| Rahmen                        | 5   | Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24              |
| Studienteilnehmer             | 6   | (a) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung<br><i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen an<br><i>Querschnittsstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an<br>(b) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an<br><i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an | 24<br>33-34, 37 |
| Variablen                     | 7   | Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, möglichen Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 25-32           |
| Datenquellen/<br>Messmethoden | 8   | Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 27-32           |

Fortsetzung auf der folgenden Seite

---

**Fortsetzung von Tabelle A1: STROBE-Statement.**


---

|                               |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                             |
|-------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Bias                          | 9  | Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 33-34, 37                                   |
| Studiengröße                  | 10 | Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24                                          |
| Quantitative Variablen        | 11 | Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde; wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 37                                          |
| Statistische Methoden         | 12 | (a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 33-37                                       |
|                               |    | (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 35-37                                       |
|                               |    | (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 40 (Tab. 6)                                 |
|                               |    | (d) <i>Kohortenstudie</i> – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                           |
|                               |    | (e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                           |
| <hr/> <b>Ergebnisse</b> <hr/> |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                             |
| Teilnehmer                    | 13 | (a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden                                                                                                                                                                           | 38                                          |
|                               |    | (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                           |
|                               |    | (c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                           |
| Deskriptive Daten             | 14 | (a) Beschreiben Sie Charakteristika der Studienteilnehmer (z. B. demographische, klinische und soziale Merkmale) sowie Expositionen und mögliche Confounder                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 38-39, 40                                   |
|                               |    | (b) Geben Sie für jede Variable die Anzahl der Teilnehmer mit fehlenden Daten an                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 40(Tab. 6) <sup>a</sup>                     |
|                               |    | (c) <i>Kohortenstudie</i> – Fassen Sie die Nachbeobachtungszeit zusammen (z. B. Mittelwert und Gesamtzeitraum)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 40(Tab. 6) <sup>b</sup>                     |
| Ergebnisdaten                 | 15 | <i>Kohortenstudie</i> – Berichten Sie über die Anzahl der Zielereignisse oder statistische Maßzahlen (z. B. Mittelwert und Standardabweichung) im zeitlichen Verlauf<br><i>Fallkontrollstudie</i> – Berichten Sie über Teilnehmerzahlen in jeder Expositions-kategorie oder über statistische Maßzahlen der Exposition (z. B. Mittelwert und Standardabweichung)<br><i>Querschnittstudie</i> – Berichten Sie über die Anzahl der Zielereignisse oder statistische Maßzahlen (z. B. Mittelwert und Standardabweichung) | 42-43,<br>45-46, 48-<br>49, 51-52,<br>54-55 |

---

**Fortsetzung auf der folgenden Seite**


---

| <b>Fortsetzung von Tabelle A1: STROBE-Statement.</b>                                                                                                                                                                                     |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Hauptergebnisse                                                                                                                                                                                                                          | 16 | (a) Geben Sie die unadjustierten Schätzwerte an und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder vorgenommen wurden sowie deren Präzision (z. B. 95%-Konfidenzintervall); machen Sie deutlich, für welche Confounder adjustiert wurde und warum diese berücksichtigt wurden<br>(b) Wenn stetige Variablen kategorisiert wurden, geben Sie die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien an<br>(c) Wenn relevant, erwägen Sie, für aussagekräftige Zeiträume Schätzwerte relativer Risiken auch als absolute Risiken auszudrücken | 38-41,<br>42-56<br>-<br>-    |
| Weitere Auswertungen                                                                                                                                                                                                                     | 17 | Berichten Sie über weitere vorgenommene Auswertungen, z. B. die Analyse von Subgruppen und Wechselwirkungen (Interaktionen) sowie Sensitivitätsanalysen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 57                           |
| <b>Diskussion</b>                                                                                                                                                                                                                        |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |
| Hauptergebnisse                                                                                                                                                                                                                          | 18 | Fassen Sie die wichtigsten Ergebnisse in Hinsicht auf die Studienziele zusammen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 60 (Tab. 12)<br>72 (Tab. 15) |
| Einschränkungen                                                                                                                                                                                                                          | 19 | Diskutieren Sie die Einschränkungen der Studie und berücksichtigen Sie dabei die Gründe für möglichen Bias oder Impräzision<br>Diskutieren Sie die Richtung sowie das Ausmaß jedes möglichen Bias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 80-83                        |
| Interpretation                                                                                                                                                                                                                           | 20 | Nehmen Sie eine vorsichtige übergreifende Interpretation der Resultate vor und berücksichtigen Sie dabei die Ziele und Einschränkungen der Studie, die Multiplizität der Analysen, die Ergebnisse anderer Studien und andere relevante Evidenz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 62-71,<br>73-75,<br>80-83    |
| Übertragbarkeit                                                                                                                                                                                                                          | 21 | Besprechen Sie die Übertragbarkeit (externe Validität) der Studienergebnisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 80-83                        |
| <b>Zusätzliche Informationen</b>                                                                                                                                                                                                         |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |
| Finanzierung                                                                                                                                                                                                                             | 22 | Geben Sie an, wie die vorliegende Studie finanziert wurde, und erläutern Sie die Rolle der Geldgeber. Machen Sie diese Angaben gegebenenfalls auch für die Originalstudie, auf welcher der vorliegende Artikel basiert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                            |
| -, nicht zutreffend;                                                                                                                                                                                                                     |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |
| <sup>a</sup> Bei fehlenden Adhärenzvariablen (keine Information in den beschriebenen Quellen Akte, SAP-Dokumentationssystem, COPRA 6 - Patientendatenmanagementsystem oder Tagebuch) gingen diese Fälle nicht mit in die Berechnung ein. |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |
| <sup>b</sup> Entweder gab es ein Follow-Up am POD30, oder es erfolgte kein Follow-Up (vgl. <i>Tab. 2, ERAS-Maßnahme 33</i> ). Eine variable Follow-Up-zeit ist somit nicht gegeben.                                                      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paul Martin Dahlke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss eines ERAS-Protokolls auf die Ergebnisqualität bei Patient\*innen nach elektiven Leberresektionen – Influence of an ERAS protocol on the outcome in patients undergoing elective liver resection“ 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 (s. 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](http://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

## Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Paul Martin Dahlke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

#### **Publikation 1:**

Schmelzle M, Krenzien F, **Dahlke P**, Krombholz A, Nevermann N, Feldbrügge L, Winter A, Schöning W, Benzing C, Pratschke J, Neudecker J. Validation of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society recommendations for liver surgery: a prospective, observational study. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022. doi: 10.21037/hbsn-21-294.

#### **Beitrag im Einzelnen:**

Der Doktorand Paul Martin Dahlke übernahm die Zusammentragung der Rohdaten von 105 der 304 eingeschlossenen Patient\*innen in der Datenbank des „ERAS® Interactive Audit System“ von der ERAS-Nurse Katja Rosenthal, welche die Rohdaten der ersten 199 Patient\*innen in der Datenbank zusammentrug. Die gesamte statistische Auswertung sowie die Erstellung aller Tabellen und Abbildungen erfolgten in Absprache mit Prof. Dr. med. Jens Neudecker und PD Dr. med. Felix Krenzien durch Paul Martin Dahlke. Darüber hinaus beteiligte sich Paul Martin Dahlke an der Korrektur der drei von PD Dr. med. Felix Krenzien verfassten Teile Einleitung, Methodik und Diskussion des eingereichten Manuskripts.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

**Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

### Publikation 1:

Schmelzle M, Krenzien F, **Dahlke P**, Krombholz A, Nevermann N, Feldbrügge L, Winter A, Schöning W, Benzing C, Pratschke J, Neudecker J. Validation of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society recommendations for liver surgery: a prospective, observational study. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022. doi: 10.21037/hbsn-21-294.

**Impact Factor: 7,293**



### Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jens Neudecker für die Überlassung des und die Einführung in das Thema „ERAS in der Chirurgie“ danken. Für die stete Hilfsbereitschaft, das kurzfristige Beantworten aufgekommener Fragen, den regen Austausch zum Dissertationsthema und für das mir entgegengebrachte Vertrauen im gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeiten bin ich ausgesprochen dankbar.

Für die Unterstützung und Anleitung bei der Vervollständigung und der Verwaltung des ERAS® Interactive Audit Systems zur Speicherung der Patient\*innen-Daten gilt mein Dank meinem Betreuer Herrn Axel Winter sowie den beiden ERAS-Nurses Frau Bettina Steinicke und Frau Katja Rosenthal.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Moritz Schmelzle, Herrn PD Dr. med. Felix Krenzien, Frau Dr. med. Alina-Sophie Krombholz und Herrn Dr. med. Robert Garnew für die Bereitschaft danken, meine Fragen zum ERAS-Protokoll, der Leberchirurgie sowie der perioperativen intensivmedizinischen Betreuung am Campus Virchow-Klinikum zu beantworten.

Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité sowie Herrn Simon Wiegrobe möchte ich dafür danken, dass ich mich bei Fragen zur Statistik stets an sie wenden konnte.

Der größte Dank aber gilt meiner Familie und meiner Freundin für die Unterstützung und Geduld während des Studiums und insbesondere während der Erstellung dieser Dissertation.

## Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Dahlke, Paul Martin**  
**Emailadresse: paul-martin.dahlke@charite.de**  
**Matrikelnummer: 223704**  
**Promotionsbetreuer: Prof. Dr. Jens Neudecker**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Chirurgische Klinik CVK**

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Paul Martin Dahlke innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 7.08.2020
- Termin 2: 2.10.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Unterschiedliche Matchingverfahren: Propensity-Score-Matching, Mahalanobis-Distanz-Matching
- Matching von 1:k
- Statistische Verfahren bei der Auswertung gematchter Daten: gemischte Regressionsmodelle, generalised estimating equations (GEE)
- Berichten von Auswertungen von gematchten Daten

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 5.10.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: PD Dr. phil. Ulrike Grittner

Unterschrift aus  
Sicherheitsgründen geschwärzt

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Sitz: Reinhardtstr. 58