

**PRÄOPERATIVE
RISIKOABSCHÄTZUNG VON
POSTHEPATEKTOMIE-
LEBERVERSAGEN:
VERGLEICH DES
LIMAX-TESTS MIT DEM
APRI+ALBI AM
ORDENSKLINIKUM LINZ –
EINE EXPLORATIVE ANALYSE**

Eingereicht von
**Melina Tanackovic BSc
BSc**

Angefertigt am
**Ordensklinikum Linz
Barmherzige
Schwestern,
Abteilung für
Gastroenterologie**

Beurteiler / Beurteilerin
**Univ.Prof. Dr. Rainer
Schöfl**

Mitbetreuung
Dr. Dominik Ecker

Oktober 2025



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr.in med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Linz, 11.10.2025

Melina Tanackovic

Unterschrift

Zusammenfassung

Hintergrund: Posthepatektomie Leberversagen (PHLF) ist eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität nach Leberresektionen. Für die präoperative Risikostratifizierung werden sowohl dynamische Funktionstests (LiMAx) als auch laborparameterbasierte Scores (APRI+ALBI) eingesetzt. Ziel war der methodische Vergleich beider Ansätze hinsichtlich der Vorhersage von klinisch relevantem PHLF, schwerer Morbidität und Mortalität.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie im Ordensklinikum Linz mit 131 PatientInnen nach Leberresektion. Primärer Endpunkt war klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C); sekundäre Endpunkte waren schwere Morbidität (Clavien-Dindo \geq Grad III) und die 30-Tages-Mortalität. Die prädiktive Leistung von LiMAx sowie dem APRI+ALBI (ungewichtet/gewichtet) wurde mittels ROC-Analyse (AUROC) bestimmt.

Ergebnisse: Klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C) trat in der Kohorte bei 6,9% auf; die Rate schwerer Komplikationen betrug 35,9 %, die 30-Tages-Mortalität 4,6 %. In der ROC-Analyse zur Vorhersage von PHLF zeigte der LiMAx eine höhere Diskriminationsfähigkeit (AUROC 0,689) als der APRI+ALBI (0,512) bzw. APRI+ALBI_{gewichtet} (0,532). Für schwere Morbidität ergaben sich AUROC-Werte von 0,720 (LiMAx) vs. 0,542/0,543 (APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet}). Für die 30-Tages-Mortalität waren der LiMAx (0,754) und der APRI+ALBI (0,758) vergleichbar, der APRI+ALBI_{gewichtet} lag bei 0,801; die Ereigniszahl war hierbei jedoch sehr gering (N=4).

Schlussfolgerung: In dieser Kohorte war LiMAx dem APRI+ALBI-Score in der Vorhersage von PHLF und schwerer Morbidität überlegen, während sich für die Mortalität ein ähnliches Leistungsniveau der Parameter zeigte. Aufgrund des retrospektiven Designs, fehlender Albuminwerte bei einem Teil der Kohorte und niedriger Ereigniszahlen sind die Ergebnisse als explorativ zu werten; prospektive, multizentrische Studien mit standardisierter prä-/ intraoperativer Erfassung sind erforderlich.

Abstract

Background: Posthepatectomy liver failure (PHLF) is a major cause of morbidity and mortality after liver resection. Both dynamic function tests (LiMAx) and laboratory parameter-based scores (APRI+ALBI) are used for preoperative risk stratification. The aim was to methodically compare both approaches with regard to the prediction of clinically relevant PHLF, severe morbidity and mortality.

Methods: A retrospective, monocentric cohort study was conducted at the Ordensklinikum Linz with 131 patients after liver resection. The primary endpoint was clinically relevant PHLF (ISGLS grade B+C); secondary endpoints were severe morbidity (Clavien-Dindo \geq grade III) and 30-day mortality. The predictive performance of LiMAx and APRI+ALBI (unweighted/weighted) was determined using ROC analysis (AUROC).

Results: Clinically relevant PHLF (ISGLS grades B+C) occurred in 6,9% of the cohort; the rate of severe complications was 35,9%, and 30-day mortality was 4,6%. In the ROC analysis for predicting PHLF, LiMAx showed higher discriminatory power (AUROC 0,689) than APRI+ALBI (0,512) or APRI+ALBI_{weighted} (0,532). For severe morbidity, AUROC values were 0,720 (LiMAx) vs. 0,542/ 0,543 (APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{weighted}). For 30-day mortality, LiMAx (0,754) and APRI+ALBI (0,758) were comparable, while APRI+ALBI_{weighted} was 0,801; however, the number of events was very low (N=4).

Conclusion: In this cohort, LiMAx was superior to the APRI+ALBI score in predicting PHLF and severe morbidity, while the parameters showed a similar level of performance for mortality. Due to the retrospective design, missing albumin values in part of the cohort, and low event numbers, the results should be considered exploratory; prospective, multicenter studies with standardized pre-/intraoperative data collection are required.

Abkürzungsverzeichnis

99mTc-GSA	99mTc-Galactosyl human serum albumin
ACS-NSQIP	American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program
ALICE	Albumin-Indocyanine Green Evaluation
ALPPS	Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	Aspartat-Aminotransferase-Platelet-Ratio Index
ALBI	Albumin Bilirubin-Score
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area under the Receiver Operating Characteristic
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area
BUN	Blood urea nitrogen
CALI	Chemotherapy associated liver injury
CASH	Chemotherapieassoziierte Steatohepatitis
CCA	Cholangiocarcinoma
CCI	Comprehensive Complication Index
cCT	Cranial CT
CHE	Cholinesterase
CRC	Colorectal cancer
CRCLM	Colorectal cancer liver metastases
CT	Computertomografie
DCE	Dynamic contrast-enhanced
DILI	Drug-induced liver injury
E-AHPBA– ESSO–ESSR	European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association–European Society of Surgical Oncology–European Society of Surgical Research
FFP	Fresh frozen plasma
FIB-4	Fibrosis-4-Score
FLR	Future liver remnant
FLRF	Future liver remnant function
FLV	Functional liver volume
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetat-Dinatrium
GGT	γ-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBS	Hepatobiliäre Szintigraphie
HCC	Hepatocellular carcinoma
HE	Hepatische Enzephalopathie
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICG	Indocyaningrün-
ICP	Intracranial pressure

ICU	Intensive care unit
IHPBA	International Hepato-Pancreato-Biliary Association
IMCU	Intermediate care unit
INR	International normalized ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
JSHBPS	Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
KM	Kontrastmittel
MASH	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
MASLD	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomografie
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NPV	Negative predictive value
PBD	Preoperative biliary drainage
pCCA	Perihiläres Cholangiokarzinom
PHLF	Posthepatectomy liver failure
POD	Postoperative day
PPV	Positive predictive value
PTZ	Prothrombinzeit
PVE	Portalvenenembolisation
Re-MELD-Na	Refitted Model of End Stage Liver Disease-Natrium
RLE	Relative liver enhancement
ROC	Receiver Operating Characteristic
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
TELV	Total Estimated Liver Volume
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TLV	Total liver volume
VFA	Volumen-Funktions-Analyse
ZNS	Zentralnervensystem

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	9
2. Zielsetzung	11
3. Die Terminologie von Leberresektionen.....	12
4. Definitionen von Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF).....	15
4.1. Die ISGLS-Definition	15
4.2. Die 50-50-Kriterien	17
4.3. Das Peak-Bilirubin-Kriterium.....	18
4.4. Die Clavien-Dindo-Klassifikation und der Comprehensive Complication Index (CCI)...	18
4.5. Wissenschaftliche Einordnung der Definitionen	19
5. Risikofaktoren für PHLF.....	21
5.1. PatientInnenassoziierte Risikofaktoren	21
5.1.1. Alter.....	21
5.1.2. Geschlecht	21
5.1.3. Metabolische Faktoren und Ernährung	21
5.1.4. Sepsis	22
5.2. Leberassoziierte Risikofaktoren.....	22
5.2.1. Steatose	22
5.2.2. Präoperative Chemotherapie	22
5.2.3. Cholestase und Cholangitis	23
5.2.4. Fibrose, Zirrhose und portale Hypertension	24
5.3. Operationsassoziierte Risikofaktoren	24
5.3.1. Intraoperativer Blutverlust und Transfusion von Blutprodukten	24
5.3.2. Operationstechnik.....	25
6. Future liver remnant (FLR).....	26
6.1. Modulation des FLR	27
6.1.1. PVE.....	28
6.1.2. ALPPS.....	28
7. Präoperative Leberfunktionsdiagnostik vor Leberresektionen	29
8. Der LiMax.....	33
8.1. Berechnung der FLRF mittels Volumen-Funktions-Analyse (VFA).....	34
8.2. Der LiMax Algorithmus	35
8.3. Studienlage zur perioperativen Anwendung des LiMax	37
9. Der APRI+ALBI und Studienlage zur präoperativen Risikostratifizierung von PHLF	40

10. Explorativer Vergleich des LiMAx mit dem APRI + ALBI am Ordensklinikum Linz	44
10.1. Material und Methoden	44
10.1.1. Studienkohorte	44
10.1.2. Definition von Leberresektionen	45
10.1.3. Laborparameter	45
10.1.4. LiMAx-Messung und FLRF	46
10.1.5. Berechnung des APRI+ALBI-Scores	46
10.1.6. Berechnung des Re-MELD-Na/ MELD-Scores	47
10.1.7. Definition Postoperativer Outcome-Parameter	47
10.1.8. Datenerhebung	47
10.2. Statistische Analyse	48
11. Ergebnisse	49
11.1. Demographische Daten	49
11.2. Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus	57
11.2.1. Volumen-Funktions-Analyse (VFA)	57
11.2.2. Durchführung der geplanten Operation nach FLRF-Kategorie	58
11.2.3. Postoperative Outcomes nach dem LiMAx-Test	61
11.3. Postoperative Outcomes nach dem APRI+ALBI/ APRI+ALBI _{gewichtet}	65
11.4. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für postoperative Outcomes	66
11.1. Interferenzstatistische Analyse - LiMAx, APRI+ALBI, APRI+ALBI _{gewichtet}	69
11.1.1. PatientInnen- und leberspezifische Charakteristika	69
11.1.2. Präoperative Scores und präoperative funktionelle Diagnostik	71
11.1.3. ROC-Analyse der postoperativen Outcomes	75
12. Diskussion	78
12.1. Vergleich der Kohorte	78
12.2. Vergleich der Risikostratifizierungsmethoden	79
12.3. LiMAx – methodische Limitationen	81
12.4. APRI+ALBI – Einordnung und evidenzbasierte Implikationen	82
12.5. Limitationen	83
Abbildungsverzeichnis	84
Tabellenverzeichnis	84
Literaturverzeichnis	86

1. Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich sowohl die operativen Techniken der Leberchirurgie als auch die perioperative Betreuung entscheidend weiterentwickelt. Dadurch konnte das Spektrum potenziell resektabler Leberläsionen deutlich erweitert werden [1]. In Österreich wurden im Jahr 2022 1.007 bösartige Neubildungen der Leber diagnostiziert, was etwa 2% aller jährlichen Krebserkrankungen entspricht, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen [2].

In gesunder Leber können bis zu 80% des Parenchyms sicher reseziert werden, da die verbleibende Restleber über eine ausgeprägte regenerative Kapazität verfügt. Diese Regenerationsfähigkeit ist jedoch bei präoperativ eingeschränkter Leberfunktion, etwa infolge neoadjuvanter Chemotherapien, bei Leberfibrose oder Zirrhose, erheblich reduziert, wodurch das Risiko einer unzureichenden postoperativen Restleberfunktion steigt [1].

Das Posthepatektomie-Leberversagen (posthepatectomy liver failure, PHLF) zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach Hepatektomien und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert [3, 4]. Die Inzidenzen reichen je nach Kollektiv und Resektionsausmaß von 9% bis 30% [5]. PHLF ist mit einem deutlich erhöhten Bedarf an intensivmedizinischer Betreuung und verlängerten Krankenhausaufenthalten verbunden und trägt wesentlich zur postoperativen Mortalität bei. Bis zu 40% der Todesfälle innerhalb der ersten 90 Tage nach Leberresektion stehen in Zusammenhang mit PHLF, bei schwerem Verlauf beträgt die Mortalität bis zu 60% [4, 6]. Da bislang keine effektive Therapie für manifestes PHLF existiert, ist eine präoperative Risikostratifizierung von zentraler Bedeutung, um Hochrisiko-PatientInnen frühzeitig zu identifizieren und die Behandlungsstrategie entsprechend anzupassen [1].

Angesichts der Heterogenität des PatientInnenguts, mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Chemotherapie-Vorbehandlungen oder Leberaugmentationsverfahren, ist eine verlässliche präoperative Risikoabschätzung gleichsam wichtig wie auch komplex. Der Bedarf an universell einsetzbaren, validierten Instrumenten zur Beurteilung der Leberfunktion und präoperativen Risikostratifizierung ist entsprechend groß. Ein geeigneter Leberfunktionstest sollte das Risiko eines PHLF zuverlässig abschätzen, die Notwendigkeit einer Augmentation bewerten und deren Effekt quantifizieren können [5].

Zu den etablierten Verfahren zählt der Liver Maximum Capacity (LiMAx)-Test, der anhand der hepatozytenspezifischen Metabolisierung von ^{13}C -Methacetin eine quantitative Bestimmung der globalen Leberfunktionskapazität ermöglicht [7]. Der Test ist validiert, gut reproduzierbar und in der klinischen Routine einfach anwendbar. Neben solchen funktionellen Verfahren gewinnen zunehmend nicht-invasive laborparameterbasierte Scores oder multivariate Vorhersagemodelle an Bedeutung. Die Kombination aus dem Aspartat-Aminotransferase (AST)-Platelet-Ratio Index (APRI) und dem Albumin Bilirubin-Score (ALBI), dem sogenannten APRI+ALBI-Score, zeigte in mehreren Studien ein vielversprechendes prädiktives Potenzial hinsichtlich des Auftretens von PHLF, schwerer postoperativer Morbidität und Mortalität [8, 9].

Während der LiMAX eine differenzierte Beurteilung der Leberfunktion ermöglicht, bietet der APRI+ALBI eine universell verfügbare und kosteneffiziente Alternative, ohne zusätzlichen diagnostischen Aufwand.

Die aktuellen European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association–European Society of Surgical Oncology–European Society of Surgical Research (E-AHPBA–ESSO–ESSR)-Konsensusleitlinien (2023) zur präoperativen Leberfunktionsdiagnostik vor Leberresektionen betonen die Notwendigkeit hochqualitativer Studien, die verschiedene funktionelle Tests, einschließlich etablierter und explorativer Laborparameter, in unterschiedlichen PatientInnenkohorten und operativen Settings vergleichen [5].

Vor diesem Hintergrund wurde am Ordensklinikum Linz eine retrospektive, explorative Analyse durchgeführt, welche die prädiktive Leistungsfähigkeit des dort etablierten LiMAX-Tests mit dem APRI+ALBI-Score vergleicht. Das Studiendesign orientiert sich grob an der bislang einzigen Vergleichsstudie des LiMAX-Tests mit dem APRI+ALBI von Santol et al. (2024) [10]. Durch den explorativen Vergleich sollen neue Forschungsfragen angestoßen und die Grundlage für zukünftige prospektive Studien geschaffen werden.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich zweier Verfahren zur Beurteilung der Leberfunktion und präoperativen Risikostratifizierung - dem LiMAx-Test und dem laborparameterbasierten APRI+ALBI-Score - bei PatientInnen, die sich einer Leberresektion am Ordensklinikum Linz unterzogen haben.

Während der LiMAx-Test präzise Messung der globalen Leberfunktionskapazität vornimmt, bietet der APRI+ALBI eine einfach verfügbare, ressourcenschonende Alternative. Im Mittelpunkt steht die klinisch relevante Fragestellung, ob der erhöhte diagnostische Aufwand des LiMAx-Tests gegenüber dem rein laborparameterbasierten APRI+ALBI-Score einen nachweisbaren Mehrwert in der Vorhersage von PHLF sowie postoperativer Morbidität und Mortalität bietet.

Klinisch relevantes PHLF nach den Kriterien der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS Grad B+C) bildet die Hauptzielgröße dieser Arbeit. Nebenzielgrößen sind das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen (Clavien-Dindo \geq Grad III) sowie die 30-Tages-Mortalität. Es wurde deskriptiv analysiert, inwieweit die Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus am Ordensklinikum Linz eingehalten wurde und welche klinischen Outcomes sich daraus ergaben.

Ergänzend erfolgte eine interferenzstatistische Analyse, um potenzielle Unterschiede der LiMAx- und APRI+ALBI-Werte zwischen den Geschlechtern, den verschiedenen Tumorentitäten sowie zwischen PatientInnen mit und ohne präoperative Vorbehandlungen oder bestehender Leberzirrhose zu untersuchen. Ferner wurden Zusammenhänge zwischen dem LiMAx-Wert, dem APRI+ALBI-, dem Child-Pugh- und dem Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score exploriert. Im Rahmen einer Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse wurde schließlich die prädiktive Genauigkeit beider Parameter hinsichtlich des Auftretens der Haupt- und Nebenzielgrößen evaluiert.

Ergänzend zu dieser explorativen, retrospektiven Datenanalyse werden die Terminologie von Leberresektionen, Definitionen und Klassifikationen von PHLF, relevante Risikofaktoren sowie aktuelle Ansätze zur Leberaugmentation und Funktionsdiagnostik systematisch dargestellt. Anschließend werden die Empfehlungen der aktuellen E-AHPBA–ESSO–ESSR-Konsensusleitlinie zur präoperativen Leberfunktionsdiagnostik erläutert und in den klinischen Kontext dieser Arbeit eingeordnet.

3. Die Terminologie von Leberresektionen

Die Einteilung von Leberresektionen erfolgt nach dem Resektionsausmaß und der Resektionsform. Man unterscheidet anatomische von nicht-anatomischen/ atypischen Resektionen. Funktionell gliedert sich die Leber in acht Couinaud-Segmente (I-VIII), sie bilden die Grundlage anatomischer Resektionen und beachten diese Gliederung streng. Atypische Resektionen orientieren sich am pathologischen Befund und entfernen Lebergewebe in Form von Metastasektomien oder Wedge-Resektionen [11].

Ein Couinaud-Segment ist eine weitgehend funktionell autonome Einheit, welcher ein eigenes portales Bündel aus Ästen der Pfortader, Leberarterie und des Gallengangs zugeordnet werden kann. Die Segmentgrenzen stellen portalvenöse Wasserscheiden dar, an denen sich die Zuflüsse der Pfortaderäste voneinander trennen und so unsichtbare Gewebeebenen im Leberparenchym bilden [12]. Die Lebervenen verlaufen häufig in diesen Ebenen und können so intraoperativ als Landmarken dienen. Sie definieren die Segmente aber nicht, aufgrund der Möglichkeit anatomischer Variationen. Die Segmentgrenzen werden intraoperativ präzise visualisiert, typischerweise mittels Indocyaningrün (ICG)-Fluoreszenz, Farbstoffmarkierung und/ oder selektivem Clamping [13].

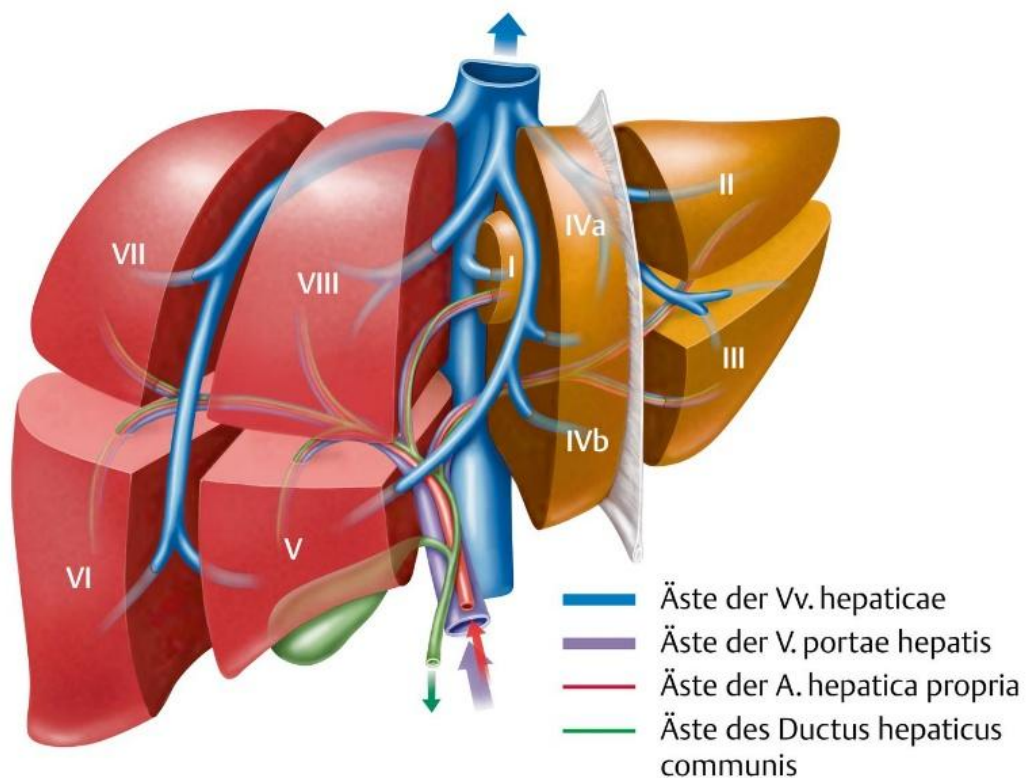


Abbildung 1: Funktionelle Einteilung der Leber in Couinaud-Segmente.
rot: rechte Hemileber, orange: linke Hemileber [12]

Die international gebräuchlichste Terminologie für Leberresektionen ist die Brisbane 2000 Terminologie der International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA) [14], auf deren Basis rezent ein Update der Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS) publiziert wurde [13].

Resektionen erster Ordnung nennen sich Hemihepatektomien. Zwischen rechter und linker Hemileber liegt die sogenannte Hauptgrenzspalte, die funktionell den rechten und linken portalvenösen Zufluss trennt. Sie verläuft durch eine imaginäre Linie von der Fossa vesicae biliaris der Gallenblase entlang der Vena hepatica intermedia zur Fossa venae cavae.

Die portalvenösen Wasserscheiden zweiter Ordnung unterteilen jeweils die linke und rechte Hemileber in Sektionen/ Sektoren.

In der rechten Hemileber verlaufen die arteriellen/ biliären und die portalvenösen Wasserscheiden der zweiten Ordnung zusammen und teilen sie in einen anterioren und posterioren Sektor beziehungsweise Sektion. Diese Begriffe können hier als Synonym verwendet werden.

In der linken Hemileber verläuft die arteriell/ biliäre Trennebene durch die Fissura ligamenti teretis und trennt die Segmente II+III vom Segment IV. Die portalvenöse Trennebene dagegen liegt zwischen Segment II und Segment III. Somit muss hier zwischen Sektionen (arteriell/ biliär) und Sektoren (portalvenös) unterschieden werden. Es erfolgt eine Unterteilung in medial und lateral.

Resektionen dritter Ordnung heißen Segmentektomien und finden auf der Intersegmentalebene statt. Eine Segmentektomie entfernt ein vollständiges portalvenöses Territorium samt begleitender Leberarterie und Gallengang [14].

Die Tokyo 2020 Terminologie ergänzte um die Subsegmentektomie. So lässt sich der Lobus caudatus, entsprechend dem Segment I, in drei Subsegmente teilen (Spiegellappen, Processus caudatus, paracavale Portion). Segment IV besteht aus den Subsegmenten IVa (apikal), IVb (basal), Segment VIII lässt sich in ein ventrales und dorsales Subsegment einteilen.

Cone Units stellen die kleinste anatomische Einheit dar, die auf der Verzweigung der Pfortader basieren und bilden in der Gruppe ein Subsegment. Es ist zu beachten, dass die Bezeichnungen „Segmentektomie“ und „Subsegmentektomie“ ausschließlich für anatomische und nicht für atypische Resektionen gelten [13].

Nach Resektionsausmaß wird zwischen Minor-Resektionen von weniger als drei Segmenten und Major-Resektionen von drei oder mehr Segmenten unterschieden [14].

Minor-Resektion (<3 Segmente)	
a) Subsegmentektomie	<1 Segment
b) Segmentektomie	1 Segment (I-VIII)
c) Bisegmentektomie	2 benachbarte Segmente (I-VIII)
Sektionektomie/ Sektorektomie rechts	
d) anterior	V+VIII
e) posterior	VI+VII
Sektionektomie links (arteriell/ biliär)	
f) lateral	IV
g) medial	II+III
Sektorektomie links (portalvenös)	
h) medial/ paramedian	III+IV
i) lateral	II
Major-Resektion (≥3 Segmente)	
j) Hemihepatektomie rechts	V-VIII (± I)
k) Erweiterte Hemihepatektomie rechts/ Trisektionektomie rechts	IV-VIII (± I)
l) Hemihepatektomie links	II-IV (± I)
m) Erweiterte Hemihepatektomie links/ Trisektionektomie links	II-V, VIII (± I)

Tabelle 1: Terminologie von Leberresektionen [13, 14]

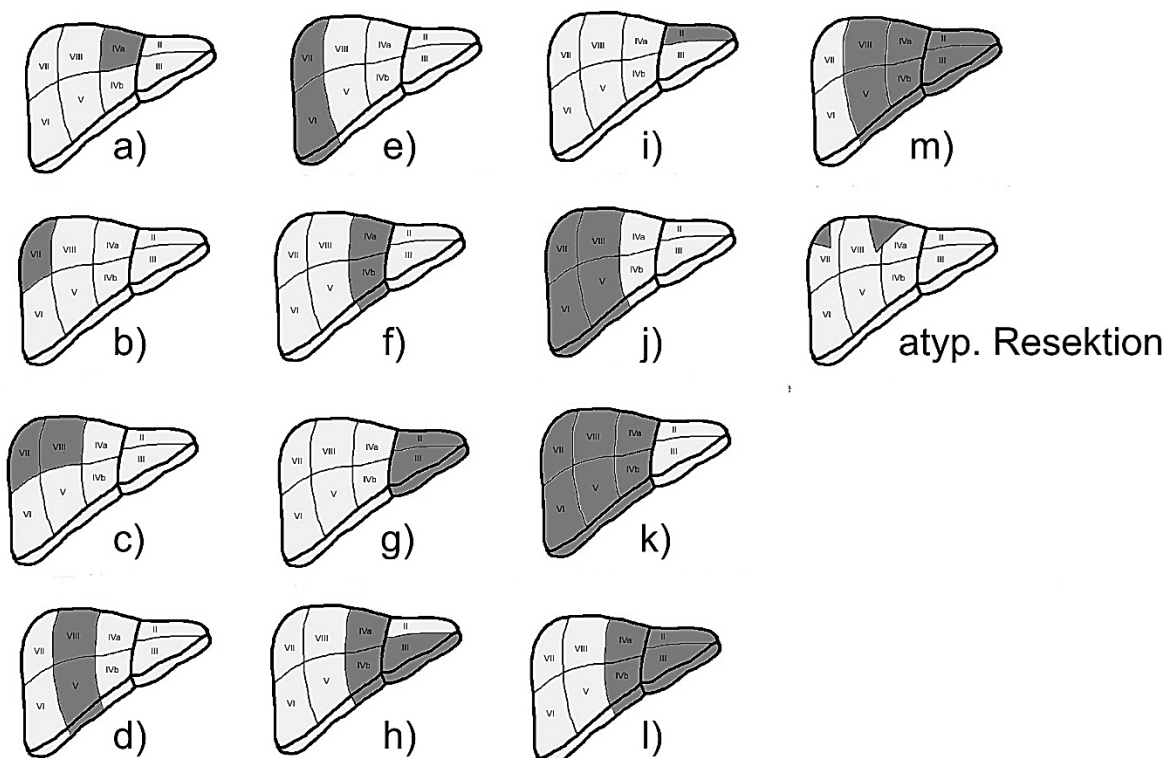


Abbildung 2: Veranschaulichung der Terminologie von Leberresektionen

4. Definitionen von Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF)

In der Fachliteratur finden sich über 50 Definitionen für PHLF, die auf unterschiedlichen Kriterien - etwa der Ausprägung spezifischer Laborparameter, Ikterus, Aszites oder Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie (HE) - in variierenden Kombinationen beruhen [15].

Zu den am häufigsten angewendeten Kriterien zählen die sogenannten 50-50-Kriterien von Balzan et al. (2005). Sie definieren PHLF am fünften postoperativen Tag (postoperative day, POD) durch eine Prothrombinzeit (PTZ) von unter 50 % und einen Serumbilirubinwert von über 50µmol/l (entsprechend 2,92mg/dl) [16].

Ein vereinfachter Definitionsansatz von Mullen et al. (2007) basiert ausschließlich auf einem postoperativen Spitzen-Bilirubinwert von über 7mg/dl [17].

Die Heterogenität der Definitionen erschwert ein vertieftes Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und beeinträchtigt darüber hinaus die länder- und institutionsübergreifende Forschungszusammenarbeit durch mangelnde Vergleichbarkeit [18].

Vor diesem Hintergrund unternahm die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) im Jahr 2011 den Versuch, eine einheitliche und klinisch anwendbare Definition samt Schweregradeinteilung zu etablieren [15]. Diese ISGLS Definition hat sich seither in der wissenschaftlichen Literatur weitgehend durchgesetzt und bildet deshalb auch die Grundlage für diese Masterarbeit und die in ihr enthaltene explorative Analyse am Ordensklinikum Linz.

Im Folgenden werden die gebräuchlichsten Definitionen von PHLF im Detail erläutert und im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz eingeordnet.

4.1. Die ISGLS-Definition

Die ISGLS definiert PHLF als Unfähigkeit der Leber ihre Synthese-, Ausscheidungs- und Entgiftungsfunktionen aufrechtzuerhalten. Ausdruck dessen sind eine Erhöhung des Serumbilirubins sowie der PTZ/ des International Normalized Ratio (INR) am oder nach dem POD5. Eine Erhöhung definiert sich dabei anhand der Referenzwerte des lokalen Labors. Um die laborchemischen Veränderungen tatsächlich auf eine unzureichende Funktionskapazität des postoperativ verbliebenen Leberparenchyms zurückführen zu können, müssen alternative Ursachen wie eine biliäre Obstruktion ausgeschlossen werden. Bei präoperativ bereits erhöhtem INR oder Bilirubin liegt ein PHLF vor, wenn am oder nach dem POD5 sowohl INR als auch Bilirubin im Vergleich zum Vortag angestiegen sind.

Zusätzlich wird die Notwendigkeit der Verabreichung von gefrorenem Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP), um einen normalen INR aufrechtzuerhalten, einhergehend mit einer Hyperbilirubinämie als PHLF gewertet [15].

Es wurden auf Basis der Klinik und der Invasivität der notwendigen Behandlungsmaßnahmen drei Schweregrade definiert:

Kriterium	Grad A	Grad B	Grad C
Spezifische Behandlung	Nicht erforderlich	FFP Albumin Tägliche Diuretika Nicht-invasive Beatmung Verlegung auf IMCU/ ICU erwägen	Verlegung auf ICU Vasopressoren Glukoseinfusion Hämodialyse Intubation, invasive Beatmung Extrakorporale Leberunterstützung Rescue-Hepatektomie/ Lebertransplantation
Leberfunktion	INR <1,5 Keine neurologischen Symptome	INR ≥1,5 <2,0 Beginnende Symptome einer HE	INR ≥2,0 Schwere neurologische Symptome/ HE
Nierenfunktion	Adäquate Urinausscheidung (>0,5ml/kg/h) BUN <150mg/dl Keine Symptome einer Urämie	Unzureichende Urinausscheidung (≤0,5ml/kg/h) BUN <150mg/dl Keine Symptome einer Urämie	Nierenfunktionsstörung nicht beherrschbar mit Diuretika BUN ≥150mg/dl Symptome einer Urämie
Lungenfunktion	SaO ₂ >90% Evtl. O ₂ -Gabe über Nasenbrille/ Maske	SaO ₂ <90% trotz O ₂ -Gabe über Nasenbrille/ Maske	Schwere refraktäre Hypoxämie (SaO ₂ ≤85% bei hohem verabreichtem Sauerstoffanteil)
Zusätzliche Diagnostik	Nicht erforderlich	Abdomen-Sonographie/CT Thorax-Röntgen Sputum-, Blut- und Urinkulturen cCT	Abdomen-Sonographie/CT Thorax-Röntgen/CT Sputum-, Blut- und Urinkulturen cCT ICP-Monitoring
Der Schweregrad des PHLF wird durch die invasivste notwendige Behandlung definiert			

Tabelle 2: ISGLS-Kriterien zur Einteilung von PHLF [15]

BUN, blood urea nitrogen; cCT, cranial CT; CT, Computertomographie; FFP, fresh frozen plasma; HE, hepatische Enzephalopathie; ICU, intensive care unit; ICP, intracranial pressure; IMCU, intermediate care unit; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung

Grad A beschreibt eine asymptomatische Erhöhung der Laborwerte ohne spezifischen Behandlungsbedarf [15]. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Grad A und der 90-Tages-Mortalität festgestellt werden, weshalb PHLF in vielen Studien erst ab Grad B und C als klinisch relevant gilt [3].

PatientInnen mit PHLF Grad B können sich mit Aszites, einer leichten respiratorischen Insuffizienz einhergehend mit beginnenden Symptomen einer hepatischen Enzephalopathie (HE) wie Somnolenz oder Verwirrtheit präsentieren. Die Symptome machen nichtinvasive therapeutische Interventionen und eine weitere Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen notwendig [15].

Grad C repräsentiert die schwerste Form von PHLF und erfordert invasive Maßnahmen, um einen letalen Verlauf abzuwenden. Klinisch äußert sich Grad C durch ausgeprägten Aszites, generalisierte Ödeme, hämodynamische Instabilität, fortgeschrittenes Atemversagen und eine schwere Enzephalopathie [15].

4.2. Die 50-50-Kriterien

Die 50-50-Kriterien nach Balzan et al. (2005) basieren auf einer prospektiven Studie mit einer Kohortengröße von 704 PatientInnen, die sich einer elektiven Leberresektion unterzogen. Die Kriterien definieren PHLF als Vorliegen einer PTZ unter 50 % (entsprechend einem INR mehr als 1,7) in Kombination mit einem Serumbilirubinwert über 50µmol/l (entsprechend 2,92mg/dl) am POD5. Erfüllten PatientInnen beide Kriterien, betrug die Mortalität 59%, während sie bei 1,2% lag, wenn keines der Kriterien erfüllt wurde. Es wurde ein charakteristischer postoperativer Verlauf der PTZ und des Bilirubins beobachtet und eine Persistenz pathologischer Werte bis POD5 als Frühindikator für eine drohende Leberinsuffizienz identifiziert [16].

Im Vergleich zur ISGLS-Definition und dem Peak-Bilirubin-Kriterium zeigten die 50-50-Kriterien in einer multizentrischen Studie die niedrigste Sensitivität zur Vorhersage von Morbidität und Mortalität, bei vergleichbarer Spezifität [19]. Die ursprünglich berichtete prognostische Stärke der 50-50-Kriterien ließ sich in einer aktuellen Studie von Baumgartner et al. (2022) nicht reproduzieren. Hier lag die 90-Tage-Mortalität nach Major-Leberresektionen bei erfüllten Kriterien nur bei 31%. Jedoch dürften technische Fortschritte in der Chirurgie sowie in der postoperativen Betreuung zu diesen Ergebnissen beitragen. Ebenso wie die ISGLS-Kriterien stellten die 50-50-Kriterien keinen prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben 90 Tagen nach Hepatektomie dar [3].

Die Anwendbarkeit ist bei PatientInnen eingeschränkt, die nicht beide Schwellenwerte unter- (PTZ) beziehungsweise überschreiten (Bilirubin), oder wenn die PTZ aufgrund therapeutischer Maßnahmen nicht zuverlässig interpretierbar ist. Darüber hinaus werden Fälle nicht berücksichtigt, bei denen ein Trend von PTZ und Bilirubin ersichtlich ist, aber die definierten Schwellenwerte bis zum POD5 nicht erreicht werden.

Hinzu kommt, dass die Grenzwerte für Serumbilirubin und INR (bzw. PTZ) willkürlich festgelegt wurden und die untersuchte Kohorte einen hohen Anteil an PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung umfasste, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse weiter einschränkt [19].

4.3. Das Peak-Bilirubin-Kriterium

Mullen et al. (2007) definierten PHLF über einen postoperativen Spitzenbilirubinwert von mehr als 7mg/dl auf Basis einer multizentrischen Kohorte von 1.059 PatientInnen nach Major-Leberresektionen ohne vorbestehende Zirrhose. Dieser Cut-off zeigte eine Sensitivität von 93,3% und eine Spezifität von 94,3% für leberassoziierte Todesfälle und stellte sich als unabhängiger Prädiktor von 90-Tage-Morbidität und -Mortalität dar [17].

Basierend auf einer Kohorte von 301 PatientInnen, die sich einer erweiterten rechten Hemihepatektomie unterzogen, konnte der Peak-Bilirubinwert von 7mg/dl als prädiktiver Marker für ein Leberversagen bei PatientInnen mit einem kleinen zukünftigen Restlebertumoren validiert werden [20].

Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Definition betrifft die Einschlusskriterien der Studie von Mullen et al. (2007), welche ausschließlich PatientInnen ohne Leberzirrhose/ -fibrose sowie mit einem präoperativen Serumbilirubinwert unter 2mg/dl umfassten [19, 21]. Darüber hinaus berücksichtigt diese Definition, wie die 50-50-Kriterien, keine klinischen Parameter zur Beurteilung des Schweregrads des PHLF [21].

4.4. Die Clavien-Dindo-Klassifikation und der Comprehensive Complication Index (CCI)

Die Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst postoperative Komplikationen unabhängig von der Art des Eingriffs und schließt damit auch das PHLF ein. Sie stellt die Invasivität der erforderlichen Behandlung infolge der Komplikation in den Vordergrund. Der Schweregrad wird durch die invasivste notwendige Behandlung definiert [22].

Der Comprehensive Complication Index (CCI) aggregiert sämtliche Komplikationen eines/ einer PatientIn klassifiziert nach Clavien-Dindo, gewichtet sie und bildet die Morbidität als kontinuierlichen Score von 0 bis 100 ab. Damit überwindet er die Einschränkung, ausschließlich die schwerste Komplikation zu berücksichtigen und erlaubt eine präzisere Einschätzung der tatsächlichen Morbidität [23]. In einer Studie stieg der mediane CCI mit zunehmendem ISGLS-Grad an, jedoch zeigten nur Grad B/ C ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für einen hohen CCI, während Grad A weder mit einem hohen CCI noch mit einer erhöhten 90-Tage-Mortalität assoziiert war [24]. Zusammen mit den Ergebnissen von Sultana et al. (2018) und Baumgartner et al. (2022) stützt dies die Relevanz der Differenzierung zwischen ISGLS-Grad A und Grad B/ C [3, 19].

Clavien-Dindo Klassifikation	
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, die keine pharmakologische Behandlung, chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erfordert Zulässige Behandlungen: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie, Wundinfektionen, die am Bett eröffnet werden
Grad II	Erfordert pharmakologische Behandlung, über die in Grad I Erwähnten hinaus Bedarf an Bluttransfusionen/ totale parenterale Ernährung
Grad III	Erfordert chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation (einschließlich ZNS-Komplikationen*), die eine Behandlung auf der ICU erfordert
Grad IVa	Funktionsstörung eines Organs (einschließlich Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod
Zusatz „d“	Wenn der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung an den Folgen einer Komplikation leidet, wird der Zusatz „d“ (für Disability - Behinderung) zur entsprechenden Grad-Einstufung hinzugefügt
*Gehirnblutungen, ischämische Schlaganfälle und Subarachnoidalblutungen sind eingeschlossen, jedoch keine TIA	

Tabelle 3: Clavien-Dindo Klassifikation [22]

ZNS, Zentralnervensystem; ICU, intensive care unit; TIA, transitorische ischämische Attacke

4.5. Wissenschaftliche Einordnung der Definitionen

Nach der Einführung der ISGLS-Kriterien wurden zahlreiche Studien zur Validierung und zum Vergleich der PHLF-Definitionen durchgeführt - mit teils widersprüchlichen Ergebnissen [3, 19, 25, 26].

In einer monozentrischen, externen Validierungsstudie zeigte sich, dass die ISGLS-Kriterien einen starken unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität nach Leberresektionen darstellen. Die 50-50-Kriterien waren zwar ebenfalls mit postoperativer Sterblichkeit assoziiert, jedoch bei deutlich geringerer Sensitivität [26].

Demgegenüber identifizierte die Analyse von Skrzypczyk et al. (2014) (N= 680 PatientInnen ohne Leberzirrhose) mehr PatientInnen mit PHLF nach ISGLS, fand aber eine geringere Sensitivität und niedrigere positive Vorhersagewerte (positive predictive value, PPV) im Vergleich zu den 50-50-Kriterien und dem Peak-Bilirubin-Kriterium. Dies spricht für eine eingeschränkte prognostische Aussagekraft der ISGLS-Kriterien in dieser Kohorte [25].

Eine multizentrische Studie von Sultana et al. (2018) bestätigte dagegen die statistisch überlegene Vorhersagekraft der frühpostoperativen Mortalität durch die ISGLS-Kriterien gegenüber den anderen Kriterien. Eine Limitation stellte der geringe Anteil an Major-Resektionen (45%) in der Kohorte dar, was die Übertragbarkeit auf größere Resektionen einschränkt [19].

Erweitert wurde die Datenlage durch eine internationale multizentrische Studie von Calthorpe et al. (2021). In einer Kohorte von 1.646 PatientInnen, die sich einer Major-Hepatektomie unterzogen, trafen die ISGLS-Kriterien die zuverlässigsten Voraussagen hinsichtlich 90-Tage-Mortalität. Zudem waren ISGLS Grad B/ C signifikant mit schwerer Morbidität (CCI >40) und erhöhter 90-Tage-Mortalität assoziiert, während Grad A weder mit Mortalität noch mit relevantem Komplikationsaufkommen verbunden war [24].

Diese Differenzierung zwischen Grad A und Grad B/ C wird auch durch die Ergebnisse der bizenrischen Studie von Baumgartner et al. (2022) untermauert. Klinisch relevantes PHLF ging mit erhöhter frühpostoperativer Mortalität und reduzierter Gesamtüberlebenszeit einher. Der Einfluss auf das Langzeitüberleben ließ sich jedoch bei PatientInnen, die die ersten 90 Tage überlebten für keinen der ISGLS-Schweregrade nachweisen, was darauf hindeutet, dass PHLF vor allem als frühpostoperativer Risikofaktor zu interpretieren ist [3].

In Summe spricht die Evidenz für eine differenzierte Bewertung der ISGLS-Schweregrade und für die Nutzung von Grad B/ C als klinisch relevante Endpunkte. Für eine belastbare Beurteilung der PHLF-Kriterien sind große, heterogene Kohorten nach Major-Hepatektomien erforderlich, die PatientInnen mit und ohne Lebererkrankungen einschließen. Denn sowohl der Resektionsumfang als auch die präoperative Leberkonstitution sind etablierte Risikofaktoren für PHLF [26] und könnten zur Erklärung der unterschiedlichen PHLF-Prävalenzen nach verschiedenen Definitionskriterien in der Literatur beitragen.

5. Risikofaktoren für PHLF

Die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren lassen sich im Wesentlichen in drei Hauptkategorien gliedern: patientInnenassoziierte-, leberassoziierte- und operationsassoziierte Faktoren. Ihre Identifikation und eine differenzierte Bewertung ist maßgeblich für die präoperative Entscheidungsfindung und die Ableitung von Maßnahmen zur Minimierung des PHLF-Risikos.

5.1. PatientInnenassoziierte Risikofaktoren

5.1.1. Alter

Die Evidenz zum Lebensalter als unabhängigen Risikofaktor für PHLF ist uneinheitlich. Während einige Studien ein höheres Alter mit ungünstigen postoperativen Verläufen assoziieren [16, 17], fanden andere keinen Zusammenhang mit der Inzidenz von PHLF [6, 27, 28]. Die erhöhte Morbidität älterer PatientInnen nach Leberresektionen ist vor allem durch kardiopulmonale Komplikationen wie beispielsweise Pneumonien oder kardiale Ereignisse bedingt, während leberspezifische Komplikationen, einschließlich PHLF gleich häufig auftreten, wie bei jüngeren PatientInnen [27, 28]. Eine aktuelle Metaanalyse betont, dass Komorbiditäten und insbesondere Frailty stärkere Prädiktoren für PHLF darstellen, als das Lebensalter allein [29].

5.1.2. Geschlecht

In der Studie von Mullen et al. (2007) zeigten männliche Patienten ein nahezu doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung eines PHLF [17]. Eine aktuelle Studie mit einer Kohortengröße von 13.000 PatientInnen identifizierte das männliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für PHLF, schwere postoperative Komplikationen und eine erhöhte 30-Tage-Mortalität - selbst nach multivariater Anpassung für Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Herzinsuffizienz, Gerinnungsstörungen oder Nikotinabusus, welche bei Männern in der Kohorte deutlich öfter auftraten. Besonders ausgeprägt war der Geschlechterunterschied bei PatientInnen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), wo Männer im Vergleich zu Frauen ein fast dreifach erhöhtes Risiko für PHLF aufwiesen [30].

5.1.3. Metabolische Faktoren und Ernährung

Der weitreichende Einfluss des Stoffwechsel- und Ernährungsstatus auf die postoperative Regenerationsfähigkeit ist unumstritten. Diabetes mellitus wurde in einer Metaanalyse als signifikanter Risikofaktor sowohl für PHLF als auch allgemein für postoperative Morbidität identifiziert [31].

Eine weitere Metaanalyse zeigte bei laparoskopischen Leberresektionen eine Assoziation zwischen erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) ($>25\text{kg/m}^2$) und verlängerter Operationsdauer, erhöhten Konversionsraten zur Laparotomie, vermehrtem intraoperativem Blutverlust,

postoperativen Wundinfektionen und allgemeinen postoperativen Komplikationen [32]. Ein BMI über 30kg/m² wurde zudem als unabhängiger Risikofaktor für PHLF identifiziert [33]. Umgekehrt erhöht auch Mangelernährung das Risiko für postoperative Komplikationen. So zeigte eine ältere Studie, dass eine perioperative parenterale Ernährung septische Komplikationen reduzieren und den Diuretikabedarf zur Asziteskontrolle nach Leberresektionen senken kann [34].

5.1.4. Sepsis

In mehreren Comprehensive Reviews zu PHLF wird Sepsis als patientInnenbezogener Risikofaktor genannt [1, 18, 21]. Es wird auf eine Studie an Ratten verwiesen, in der als pathophysiologischer Mechanismus die Interaktion bakterieller Endotoxine mit Kupffer-Zellen und Hepatozyten beschrieben wird, welche die Zytokinproduktion in der initialen Phase der Leberregeneration hemmt [35].

5.2. Leberassoziierte Risikofaktoren

5.2.1. Steatose

Die Prävalenz metabolisch bedingter steatotischer Lebererkrankungen (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD; vormals nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) liegt in Europa bei über einem Drittel der erwachsenen Bevölkerung, was die Relevanz von MASLD als potenziellen Risikofaktor für PHLF unterstreicht [36].

In der Studie von Sultana et al. (2018) wiesen PatientInnen mit steatotischer Lebererkrankung ein nahezu dreifach erhöhtes Risiko für PHLF auf [19]. Dieses Ergebnis wird in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt, jedoch fanden sich hinsichtlich der allgemeinen postoperativen Komplikationen, der 90-Tage-Mortalität sowie der Tumorrezidivraten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu PatientInnen ohne MASLD [37].

5.2.2. Präoperative Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie ist ein wichtiger Bestandteil der multimodalen Therapie hepatischer Malignome. Die chemotherapieassoziierte Leberschädigung (chemotherapy-associated liver injury, CALI) ist von besonderer klinischer Relevanz, da sie das Risiko für ein PHLF erhöhen kann [38].

Die CALI kann in unterschiedliche histopathologische Entitäten unterteilt werden: das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS), die hepatische Steatose, die Steatohepatitis sowie die nicht-zirrhotische portale Hypertension [39]. Das jeweilige Schädigungsmuster hängt dabei wesentlich von der verwendeten chemotherapeutischen Substanz ab. Eine Metaanalyse zeigte, dass Irinotecan mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Steatohepatitis einhergeht [40]. PatientInnen mit Irinotecan-induzierter Steatohepatitis wiesen eine signifikant erhöhte 90-Tage-Mortalität nach Leberresektionen auf [41].

Dabei kann Adipositas, Steroidprämedikation zur Antiemese sowie eine Gewichtszunahme während der Chemotherapie die Entwicklung einer Steatose oder Steatohepatitis zusätzlich begünstigen [38].

Oxaliplatin ist signifikant mit dem Auftreten eines SOS assoziiert, aber die gleichzeitige Gabe des VEGF-Inhibitors Bevacizumab kann die Inzidenz schwerer sinusoidaler Schädigungen unter Oxaliplatin signifikant reduzieren [40]. Eine Chemotherapie-induzierte Splenomegalie bei Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen (colorectal cancer liver metastases, CRCLM), bedingt durch eine portale Hypertension, gilt als unabhängiger Risikofaktor für PHLF. In derselben Studie stellten sich ebenso eine verlängerte Operationsdauer, vermehrter intraoperativer Blutverlust sowie der Resektionsumfang als Risikofaktoren für PHLF dar [42].

Doch nicht nur das chemotherapeutische Agens, sondern auch die Anzahl der erhaltenen Chemotherapiezyklen sind von zentraler Bedeutung: bereits ab sechs Zyklen besteht ein erhöhtes Risiko für ein SOS [40], neun oder mehr Zyklen stellen einen unabhängigen Risikofaktor für ein PHLF dar [43], während Truant et al. (2021) erst ab ≥ 12 Zyklen eine signifikante Chemotherapie-assoziierte Verschlechterung der Leberfunktion verzeichnen konnten [38].

5.2.3. Cholestase und Cholangitis

PatientInnen mit Cholangiokarzinom (cholangiocarcinoma, CCA) stellen aufgrund oft vorbestehender Gallenabflussstörung und begleitenden Infektionen eine besonders vulnerable Gruppe im Hinblick auf PHLF dar.

In einer groß angelegten Studie zum Einfluss von PHLF auf die Morbidität und das Kurzzeitüberleben nach Major-Hepatektomien, stellte das perihiläre CCA (pCCA), ein sogenannter Klatskin Tumor, einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PHLF dar [3].

Ein obstruktiver Ikterus, erhöhte präoperative Bilirubinwerte sowie eine kurz vor der Operation aufgetretene Cholangitis steigern das Risiko für ein PHLF, allgemeine Komplikationen, verlängerte Krankenhausaufenthalte und die 90-Tage-Mortalität zusätzlich [44, 45]. Eine ältere Studie belegt ebenfalls den Einfluss eines obstruktiven Ikterus auf die Komplikationsrate (insbesondere subphrenische Abszesse und biliärer Leckagen) allerdings ohne signifikanten Unterschied in der Inzidenz von PHLF im Vergleich zu nicht-ikterischen PatientInnen [46].

Eine Metaanalyse zu Klatskin Tumoren zeigte ein vermindertes PHLF-Risiko bei präoperativen Gallendrainagen (preoperative biliary drainage, PBD), diese waren jedoch mit höherem Auftreten von Langzeitmortalität, Morbidität, Infektionen, Transfusionsbedarf, Galleleckagen, Cholangitis und längerer Hospitalisation verbunden. Daher bedarf eine PBD strenger Indikationsstellung, etwa bei einem Serumbilirubin über 12,8mg/dl, geplanter Portalvenenembolisation (PVE) oder Mangelernährung. Wenn erforderlich, sollte die Drainageanlage unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung möglichst endoskopisch und nicht perkutan erfolgen [47, 48].

5.2.4. Fibrose, Zirrhose und portale Hypertension

Die Leberzirrhose stellt weltweit eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität bei PatientInnen mit chronischen Lebererkrankungen dar. Global zählen virale Hepatitiden, gefolgt von alkoholassoziierter Lebererkrankung, zu den häufigsten Ätiologien einer Leberzirrhose [49]. Die Leberzirrhose zeichnet sich durch einen irreversiblen fibrotischen Umbau des Leberparenchyms mit Ausbildung von Regeneratknoten aus, wodurch der intrahepatische Widerstand steigt und letztlich eine portale Hypertension entsteht [18]. Eine vorbestehende Leberfibrose oder -zirrhose wurden bereits als unabhängige Risikofaktoren für klinisch relevantes PHLF identifiziert [24]. In einem PatientInnenkollektiv mit Child-Pugh-A-Zirrhose stellten sowohl eine klinisch signifikante portale Hypertension als auch der intraoperativ gemessene portale Venendruck unabhängige Risikofaktoren für ein PHLF bei PatientInnen dar [50]. Ein Lebervenenendruckgradient ≥ 10 mmHg zeigte bei Child-Pugh-A-PatientInnen signifikant häufiger ein PHLF, mehr schwere Komplikationen und ein reduziertes 5-Jahres-Überleben [51]. Auch ein aktuelles Nomogramm zur präoperativen Risikostratifizierung von PHLF bei HCC-PatientInnen integriert neben dem INR-Wert, dem Resektionsausmaß und dem intraoperativen Blutverlust auch die Lebersteifigkeit (gemessen mittels Scherwellen-Elastografie) und die sonografisch gemessene Milzfäche und zeigte damit eine bessere Performance als der Model of end stage liver disease (MELD)-Score und der Albumin-Bilirubin-Score (ALBI) [52].

5.3. Operationsassoziierte Risikofaktoren

5.3.1. Intraoperativer Blutverlust und Transfusion von Blutprodukten

Der intraoperative Blutverlust und die Transfusion von Blutprodukten gelten als wesentliche perioperative Risikofaktoren für Komplikationen nach Leberresektionen. In einer Analyse von 1.351 Resektionen bei CRCLM zeigte sich die Transfusion von Blutprodukten als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen aller Schweregrade sowie für schwere Komplikationen. PatientInnen, die mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate erhielten, wiesen eine signifikant höhere Mortalität und ein verkürztes Langzeitüberleben auf, wobei der Effekt vor allem im frühpostoperativen Verlauf ausgeprägt war und sich nach fünf Jahren weitgehend nivellierte [53].

Die kritische Schwelle des Blutverlusts variiert je nach Studie. In einer Untersuchung von 266 ausgedehnten Leberresektionen (≥ 4 Segmente) war ein Blutverlust von mehr als 3.000 ml signifikant mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert.

In Kombination mit einem zusätzlichen Risikofaktor (Cholangitis, Bilirubin > 6 mg/dl, Kreatinin $> 1,3$ mg/dl, Vena cava Resektion) lag die Mortalität sogar bei 100% [54]. Dagegen wurde in einer Analyse von 1.056 konsekutiven Leberresektionen ohne Mortalität bereits ein intraoperativer

Blutverlust von mehr als 1.000 ml als unabhängigen Risikofaktor für schwere Komplikationen identifiziert [55], wohingegen Baumgartner et al. (2018) keinen Zusammenhang zwischen einem intraoperativen Blutverlust von mehr als 2.000ml und dem Auftreten von PHLF fanden [3].

Der Zusammenhang zwischen PHLF und Bluttransfusionen beziehungsweise hohem intraoperativem Blutverlust könnte durch die immunsuppressiven Effekte von Transfusionen oder die entzündliche Reaktion auf massiven Blutverlust erklärt werden. Diese Mechanismen führen zu intravaskulären Flüssigkeitsverschiebungen, bakterieller Translokation sowie Koagulopathien und können so die Entstehung eines PHLF begünstigen [54, 55].

5.3.2. Operationstechnik

In einer Metaanalyse zu Leberresektionen bei HCC-PatientInnen mit Zirrhose trat PHLF nach laparoskopischen Hepatektomien im Vergleich zu offenen Resektionen seltener auf, bei gleichzeitig besseren Überlebensraten, geringerem Blutverlust, niedrigerer Transfusionsrate und reduzierter Morbidität. In der Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch weder bei Minor- noch bei Major-Resektionen ein Unterschied in der PHLF-Inzidenz. Die Vorteile der Laparoskopie betrafen vor allem kleinere Resektionen, während Major-Resektionen technisch anspruchsvoller waren, höhere Konversionsraten und längere OP-Zeiten aufwiesen [56].

Weiters zeigte sich, dass eine ausgedehnte Gefäßresektion und Rekonstruktion der Vena cava inferior den postoperativen Verlauf verschlechtert und zur Entstehung eines PHLF beitragen kann [3, 57].

Eine Analyse des American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) ergab, dass das Pringle-Manöver - ein temporäres Abklemmen von Vena portae und Arteria hepatica propria im Ligamentum hepatoduodenale zur Blutungskontrolle bei Leberresektionen - bei Minor-Hepatektomien und bei Resektionen von Lebermetastasen mit einer erhöhten PHLF-Rate assoziiert war, wohingegen bei Major-Resektionen oder zirrhotischer Leber kein signifikanter Unterschied bestand [58]. Sparrelid et al. (2022) beschreiben in ihrem Comprehensive Review, dass der Einsatz des Pringle-Manövers weder zwingend erforderlich ist, um gute Operationsergebnisse zu erzielen, noch, dass es sich bei kurzer Anwendung negativ auf das Outcome auswirkt. Sie empfehlen die Anwendung des intermittierenden Pringle-Manövers, möglichst selektiv auf der zu resezierenden Seite und für die kürzest mögliche Dauer [1].

6. Future liver remnant (FLR)

Das Resektionsausmaß stellt in vielen groß angelegten Studien einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PHLF dar. Das Risiko steigt mit abnehmender Quantität und Qualität des verbleibenden Leberparenchyms [5, 8, 48].

Zur Bestimmung des Restlebertumens (future liver remnant, FLR) werden präoperativ mittels CT- oder magnetresonanztomografischer (MRT)-Volumetrie das Tumervolumen sowie das geplante Resektionsvolumen ermittelt. Das Gesamtlebertumens (Total liver volume, TLV) kann entweder in der Bildgebung miterfasst- oder als Total estimated liver volume (TELV) errechnet werden. Das FLR wird dann als Prozentanteil des TLV oder des TELV angegeben und ist damit patientInnenübergreifend vergleichbar.

Die Berechnung des TELV erfolgt anhand patientInnenspezifischer Parameter, üblicherweise anhand des Körpergewichts oder der Körperoberfläche (Body surface area, BSA) [1, 59–61]. Dabei zeigte die körpertgewichtsbasierte Formel nach Vauthey et al. (2000) die höchste Genauigkeit [60, 61].

Mit zunehmender Anwendung präoperativer FLR-Volumetrien konnte ein kontinuierlicher Rückgang der PHLF-Inzidenz beobachtet werden, zusätzlich tragen wohl Verbesserungen im perioperativen Management zu diesem Effekt bei. In einer multizentrischen Analyse von 1.511 Major-Leberresektionen war ein FLR von unter 30% signifikant mit einem erhöhten Auftreten von klinisch relevantem PHLF und der höchsten 90-Tage-Mortalität in dieser Subgruppe assoziiert [62].

In der Praxis orientieren sich viele LeberchirurgInnen an der 20/ 30/ 40%-Regel (gesunde Leber >20% FLR, chemotherapeutisch vorbehandelt >30% FLR, Leberzirrhose >40% FLR) [63]. Einen anderen Ansatz stellt die 0,5%-Regel dar. Sie wurde von der Transplantationschirurgie abgeleitet und definiert ein sicheres Resektionsausmaß in gesunder Leber als verbleibendes Restlebertumens $\geq 0,5\%$ des Körpergewichts [64, 65].

In der Literatur finden sich unterschiedliche, krankheitsspezifische Grenzwerte für ein suffizientes FLR. Die folgenden Referenzwerte beziehen sich auf Major-Resektionen:

Für PatientInnen mit gesunder Leber gilt ein FLR von mindestens 20% als ausreichend [62, 66]. Besonders vor erweiterten rechten Hemihepatektomien ist in diesem PatientInnenkollektiv eine Volumetrie anzuraten, da die Segmente II und III zusammen bei 75% der PatientInnen weniger als 20% des TLV ausmachen [67].

Eine Zirrhose sowie nicht-zirrhatische Lebererkrankungen wie eine Fibrose, Steatose oder CALI erfordern aufgrund des erhöhten PHLF-Risikos höhere FLR-Cut-off-Werte [5].

Wie bereits erläutert, gibt die Literatur bei Risiko einer CALI >30% FLR vor [68].

Für PatientInnen mit Leberzirrhose gelten >40% FLR als Cut-off-Wert für sichere Resektionen. Darüber hinaus identifizierten Reese et al. (2024) Diabetes mellitus und Gallenblasenkarzinome und als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines PHLF.

In dieser Gruppe werden FLR-Werte von 30-40% vorgeschlagen. Interessanterweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der PHLF-Inzidenz zwischen PatientInnen mit einem FLR von 30-40% und jenen mit einem FLR von >40%, was unterstreicht, dass neben dem Volumen auch die funktionelle Kapazität des Restlebergewebes entscheidend ist [62, 63].

Bei Klatskin-Tumoren gilt aufgrund der Komplexität der Eingriffe sowie häufiger begleitender Risikofaktoren wie Cholestase, rezidivierende Cholangitiden oder der Notwendigkeit einer PBD ein Grenzwert von $\geq 40\%$ [62]. Da Cholestase und Cholangitiden die Leberfunktion erheblich beeinträchtigen könnten, wird in diesem Hochrisikokollektiv zusätzlich eine dynamische Leberfunktionstestung empfohlen [69].

Eine aktuelle Querschnittsbefragung der European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA) zeigte, dass 90% der Befragten LeberchirurgInnen eine FLR-Volumetrie standardmäßig vor Leberresektionen anwenden. Die praktische Ausführung in der Ermittlung des FLR (Verwendung unterschiedlicher Formeln, bildgebende Ermittlung des TLV) stellte sich sehr heterogen dar. Etwa die Hälfte der ProbandInnen hält die 20/ 30/ 40%-Regel für adäquat, um ein mögliches PHLF abzuschätzen. 85% befolgen sie routinemäßig/ häufig, in der klinischen Praxis werden dann jedoch oft höhere Schwellen angewendet. Bei ausreichendem FLR, aber insuffizienter Leberfunktion würden 60% (routinemäßig/ häufig) nicht operieren, bei zu kleinem FLR trotz ausreichender Funktion würden 62% (routinemäßig/ häufig) die Operation ablehnen [63].

Eine Limitation des FLR stellt die unzureichende Validierung der genannten Cut-off-Werte dar und die Annahme, dass die gesamte Leberfunktion homogen verteilt ist. Eine Zunahme des PHLF-Risikos mit abnehmendem FLR ist offensichtlich. Dennoch handelt es sich dabei um eine multifaktoriell bedingte Komplikation, mit vielen krankheitsspezifischen Risikofaktoren. Das FLR ist vermutlich der wichtigste und am einfachsten verfügbare präoperative Parameter zur Abschätzung des Risikos für ein Leberversagen, reicht jedoch für eine zuverlässige Risikostratifizierung in vielen Fällen allein nicht aus [1, 70].

6.1. Modulation des FLR

Wenn das FLR für eine sichere Resektion als unzureichend eingeschätzt wird, kann präoperativ eine Leberaugmentation durchgeführt werden, um ein PHLF vorzubeugen. Die Wahl der Methode hängt von der Zentrumserfahrung sowie patientInnen- und krankheitsbezogenen Faktoren ab (z.B. chronische Erkrankungen, chemotherapeutische Vorbehandlung, Tumorstadium, Größe und Verteilung der Läsionen).

Etablierte Augmentationstechniken sind die Portalvenenembolisation (PVE), die Portalvenenligatur, die Liver venous deprivation und die Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) [71]. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Hypertrophiepotenzial, -geschwindigkeit und der Komplexität [72].

In folgendem Abschnitt wird die PVE kurz skizziert, da sie die verwendete FLR-Modulationstechnik am Ordensklinikum Linz darstellt und der ALPPS gegenübergestellt.

6.1.1. PVE

Die PVE wurde erstmals in den frühen 1980er Jahren beschrieben und stellt einen etablierten Ansatz zur FLR-Modulation dar. Es erfolgt eine CT- oder ultraschallgezielte perkutan-transhepatische Punktion der Pfortader und eine Darstellung des Gefäßes mittels Portografie mit anschließend selektiver Embolisation jener Pfortaderäste, die die zu resezierenden Segmente versorgen. Für die Embolisation sind unterschiedliche Materialien verfügbar wie n-Butyl-Cyanoacrylat kombiniert mit Lipiodol, Fibrinkleber, Ethanol, Mikrosphären oder Coils. Durch die Umverteilung des portalvenösen Zuflusses kommt es kompensatorisch zu einem Wachstum des FLR unter anderem durch eine vermehrte Verfügbarkeit an Wachstumsfaktoren [73]. Drei bis vier Wochen nach PVE wird eine erneute CT-Volumetrie empfohlen, um das Maß der Hypertrophie zu quantifizieren. In mehr als 80% der Fälle werden FLR-Zunahmen von 30-40% binnen vier bis sechs Wochen erreicht, sodass die Hepatektomie in der Regel nach etwa sechs Wochen erfolgen kann [21].

6.1.2. ALPPS

Die ALPPS ist ein zweizeitiges Verfahren zur schnellen FLR-Vergrößerung. Sie wird insbesondere bei kleinem linkem Leberlappen und rechtsseitigen Tumoren angewendet, die eine (erweiterte) rechte Hemihepatektomie erfordern. Zunächst wird eine Ligatur des rechten Pfortaderastes mit einer vollständigen Parenchymdurchtrennung entlang der Resektionslinie kombiniert. Der erkrankte Leberanteil verbleibt *in situ* und wird nur noch arteriell versorgt. Dies induziert eine rasche Hypertrophie der später verbleibenden Segmente. Nach etwa einer bis zwei Wochen folgt die definitive Resektion bei der der tumortragende Leberabschnitt entfernt wird [74]. Die ALPPS wurde erstmals von Schnitzbauer et al. (2012) in einer Serie von 25 PatientInnen beschrieben und verzeichnete eine mediane Volumenzunahme der Segmente II und III um 74% innerhalb von neun Tagen [75]. Diese starke Hypertrophie in kurzer Zeit ermöglicht geringe Dropout-Raten beispielsweise aufgrund von Tumorprogress oder unzureichender FLR-Vergrößerung vor Komplettierung der Leberresektion [71].

7. Präoperative Leberfunktionsdiagnostik vor Leberresektionen

Während die FLR-Volumetrie bei gesunder Leber ausreichend sein kann, liefert sie weder Informationen über die tatsächliche Leberfunktion noch über deren regionale Verteilung, die sich etwa nach Augmentationsverfahren wesentlich ändern kann [1]. Mit der Ausweitung chirurgischer Indikationen und steigender technischer Komplexität gewinnt die präoperative Leberfunktionsdiagnostik an Bedeutung [5]. Da die Leber ein breites Spektrum an Funktionen erfüllt, kann jeder Funktionstest nur einen Teilaspekt erfassen und dient als Surrogat für die globale Funktion und das Regenerationspotenzial. In der klinischen Praxis sollte ein Leberfunktionstest das Risiko eines PHLF abschätzen-, die Notwendigkeit einer Augmentation bewerten- und deren Effekt quantifizieren können. Dabei ist es wichtig funktionelle Testungen in Kontext mit volumetrischen Verfahren zu setzen, um die Funktion des Restlebervolumens (future liver remnant function, FLRF) abschätzen zu können, wobei nicht jeder Leberfunktionstest Aufschluss über die räumliche Verteilung der Funktion im FLR gibt [1].

Die 2023 von der E-AHPBA-ESSO-ESSR publizierte Leitlinie zur präoperativen Leberfunktionsdiagnostik vor Hepatektomien empfiehlt eine Leberfunktionstestung bei geplanter Major- oder einer komplexen Resektion, bei Verdacht auf oder bestehende Lebererkrankung (z.B. CALI, Leberzirrhose) oder nach der Anwendung von FLR-Modulationsverfahren, jeweils vor Augmentation und präoperativ. Ein Algorithmus leitet aus der Krankengeschichte, Labor, Funktionsdiagnostik und Volumetrie den erforderlichen FLR-Wert zur Vermeidung eines PHLF ab. Kombinierte Scores wie der APRI+ALBI zusammen mit einer präoperativen Schnittbildgebung könnten helfen bei Minor- oder standardmäßigen Major-Resektionen, jene PatientInnen zu identifizieren, die von zusätzlicher Leberfunktionsdiagnostik profitieren. Bei unauffälligen Befunden, erfolgt das weitere Vorgehen abhängig vom Resektionsausmaß mit (bei Minor-Resektionen ohne) FLR-basierter Risikostratifizierung. Bei Auffälligkeiten sollte zur Lebervolumetrie eine Funktionsdiagnostik stattfinden.

Im Rahmen der PHLF-Risikostratifizierung bei HCC-PatientInnen oder Verdacht auf eine Zirrhose mit portaler Hypertension sollte eine Elastografie und/ oder Lebervenenendruckgradient-Messung in Betracht gezogen werden.

Eine vielversprechende „One-Stop“-Lösung könnte das Gadoxetat-Dinatrium (Gd-EOB-DTPA)-verstärkte MRT sein, da es die Abbildung der Läsionen bei gleichzeitiger Funktionsdiagnostik mittels dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel (KM) Gadoxatsäure und Elastografie vereint. Zur Anwendung als Leberfunktionstest ist es jedoch noch nicht zugelassen und kann deshalb nur off-label eingesetzt werden.

Die ICG-Clearance ist ein verfügbarer, gut validierter Test für die globale Leberfunktion und wird vor Major-Hepatektomien mit starkem Empfehlungsgrad angeraten.

Dagegen ist der LiMAX weniger verfügbar und vorwiegend im deutschsprachigen Raum validiert. Aufgrund seiner Reproduzierbarkeit und der Nicht-Invasivität wird er dennoch vor Minor- und Major-Resektionen mit starkem Empfehlungsgrad empfohlen. Für Aussagen zur FLRF müssen beide Tests mit einer Volumetrie kombiniert werden [5].

Folgende Überlegungen sind bei der Indikationsstellung für eine präoperative Leberfunktionsdiagnostik anzustellen:

Hauptrisikofaktoren für signifikante CALI, SOS oder MASH
3-6 Monate systemische (Chemo-)Therapie, insbesondere mit Irinotecan oder Oxaliplatin
Diabetes mellitus
Adipositas
Zeichen einer Zirrhose/ signifikanten portalen Hypertension in Bildgebung oder Labor
Höckrige Leberkontur
Splenomegalie
Portosystemische Kollateralen
Aszites
Thrombozytopenie
Parameter zur Wahl des Zeitpunkts der Leberfunktionsbeurteilung
Zeitabstand zur Vorbehandlung (potenzielle Erholung der Leberfunktion?)
Zeit bis zur Operation (Möglichkeit zur Anpassung der Strategie?)
Wiederholte Testung bei geplanter Augmentation
Leberbiopsie
Ungeeignet zur Beurteilung der Leberfunktion
Individuell gestellte Indikation bei unklarer Ätiologie einer Lebererkrankung

Tabelle 4: Wichtige klinische Überlegungen zur Indikationsstellung einer präoperativen Leberfunktionsdiagnostik [5]
CALI, chemotherapy associated liver injury; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis;
SOS, sinusoidales Obstruktionssyndrom

Die auf der nächsten Seite folgende Tabelle bietet eine Auflistung und Einordnung relevanter in der Leitlinie genannten Leberfunktionstests.

Test	Prinzip/ Agens	Globale Funktion	Regionale Funktionsverteilung	FLRF	Komplexität	Empfehlungsgrad in der Leitlinie [5]	Kommentar
Volumetrie (CT/ MRT)	Anatomische Bildgebung	Nein	Nein	Nein	-	Stark	Standardverfahren, Grundlage der Risikostratifizierung, heterogene Methodik, keine Aussage über Leberfunktion
Routinelabor/ kombinierte Scores (ALBI, APRI, APRI+ALBI, MELD, Child-Pugh)		Nein	Nein	Nein	-	Stark zur Risikoselektion	Günstig, breit verfügbar, mögliche Integration in Nomogramme, kein direktes Funktionsmaß, eingeschränkte Aussagekraft von Einzelparametern
ICG-Clearance + Volumetrie	ICG-Ausscheidung über die Galle	Ja	Nein	Ja	++	Stark für Major-Resektionen, bedingt für Minor-Resektionen	Einfach, validiert, nicht-invasiv, limitiert bei Hyperbilirubinämie und Cholestase
LiMAx + Volumetrie	¹³ C-Methacetin Atemtest	Ja	Nein	Ja	++	Stark	Reproduzierbar, nicht-invasiv, teuer, nur validiert durch Studien aus dem deutschsprachigen Raum, begrenzte Verfügbarkeit
HBS	^{99m} Tc-Mebrofenin-/ ^{99m} Tc-GSA-SPECT/CT	Ja	Ja	Ja	++	Bedingt	Regionales Funktionsmapping, limitiert bei Cholestase, begrenzte Verfügbarkeit

Test	Prinzip / Agens	Globale Funktion	Regionale Funktionsverteilung	FLRF	Komplexität	Empfehlungsgrad in der Leitlinie [5]	Kommentar
Gd-EOB-DTPA-verstärktes MRT	Hepatozyten-spezifisches KM (Gadoxetsäure)	Ja	Ja	Ja		Bedingt	Vereint Anatomie und Funktion, teuer, begrenzte Verfügbarkeit, keine Standard-Cut-offs, heterogene Methodik, Off-Label-Use als Leberfunktionstest
RLE-MRT	Gadoxetsäure	Limitiert	Ja	Limitiert	+		
DCE-MRT	Gadoxetsäure	Ja	Ja	Ja	+++		
HVPG	Invasiver Druckkatheter	Nein	Nein	Nein	+++	Bedingt, bei Verdacht auf Zirrhose mit portaler Hypertension	Goldstandard zur Erfassung portaler Hypertension, invasiv
Elastografie	MR-/ Ultraschall-basiert	Nein	Nein	Nein	-	Stark bei HCC, bedingt bei anderen Tumorentitäten	nicht-invasives Screening auf Fibrose/ portale Hypertension keine direktes Funktionsmaß, nur Surrogatinformation

Tabelle 5: Übersichtstabelle präoperativer Leberfunktionstests [1, 5]

99mTc-GSA, 99mTc-Galactosyl human serum albumin; ALBI, Albumin-Bilirubin-Score; APRI, AST-Platelet-Ratio Index; CT, Computertomografie; DCE, dynamic contrast-enhanced; FLRF, future liver remnant function; Gd-EOB-DTPA, Gadoxetat-Dinatrium; HBS, hepatobiliäre Szintigraphie; HCC, hepatocellular carcinoma; HVPG, hepatic venous pressure gradient; ICG, Indocyaningrün; KM, Kontrastmittel; MELD, Model of end stage liver disease-Score; MRT, Magnetresonanztomografie; RLE, relative liver enhancement; +, niedrig; ++, mittel; +++, hoch

8. Der LiMAX

Die Entwicklung des LiMAX-Tests wurde im Jahr 2001 von Prof. Dr. med. Martin Stockmann an der Charité - Universitätsmedizin Berlin initiiert. Der Test wird heute von der Firma Humedics GmbH vertrieben [76]. Ziel des Tests ist es die postoperative Prognose nach Leberresektionen präzise und zuverlässig abzuschätzen. Der LiMAX-Test stellt einen nicht-invasiven Leberfunktionstest dar, der auf der spezifischen Metabolisierung eines mit ^{13}C markierten Prodrugs von Paracetamol, Methacetin basiert [7].

Methacetin wird durch das hepatozytenspezifische, aber ubiquitär exprimierte Cytochrom P450 Enzym 1A2 (CYP1A2) verstoffwechselt. Somit gibt der LiMAX Auskunft über die globale Leberfunktion. Nach intravenöser, körperlsgewichtsadaptierter Applikation von ^{13}C -Methacetin erfolgt die hepatische Metabolisierung zu Paracetamol. Dabei entsteht eine demethylierte ^{13}C -Gruppe, welche in Form von $^{13}\text{CO}_2$ über die Lunge in eine Atemmaske abgeatmet wird. Der Test misst die Veränderung des Verhältnisses von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft [7]. Der Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration und damit die verstoffwechselte Menge Methacetin wird gegen die Zeit aufgetragen (Messdauer 60 Minuten) und in einer Kurve dargestellt, die Einheit der maximalen Leberfunktionskapazität beträgt Mikrogramm Methacetin pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) [7].

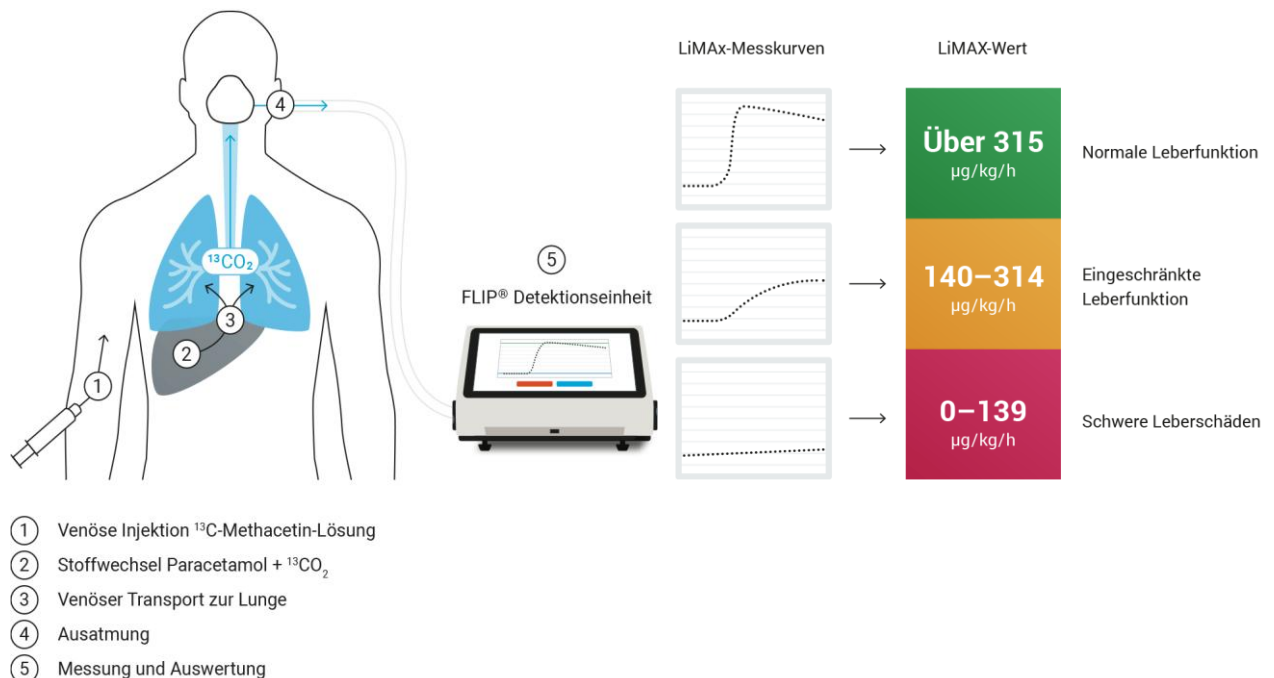


Abbildung 3: Prinzip des LiMAX-Tests (20.08.2025)

8.1. Berechnung der FLRF mittels Volumen-Funktions-Analyse (VFA)

- LiMAx-Test: Der Test bestimmt die maximale Leberfunktionskapazität und repräsentiert die globale metabolische Aktivität des funktionellen Lebergewebes.
- CT/ MRT-gestützte Lebervolumetrie: Es wird bildgebend das TLV ermittelt oder das TELV errechnet. Das Tumorumfassen wird bestimmt und da Tumorgewebe nicht zur metabolischen Aktivität beiträgt, zählt es nicht zum funktionellen Lebervolumen. Zusätzlich wird das zu resezierende Lebervolumen genau kalkuliert und vom TLV/ TELV subtrahiert, um das Residualvolumen zu erhalten.

- Berechnung des FLV:

$$FLV = TLV \text{ oder } TELV - \text{Tumorumfassen}$$

- Berechnung Residualvolumen:

$$\text{Residualvolumen} = TLV \text{ oder } TELV - \text{Resektionsausmaß}$$

- Berechnung des FLR: Das Residualvolumen wird als Prozentanteil des funktionellen Lebervolumens angegeben.

$$\%FLR = \left(\frac{\text{Residualvolumen}}{FLV} \right) \times 100$$

- Berechnung der FLRF: Die FLRF oder auch der postoperativ zu erwartende LiMAx-Wert wird proportional zum verbleibenden funktionellen Lebervolumen berechnet.

$$FLRF = \text{Präoperativer LiMAx} \times \%FLR$$

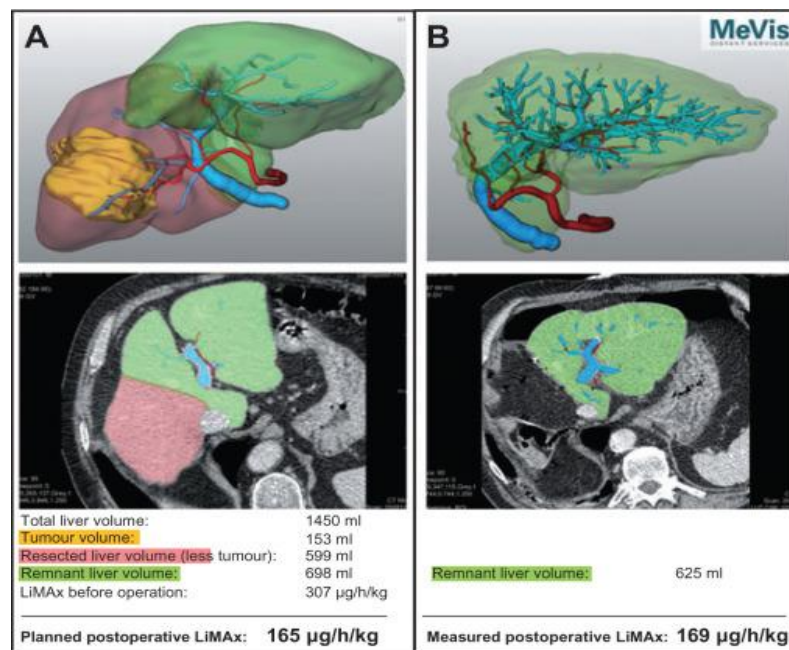


Abbildung 4: Zu erwartender postoperativer LiMAx Wert (FLRF) anhand VFA
(Stockmann et al. 2010)

8.2. Der LiMAx Algorithmus

Der LiMAx-Algorithmus bezieht sich auf PatientInnen mit primären oder sekundären hepatischen Malignomen, welche für eine Leberresektion infrage kommen. Anhand des LiMAx-Wertes kann das PHLF-Risiko sowie die postoperative Mortalität abgeschätzt werden, abhängig von der zugrunde liegenden Lebererkrankung und der Art der Resektion, insbesondere bei HCC-PatientInnen mit Zirrhose, komplexen Hepatektomien, ALPPS oder Resektionen nach neoadjuvanter Chemotherapie [77].

Primär muss anhand der PatientInnengeschichte und laborchemischen Parametern die Wahrscheinlichkeit einer präexistenten Leberfunktionsschädigung und eines PHLF abgeschätzt werden. Wenn eine Leberschädigung unwahrscheinlich ist, können kleine Leberresektionen bis zu zwei Lebersegmenten ohne präoperative Funktionsdiagnostik risikoarm vorgenommen werden [7]. Wenn eine Leberschädigung vermutet wird oder eine Resektion über zwei Segmente durchgeführt werden soll, empfehlen Stockmann et al. (2010) die Durchführung eines LiMAx-Tests.

Eine normale Leberfunktion entspricht einem Wert von $>315\mu\text{g/kg/h}$ und erlaubt eine Resektion von bis zu vier Segmenten ohne weitere Rücksichtnahme. Bei Resektionen, darüber hinaus soll eine VFA durchgeführt werden und die FLRF bestimmt werden. Bei PatientInnen mit LiMAx-Werten $<140\mu\text{g/kg/h}$ ist von einer stark eingeschränkten Leberfunktion auszugehen, deshalb sind sie aufgrund eines erhöhten PHLF-Risikos dem Algorithmus nach inoperabel [7].

Die PatientInnengruppe, bei denen die Entscheidungsfindung am schwierigsten ist, ist diejenige mit mittlerer Leberfunktionseinschränkung und LiMAx-Werten von $140\text{--}315\mu\text{g/kg/h}$, auch hier wird eine VFA empfohlen [7].

Eine FLRF von $<80\mu\text{g/kg/h}$ ging in der Studie von Stockmann et al. (2010) mit einer postoperativen Mortalität von 38,1% einher, weshalb sich PatientInnen dieses Kollektivs dementsprechend nicht für eine Operation eignen. Auch bei einer residualen maximalen Leberfunktionskapazität von $80\text{--}100\mu\text{g/kg/h}$ sollte die Operationsindikation streng gestellt werden, die postoperative Mortalität betrug in der Studie 10,5%. FLRF-Werte $>100\mu\text{g/kg/h}$ stellten sich als sicher heraus, mit einer postoperativen Mortalität von 1,0%. Bei FLRF-Werten zwischen $80\mu\text{g/kg/h}$ und $150\mu\text{g/kg/h}$ empfiehlt der Algorithmus die Vermeidung von intraoperativen In-/ Outflow-Okklusionen wie dem Pringle-Manöver, ein postoperatives LiMAx-Monitoring und die Evaluierung einer Leberaugmentation beziehungsweise einer neoadjuvanten Chemotherapie. Bei einer FLRF von $>150\mu\text{g/kg/h}$ kann regulär reseziert werden [7].

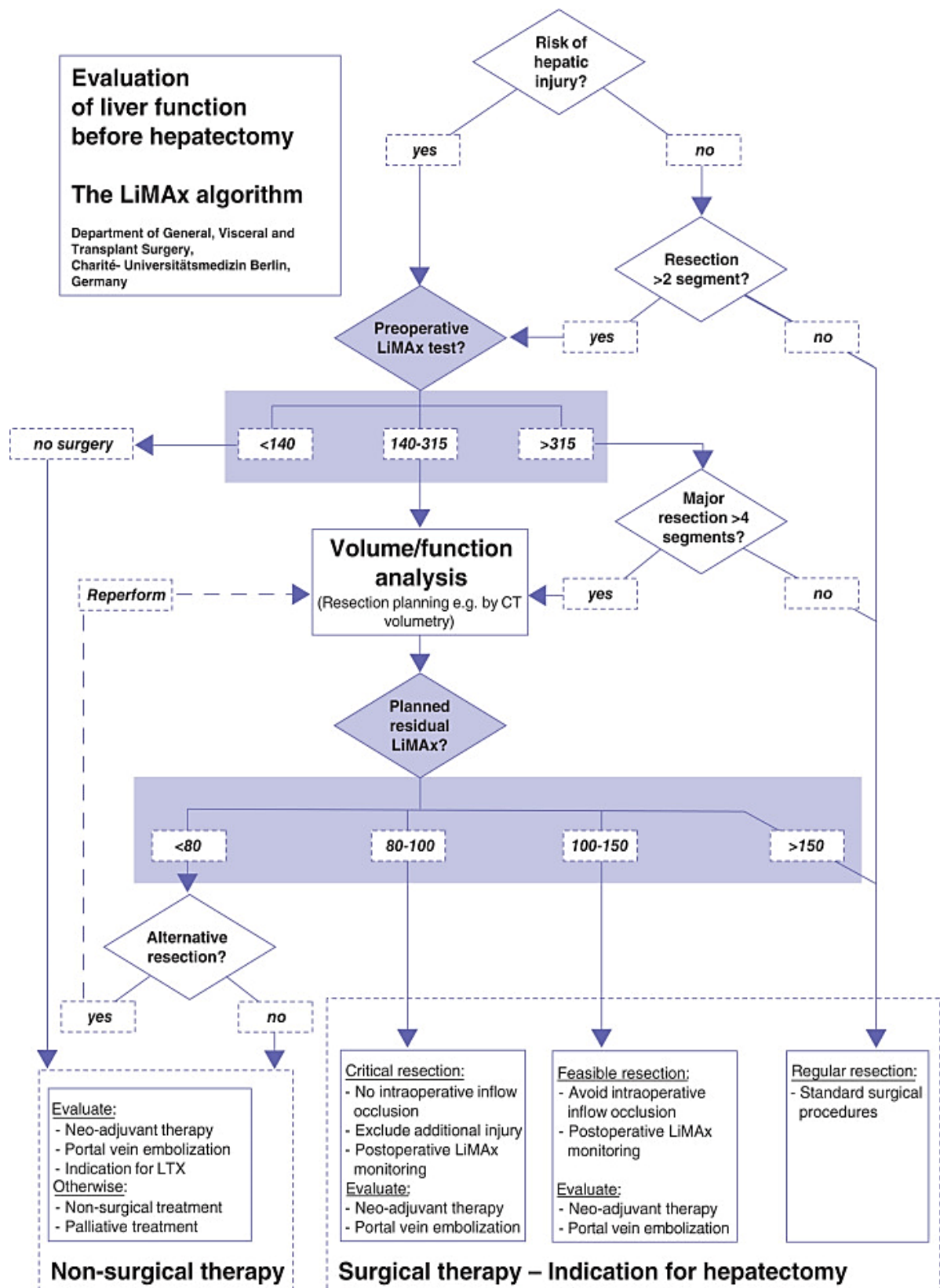


Abbildung 5: Der LiMAx-Algorithmus zur präoperativen Evaluierung der Leberfunktion vor Hepatektomie [73]

8.3. Studienlage zur perioperativen Anwendung des LiMAX

Folgender Abschnitt liefert einen Auszug der aktuellen Evidenzlage zur perioperativen Anwendung des LiMAX. Diese wurde in mehreren pro- und retrospektiven Studien untersucht. Jedoch ist zu erwähnen, dass bisher nur eine randomisiert-kontrollierte Studie [78] zur Anwendung des LiMAX-Algorithmus publiziert wurde, eine Metaanalyse zur Thematik liegt bislang nicht vor.

Jara et al. (2015) validierten den LiMAX-Algorithmus in einer retrospektiven Kohortenstudie, in der alle elektiven Leberresektionen an der Charité in Berlin zwischen 2006 und 2011 analysiert wurden. Die Operationsoutcomes vor Einführung des LiMAX-Algorithmus wurden mit jenen nach seiner Implementierung mittels Propensity-Score-Matching verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der PHLF-Inzidenz sowie der PHLF-assoziierten Mortalität seit der standardmäßigen Anwendung des LiMAX-Algorithmus vor elektiven Hepatektomien [77].

In der multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie von Stockmann et al. (2018) mit 148 PatientInnen, wurde der von denselben AutorInnen publizierte LiMAX-Algorithmus [7] angewendet. Die Interventionsgruppe erhielt jeweils einen LiMAX-Test präoperativ sowie innerhalb von sechs Stunden postoperativ. Bei einem postoperativen LiMAX-Wert $>150\mu\text{g/kg/h}$, was einem sehr geringen Risiko für Mortalität und schwere Komplikationen entspricht und bei Fehlen weiterer intensivmedizinischer Indikationen, erfolgte die direkte Verlegung auf die Normalstation. In der Interventionsgruppe konnte dadurch ein höherer Anteil an PatientInnen direkt auf die Normalstation übernommen werden. Zudem war dies mit einer geringeren Rate schwerer postoperativer Morbidität (Clavien-Dindo \geq Grad III), einer verkürzten Intensivstations- sowie einer insgesamt kürzeren Hospitalisationsdauer assoziiert [78].

Eine retrospektive Studie analysierte das Operationsoutcome von 261 HCC-PatientInnen nach Leberresektion. In der Subgruppe von Hochrisiko-PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung erwies sich die auf dem LiMAX basierende FLRF in der multivariaten Analyse als einziger unabhängiger Risikofaktor für schwere Komplikationen (Clavien-Dindo \geq Grad IIIb) und PHLF. Im Gesamtkollektiv waren FLR, FLRF und das Resektionsausmaß mit dem Auftreten eines PHLF assoziiert, womit die Kombination aus Volumetrie und LiMAX der rein volumetrischen Beurteilung überlegen war [79].

Eine weitere retrospektive Studie analysierte die präoperative Risikostratifizierung von HCC-PatientInnen mittels LiMAX-Test. Die Studienpopulation unterteilte sich in PatientInnen mit- und ohne Leberzirrhose. Der LiMAX-Wert wurde in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer Zirrhose identifiziert. In der ROC-Analyse wurde für PatientInnen mit Zirrhose ein präoperativer Cut-off von $221\mu\text{g/kg/h}$ als Schwelle für eine sichere Resektion vorgeschlagen, sofern keine Hyperbilirubinämie (Bilirubin $<2\text{mg/dl}$), kein Nachweis einer portalen Hypertension, keine Splenomegalie oder eine Thrombozytenzahl $<10^9/\text{l}$ vorlagen.

Dieser Cut-off basiert jedoch auf einer sehr kleinen Subkohorte (13 PatientInnen mit Zirrhose) und bedarf daher externer Validierung. Fazit der Studie war, dass der LiMAx eine sichere präoperative PatientInnenselektion für HCC-Resektionen ermöglicht, auch bei zugrundeliegender Leberzirrhose [80].

Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem mittels Leberelastografie gemessenen Fibrosegrad und dem LiMAx. Diese Korrelation war etablierten serologischen Scores wie dem APRI (berechnet aus der AST und den Thrombozyten) und dem Fibrosis-4-Score (FIB-4), welcher das Alter, die GOT, die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie die Thrombozytenanzahl umfasst, überlegen war [81].

Hinsichtlich der Auswirkung präoperativer Therapien auf die Leberfunktion zeigten Lock et al. (2017) in einer Analyse von 204 PatientInnen mit CRCLM, dass das LiMAx-Ergebnis im Gegensatz zu Standardlaborparametern eine CALI sensibel erfasste. Nach präoperativer Chemotherapie insbesondere mit Oxaliplatin, waren die LiMAx-Werte signifikant reduziert und es war eine funktionelle Erholung nach Chemotherapiepause nachweisbar. Histopathologisch korrelierten niedrige LiMAx-Werte mit dem Vorhandensein einer Steatose, Fibrose und Steatohepatitis [82].

Bezüglich Volumenmodulation untersuchten Malinowski et al. (2016) prospektiv den Einfluss einer vorangegangenen PVE auf die postoperative Leberfunktion nach erweiterter Leberresektion anhand des LiMAx. Die aus dem LiMAx abgeleitete FLRF sagte die postoperative Leberfunktion nach PVE zuverlässig, jedoch mit leichter Überschätzung voraus, weshalb die Studie bei komplexen Hepatektomien einen Sicherheitspuffer empfiehlt. Es konnte gezeigt werden, dass die PVE die funktionelle Verteilung im Leberparenchym nicht wesentlich verändert, was die Zuverlässigkeit des LiMAx als globalen Leberfunktionstest unterstreicht [83].

Eine retrospektive Studie untersuchte den Einfluss des FLR versus der FLRF basierend auf dem LiMAx, auf das Auftreten von PHLF bei PatientInnen nach Major-Leberresektion, welche zuvor eine PVE erhalten hatten. PHLF trat bei 11% der PatientInnen auf und war in der multivariaten Analyse einzig signifikant mit dem FLR assoziiert, während andere Faktoren wie das Alter, der MELD- oder Child-Pugh-Score keine unabhängigen Risikofaktoren darstellten. Eine niedrige kalkulierte FLRF korrelierte ebenfalls mit dem Auftreten von PHLF, erreichte aber in der multivariaten Analyse keine Signifikanz [84].

Eine prospektive Studie aus Deutschland untersuchte die perioperative Anwendung des LiMAx-Tests bei Major-Leberresektionen und fand keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber etablierten Verfahren wie der 0,5%-FLR-Regel oder Standardlaborparametern (INR/PTZ, Bilirubin, Leberenzyme). PatientInnen, welche sich Major-Resektionen unterzogen, erhielten präoperativ sowie an POD1, POD7 und POD8 einen LiMAx-Test, zu denselben Zeitpunkten wurden die genannten Laborparameter bestimmt. Im gesamten Kollektiv (Minor- und Major-Resektionen) führten weder eine präoperative Chemotherapie noch eine PVE zu einer

signifikanten Veränderung der LiMAx-Werte. Postoperativ fiel der LiMAx erwartungsgemäß ab und erholte sich im Verlauf. Damit spiegelte er die funktionelle Leberregeneration wider, brachte aber gegenüber den Standardlaborparametern keinen zusätzlichen Informationsgewinn. Als methodische Schwäche des LiMAx-Algorithmus werden die Annahme einer homogenen Parenchymfunktion, das Nichtberücksichtigen regionaler Unterschiede (z.B. nach Volumenmodulationsverfahren, Chemotherapie, bei Cholestase oder bei Pfortaderthrombose) sowie der Einfluss genetischer Polymorphismen des CYP1A2-Enzyms genannt. Es muss erwähnt werden, dass die Studie auf einer sehr kleinen Kohorte mit 40 ProbandInnen basiert, von denen nur 19 PatientInnen eine Major-Resektion und folglich die postoperativen LiMAx-Tests erhielten [85].

Die aktuellen E-AHPBA–ESSO–ESSR-Leitlinie für präoperative Leberfunktionsdiagnostik vor Hepatektomien nennen als Stärken des LiMAx seine hohe Reproduzierbarkeit und die Risikoarmut der Untersuchung. Das ExpertInnengremium merkt jedoch an, dass bislang sämtliche verfügbare Evidenz Publikationen aus dem deutschsprachigen Raum darstellen, was die externe Validität einschränken könnte. Zudem ist die Verfügbarkeit des Tests derzeit auf bestimmte Regionen Europas begrenzt. Ähnlich wie beim ICG-Test ist bei potenziell inhomogener Parenchymfunktion Vorsicht geboten, wenn die FLRF auf Basis der globalen Leberfunktion durch eine LiMAx-Messung und Volumetrie berechnet wird, da die Ergebnisse verfälscht sein können [5].

9. Der APRI+ALBI und Studienlage zur präoperativen Risikostratifizierung von PHLF

Die Kombination von routinemäßig erhobenen Laborparametern zu Scores zur präoperativen Risikostratifizierung vor Leberresektionen ist in der täglichen klinischen Praxis einfach anwendbar und den Einzelparametern prognostisch überlegen.

Zu diesen Scores zählen der Aspartat-Aminotransferase (AST)-Platelet Ratio-Index (APRI) und der Albumin-Bilirubin-Score (ALBI). Die Kombination aus APRI und ALBI ist der aktuellen Studienlage zufolge in der Vorhersagekraft von PHLF und postoperativer Mortalität den Einzelscores überlegen [9] .

Der APRI wurde ursprünglich zur nicht-invasiven Abschätzung des Fibrosegrades bei chronischer Hepatitis C entwickelt und in Züge dessen histologisch validiert. Er wird nach folgender Formel berechnet [86]:

$$APRI = \left(\frac{\frac{AST [U/l]}{\text{oberer } AST - \text{Referenzwert } [U/l]}}{Thrombozytenzahl [10^9/l]} \right) \times 100$$

Die histologische Ausprägung der Fibrose/ Zirrhose wurde mittels Ishak-Score bewertet und mit dem APRI wie folgt in Kontext gesetzt:

- Fibrose (Ishak Score 3-6):
 - APRI ≤0,5 Fibrose mit einem negativen Vorhersagewert (negative predictive value, NPV) 85% unwahrscheinlich
 - APRI >1,5 signifikante Fibrose wahrscheinlich
- Zirrhose (Ishak Score 5-6):
 - APRI ≤1,0 Zirrhose unwahrscheinlich (NPV~98%)
 - APRI >2,0 hohes Risiko für Zirrhose [86]

Der APRI hat sich mittlerweile über die Anwendung bei PatientInnen mit Hepatitis C etabliert und wird von der Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) als geeignetster Parameter zur Abschätzung des Vorhandenseins einer Leberzirrhose in stark ressourcenlimitierten Settings empfohlen [87]. In onkologischen Kollektiven bei PatientInnen mit CRCLM korrelierte der APRI nach oxaliplatinhaltiger Chemotherapie mit der Veränderung des Milzvolumens und erwies sich somit als potenzieller Prädiktor für SOS [88].

Johnson et al. (2015) publizierten den ALBI zur Bestimmung der Leberfunktion bei HCC-PatientInnen, da dem HCC oft eine chronische Lebererkrankung zugrunde liegt. Er beruht auf dem Serumbilirubin und Albumin:

$$ALBI = (\log 10 (Bilirubin [\mu\text{mol/l}] \times 0,66) + (Albumin [g/l] \times -0,085))$$

Nach Umrechnung in lokale Einheiten (Bilirubin in mg/dl und Albumin in g/dl) ergibt sich daraus folgende Formel:

$$ALBI = (\log 10 (\text{Bilirubin [mg/dl]} \times 0,66) + (\text{Albumin [g/dl]} \times -0,85))$$

Der ALBI kann in drei Grade eingeteilt werden:

- Grad 1: $\leq -2,60$
- Grad 2: $> -2,60$ bis $\leq -1,39$
- Grad 3: $> -1,39$

Es wurde die prognostische Performance des ALBI in unterschiedlichen PatientInnenkollektiven getestet: PatientInnen nur mit Leberzirrhose, PatientInnen mit HCC unter Therapie mit dem Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib, PatientInnen mit HCC, die sich einer Resektion unterzogen. Der ALBI erzielte im Vergleich zum Child-Pugh-Score eine mindestens gleichwertige Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Gruppen. Innerhalb des weitverbreiteten Child-Pugh-Stadium A konnte er zwischen ALBI Grad 1 und Grad 2 differenzieren und zeigt erhebliche Überlebensunterschiede (~10 Monate) zwischen den Graden. Auch in der Resektionsgruppe diskriminierte der ALBI deutlich besser [89].

Der ALBI sagte in einer Studie, welche anhand der ACS-NSQIP Datenbank durchgeführt wurde, postoperative Komplikationen nach Hepatektomien besser voraus als der MELD-Score. ALBI Grad 2/ 3 stellten in der multivariaten Analyse einen unabhängigen Prädiktor für Gallenleckagen, das Auftreten von PHLF und den PHLF Schweregrad nach ISGLS dar [90]. Diese Ergebnisse werden nochmals von einer Metaanalyse unterstrichen, welche die zuvor genannte Studie ebenso miteinbezieht. Auch hier galt der ALBI als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von PHLF [91].

Die Literaturrecherche ergab, dass die Kombination von APRI und ALBI unter Verwendung unterschiedlicher Formeln stattfindet. Im folgenden Abschnitt werden drei dieser Formeln und die zugehörigen Studien näher beleuchtet:

APRI+ALBI als Summe [9]

Die Kombination aus APRI und ALBI zur präoperativen Risikostratifizierung wurde erstmals von Pereyra et al. (2019) in einer multizentrischen Studie der Medizinischen Universität Wien bei PatientInnen mit CRCLM nach neoadjuvanter Chemotherapie vorgeschlagen. Die einfache Summenbildung aus den Einzelscores (APRI+ALBI) zeigte den höchsten Signifikanzgrad und übertraf die Einzelwerte im prognostischen Potenzial für PHLF. Auf Basis der ROC-Analyse wurde ein Cut-off zur Unterteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PatientInnen definiert. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Aufenthaltsdauer auf Normalstation sowie ICU, Morbidität und der PHLF-Rate. Klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C) trat dabei ausschließlich in der Hochrisiko-Gruppe auf.

Der APRI+ALBI war nach hepatotoxischer neoadjuvanter Chemotherapie (Oxaliplatin, Irinotecan, Oxaliplatin+Irinotecan) signifikant erhöht und korrelierte mit einer histologisch nachgewiesenen CALI (ausgeprägte Steatose, CASH, statistischer Trend zu SOS). Zudem zeigte der APRI+ALBI dynamische Veränderungen unter Chemotherapie und nach Chemotherapiepause, was eine steuerbare Operationsplanung nahelegt. Schlussendlich wurden die Ergebnisse in einer unabhängigen multizentrischen Validierungskohorte reproduziert [9].

APRI+ALBI als gewichtete Kombination [92]

Mai et al. (2019) untersuchten in einer retrospektiven unizentrischen Kohorte von 1.055 PatientInnen mit Hepatitis B-assoziiertem HCC und histologisch bestätigter Leberzirrhose, ob die Kombination aus APRI und ALBI die Vorhersagekraft von PHLF verbessert. Auf Grundlage der multivariaten Analyse wurde eine Formel mit gewichteter Kombination von APRI und ALBI ein neuer Cut-off definiert. Die Gewichtung basiert auf den jeweiligen Odds Ratios der Einzelscores. In dieser Population war die Diskriminationsleistung des kombinierten APRI+ALBI Scores für klinisch relevantes PHLF dem Child-Pugh-Score und den Einzelscores signifikant überlegen [92].

APRI/ALBI als kategorialer Summenscore [93]

Eine retrospektive, unizentrische Studie aus China prüfte den prognostischen Wert des APRI/ALBI bei HCC-PatientInnen innerhalb der Milan-Kriterien nach Leberresektion. Präoperativ wurden die ALBI-Grade und ein dichotomer APRI ($\geq 0,5 = 1$; $< 0,5 = 0$) erhoben und zu einem Summenscore (1-4) addiert. Dabei stellte sich der APRI/ALBI-Score als unabhängiger Risikofaktor für progressionsfreies Überleben und die Mortalität dar und diskriminierte in der ROC Analyse für die beiden Endpunkte besser als die Einzelscores [93].

Zwei Studien auf Basis der ACS-NSQIP-Datenbank untersuchten das prädiktive Potential des APRI+ALBI (nach Pereyra et al., 2019 [9]):

Starlinger et al. (2021) analysierten eine Evaluationskohorte von 8.538 PatientInnen und eine Validierungskohorte von 3.517 PatientInnen und zeigten, dass APRI+ALBI den Einzelscores in allen Endpunkten (PHLF Grad C, 30-Tage-Mortalität, PHLF-assoziierte Mortalität) überlegen war. Gegenüber dem MELD-Score zeigte der APRI+ALBI durchgehend eine bessere Diskrimination und stellte in der multivariaten Analyse neben dem Alter, Diabetes mellitus, dem Resektionsausmaß, der Operationsdauer und dem Geschlecht einen unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität dar [94].

Santol et al. (2025) entwickelten auf Basis von 12.056 elektiv operierten PatientInnen ein multivariates Vorhersagemodell für klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C). Dieses umfasst den APRI+ALBI, Alter, Geschlecht, Tumorentität sowie Resektionsausmaß (major/ minor) und wurde mittels einer internationalen, multizentrischen Kohorte von 2.525 PatientInnen validiert. Im direkten Vergleich zeigte das APRI+ALBI-basierte Modell eine vergleichbare Performance zu Modellen auf Basis von ICG-Clearance, der Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) und

dem FIB-4 Score sowie eine vergleichbare Diskriminierung zwischen Hoch- und Niedrigrisiko-PatientInnen für PHLF Grad C und der 90-Tage Mortalität [8].

Aktuell existiert eine multizentrische Studie aus dem deutschsprachigen Raum, welche den LiMAx-Test mit dem APRI+ALBI vergleicht. Das PatientInnenkollektiv von 352 PatientInnen wurde anhand der Cut-off-Werte von Stockmann et al. (2010) (normale Leberfunktion = LiMAx >315 µg/kg/h) [7] und Pereyra et al. (2019) (Niedrigrisiko-PatientInnen = APRI+ALBI <-2,46) [9] unterteilt und die prognostische Fähigkeit hinsichtlich PHLF verglichen. Dabei war der APRI+ALBI dem LiMAx in der Vorhersage von PHLF (ISGLS Grad A-C), klinisch relevantem PHLF (ISLGS B+C) sowie der 90-Tages Mortalität signifikant überlegen, bei geringen Kosten und ohne Invasivität. Dadurch wird der Mehrwert multiparametrischer Scores gegenüber Einzeltests unterstrichen. Limitationen sind das retrospektive Design, die Kohortengröße, die Gefahr eines Selektionsbias sowie der Verzicht auf multivariate Vergleichsmodelle, sodass Aussagen zur Generalisierbarkeit vorsichtig zu interpretieren sind [10]. Der LiMAx-Cut-off von 315µg/kg/h ist nicht für die Vorhersage postoperativer Outcomes validiert. Die EntwicklerInnen des LiMAx-Algorithmus empfohlen in einer Antwort auf den Artikel den Vergleich zwischen FLRF nach LiMAx und APRI+ALBI [95] und auch in diesem Vergleich war der APRI+ALBI überlegen [96].

Die E-AHPBA-ESSO-ESSR-Leitlinie für präoperative Leberfunktionsdiagnostik vor Leberresektionen empfiehlt mit starkem Empfehlungsgrad die Nutzung praxistauglicher Multiparameter-Scores. Der APRI+ALBI (nach [9]) wird explizit genannt, da er zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos nicht nur bei HCC-PatientInnen validiert ist, sondern auch bei anderen Indikationen (perihiläres und intrahepatisches CCC und CRCLM nach neoadjuvanter Chemotherapie) [94]. Seine breite Anwendbarkeit, bei geringen Kosten kann besonders in ressourcenlimitierten Settings hilfreich sein. Im Handlungsalgorithmus der Leitlinie findet sich die Bestimmung von Basislaborwerten und Berechnung des APRI+ALBI auf selber Stufe wie die Anamnese und Erhebung der Krankheitsgeschichte hinsichtlich Vorbehandlung (Chemotherapie, lokal ablative Verfahren) und Vorerkrankungen (Hepatitis, Übergewicht). Er könnte angewendet werden, um die Notwendigkeit einer zusätzlichen Leberfunktionsdiagnostik oder Änderung der Behandlungsstrategie anzuzeigen. Ein weiteres Einsatzgebiet wäre die dynamische Monitorisierung der Leberfunktion nach neoadjuvanter Chemotherapie oder FLR-Modulation. Hierfür bedarf es jedoch noch mehr Validierung und Studien, welche den Kombinationsscore mit anderen Tests vergleichen [5].

10. Explorativer Vergleich des LiMAx mit dem APRI + ALBI am Ordensklinikum Linz

10.1. Material und Methoden

10.1.1. Studienkohorte

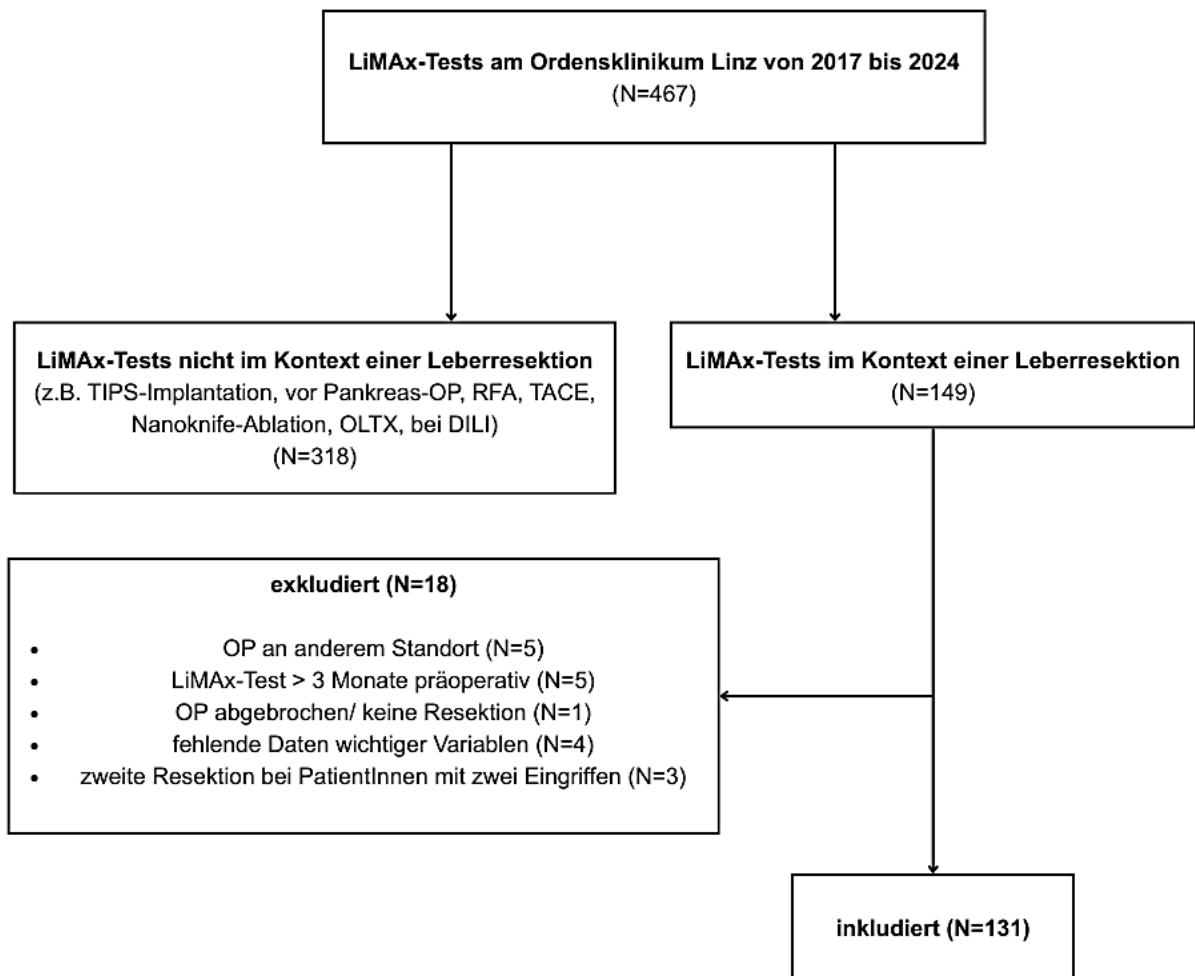


Abbildung 6: Einschlussprozess des PatientInnenkollektivs
RFA, Radiofrequenzablation; TACE, Transarterielle Chemoembolisation; OLTx, orthotopie
Lebertransplantation; DILI, drug induced liver injury

In diese retrospektive Beobachtungsstudie wurden männliche sowie weibliche PatientInnen über 18 Jahre inkludiert, welche zwischen 2017 und 2024 eine elektive Leberresektion am Ordensklinikum Linz- und weniger als drei Monate vor dem Eingriff einen LiMAx-Test zur Operationsplanung erhalten hatten.

Die Datenauswertung erfolgte anhand der durchgeführten LiMAx-Tests am Ordensklinikum Linz, von denen 467 im definierten Zeitraum durchgeführt wurden. 318 Tests fanden nicht im Kontext einer Leberresektion statt. 149 Tests wurden im Zuge einer Operationsplanung durchgeführt.

Ausgeschlossen wurden fünf PatientInnen, da der LiMAX-Test mehr als drei Monate vor der Operation zurücklag, fünf PatientInnen da sie an einem anderen Standort operiert wurden, bei einer/einem PatientIn wurde aufgrund der intraoperativen Gegebenheiten keine Leberresektion durchgeführt und bei vier PatientInnen fehlten die Daten wichtiger Variablen. Drei PatientInnen erhielten je zweimal einen LiMAX-Test sowie eine Leberresektion am Ordensklinikum, hier wurde jeweils die zweite Leberresektion ausgeschlossen, da sonst die Annahme der Unabhängigkeit der Beobachtungen verletzt werden würde. Somit wurden 131 PatientInnen in die Studie inkludiert.

10.1.2. Definition von Leberresektionen

Leberresektionen wurden nach der Brisbane 2000 Terminologie sowie der Tokyo 2020 Terminologie in Minor-Resektionen (<3 Segmente) und Major-Resektionen (≥3 Segmente) unterteilt [13, 14]. Rein nicht anatomische/ atypische Resektionen wurden eigens kategorisiert. Da in der Kohorte häufig eine Kombination aus anatomischen- und nicht anatomischen Resektionen erfolgte, wurde wie folgt eingeteilt:

- Rein atypische-/ nicht anatomische Resektion
- Minor-Resektion (<3 Segmente)
 - Subsegmentektomie
 - Segmentektomie
 - Bisegmentektomie
 - Subsegmentektomie/ Segmentektomie + atypische Resektion
 - Bisegmentektomie + atypische Resektion/ Subsegmentektomie
- Major-Resektion (≥3 Segmente)
 - Trisegmentektomie
 - Hemihepatektomie rechts
 - Hemihepatektomie rechts + atypische Resektion
 - Erweiterte Hemihepatektomie rechts
 - Hemihepatektomie links
 - Hemihepatektomie links + atypische Resektion
 - Erweiterte Hemihepatektomie links

10.1.3. Laborparameter

Thrombozyten, PTZ, INR, Kreatinin, Natrium, Serum-Bilirubin, GOT/ Aspartat-Aminotransferase (AST), GPT/ Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Albumin wurden in geeigneten Proben mittels routinemäßiger Blutuntersuchung im jeweiligen Labor des Standorts (Barmherzige Schwestern/ Elisabethinen) bestimmt.

Für die präoperativen Laborwerte wurden jeweils die am rezentesten verfügbare herangezogen, welche nicht am Operationstag selbst abgenommen wurden. Als postoperatives Labor wurde jenes vom POD5 verwendet, beziehungsweise das danach am rezentesten verfügbare Labor. Da im Labor der Elisabethinen der INR nur als exakter Wert angegeben wird, wenn er $>1,2$ beträgt, wurde in Fällen mit der Angabe „ $<1,2$ “ der Mittelwert der INR-Werte unterhalb dieses Grenzwertes herangezogen.

10.1.4. LiMax-Messung und FLRF

Die LiMax-Messungen wurden mit der kommerziell erhältlichen Hardware (Humedics GmbH, Berlin, Deutschland) gemäß dem publizierten Protokoll und den Herstellerangaben durchgeführt [97]. Sie erfolgten im Rahmen der klinischen Routine und ausschließlich durch geschultes Personal am Ordensklinikum Linz. Das Testergebnis wurde automatisch durch die vorinstallierte Software berechnet.

Die Berechnung der FLRF basiert auf CT-Volumetrien der Leber und wurde durch das Team der Gastroenterologie und Hepatologie am Ordensklinikum Linz vorgenommen. Die Einschätzung der Durchführbarkeit der geplanten Operation erfolgte von hepatologischer Seite anhand des publizierten LiMax-Algorithmus, die endgültige Entscheidung wurde im interdisziplinären Tumorboard getroffen [7].

10.1.5. Berechnung des APRI+ALBI-Scores

Die Einzelscores APRI und ALBI wurden gemäß den in Kapitel 10 angeführten Formel berechnet [86, 89].

Für den APRI+ALBI-Score als metrische Variablen wurden zwei unterschiedliche Formeln sowie Cut-offs für die Unterteilung in Hochrisiko-/ Niedrigrisiko-Eingriff publiziert:

- Formel 1 [9]:

$$APRI + ALBI = APRI + ALBI$$

- Hochrisiko-Eingriff: $APRI + ALBI > -2,46$
- Niedrigrisiko-Eingriff: $APRI + ALBI \leq -2,46$

- Formel 2 [92]:

$$APRI + ALBI_{\text{gewichtet}} = 5,280 \times ALBI + 1,583 \times APRI$$

- Hochrisiko-Eingriff: $APRI + ALBI_{\text{gewichtet}} > -13,10$
- Niedrigrisiko-Eingriff: $APRI + ALBI_{\text{gewichtet}} \leq -13,10$

Da im Rahmen dieser Arbeit lediglich eine explorative Analyse der Kombination beider Scores beabsichtigt war und keine Regressionsmodelle zur Berechnung von Odds Ratios durchgeführt wurden, erfolgte keine eigene Gewichtung wie bei Mai et al. (2019). Es wurde die publizierte Gewichtung mit Cut-off übernommen, obwohl das PatientInnenkollektiv dieser Studie nicht dem von Mai et al. (2019), mit Hepatitis-B assoziierten HCC-PatientInnen entspricht.

10.1.6. Berechnung des Re-MELD-Na/ MELD-Scores

Es wurde der Refitted (Re)MELD-Na Score berechnet, welcher seit März 2025 von Eurotransplant zur Reihung von PatientInnen verwendet wird. Der Re-MELD-Na Score umfasst 1-36 Punkte. [98]. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien und aufgrund der Skalenverschiebung des Re-MELD-Na-Scores wurde zusätzlich der MELD-Score berechnet [99]. Dieser wurde in mehreren Arbeiten zu seinem prädiktiven Potenzial in Bezug auf PHLF untersucht [94, 100, 101].

10.1.7. Definition Postoperativer Outcome-Parameter

Die Definition und Graduierung von ISGLS erfolgte anhand der ISGLS-Kriterien [15]. Wenn am oder nach dem POD5 keine Laborwerte für PTZ/ INR und/oder Bilirubin vorlagen, aufgrund von guter klinischer Verfassung oder frühzeitiger Entlassung, wurden die PatientInnen der Kategorie „kein PHLF“ zugeordnet. Zur genaueren Abbildung klinisch relevanter, therapiebedürftiger Fälle wurde PHLF Grad B und C als Hauptzielgröße definiert und in der deskriptiven und interferenzstatistischen Analyse als „PHLF“ beschrieben, während das Fehlen von PHLF oder Grad A als „kein PHLF“ klassifiziert wurde.

Die postoperative 90-Tage-Morbidität wurde nach der Clavien-Dindo-Klassifikation entsprechend der invasivsten notwendigen Therapie einer Komplikation erfasst [22]. Schwere Morbidität wurde definiert als Grad III oder höher. Auf die Berechnung des CCI wurde zugunsten der Vergleichbarkeit mit anderen Studien verzichtet.

Die schwere frühpostoperative Morbidität (90-Tage) und Mortalität (30-Tage, 90-Tage) stellen Nebenzielgrößen der Studie dar.

10.1.8. Datenerhebung

Die PatientInnendaten wurden aus den elektronischen Krankenakten (SAP) der hepatologischen Spezialambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am Ordensklinikum Linz extrahiert und in Microsoft Excel erfasst. Bis Ende des Jahres 2018 befand sich die Abteilung am Standort des Krankenhauses der Elisabethinen Linz (Fadingerstraße 1, 4020 Linz), seit 01.01.2019 befindet sie sich am Standort der Barmherzigen Schwestern Linz (Seilerstätte 4, 4020 Linz). Die erhobenen demographische Daten, krankheitsspezifischen Informationen zum peri- und postoperativen Verlauf stammen aus Operationsberichten, Arztbriefen, Laborberichten sowie bildgebenden Befunden.

10.2. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics (Version 30.0). Zur Erstellung der Tabellen wurde überwiegend Microsoft Excel verwendet.

Zunächst wurde die Demographie der Studienpopulation deskriptiv dargestellt. Für nominale und ordinale Variablen (z.B. Geschlecht, Tumorentität, Clavien-Dindo-Klassifikation) wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Falls Untergruppen gebildet wurden, erfolgte zusätzlich die Angabe der relativen Häufigkeiten innerhalb dieser Subgruppen. Für metrische Variablen (z.B. Laborwerte oder daraus errechnete Scores) wurde der Median und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben, da eine Normalverteilung nicht durchgehend vorlag.

Anschließend wurde die Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus deskriptiv analysiert. Zudem wurde das Auftreten von klinisch relevantem PHLF, schwerer Morbidität oder Mortalität nach unterschiedlichen LiMAx-Risikoklassifikationen beschrieben. In einem weiteren Schritt erfolgte die Analyse dieser Outcome-Parameter anhand der APRI+ALBI-Risikostratifizierung, sowohl regulär als auch gewichtet. Für den LiMAx-Test, den APRI+ALBI und den APRI+ALBI_{gewichtet} wurden anschließend die Spezifität, Sensitivität, positiver- und negativer Vorhersagewert NPV und PPV berechnet.

Zur interferenzstatistischen Analyse wurde zunächst die Normalverteilung metrischer Variablen mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen mit dem t-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Ordinalskalierte Variablen wurden mit den Mann-Whitney-U-Test (bei zwei Kategorien) oder dem Kruskal-Wallis-Test (bei mehr als zwei Kategorien, z.B. LiMAx-Kategorien) verglichen. Bei mehrfachen Tests zur Beantwortung derselben Fragestellung wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen, um die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen zu reduzieren.

Für den Vergleich kontinuierlicher, annähernd normalverteilter Variablen (LiMAx, MELD-Score, Re-MELD-Na, APRI+ALBI, APRI+ALBI_{gewichtet}) wurde die Pearson-Korrelation berechnet. Abschließend wurde zur Beurteilung der prädiktiven Leistungsfähigkeit der Parameter für die Haupt- und Nebenzielgrößen eine ROC-Analyse durchgeführt und die Area under the Receiver Operating Characteristic (AUROC) bestimmt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Aufgrund der fehlenden Stichprobenkalkulation können p-Werte $<0,05$ nur deskriptiv interpretiert werden (als statistischer Trend oder Tendenzen) und stellen keine Beweise für statistische Signifikanz dar.

11. Ergebnisse

11.1. Demographische Daten

PatientInnencharakteristika	Gesamte Kohorte (N=131) N (%) / Median (IQR)
Alter bei OP	66 (59-75)
Geschlecht	
Männlich	86 (65,6)
Weiblich	45 (34,4)
Tumorentität	
HCC	40 (30,5)
iCCA	23 (17,6)
pCCA	9 (6,9)
CRCLM	38 (29,0)
Anderer maligner Tumor	16 (12,2)
Benigne	5 (3,8)
Neoadjuvante Chemotherapie	
Ja	41 (31,3)
Nein	90 (68,7)
Präoperative Leberaugmentation	
Ja	23 (17,6)
Nein	108 (82,4)

Tabelle 6: PatientInnencharakteristika

HCC, hepatozelluläres Karzinom; iCCA, intrahepatisches Cholangiokarzinom; pCCA, perihiläres Cholangiokarzinom; CRCLM, Colorektalkarzinom-Lebermetastasen

Insgesamt wurden 131 PatientInnen in die Analyse eingeschlossen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 66 Jahre (IQR 59-75). Der Anteil männlicher Patienten lag bei 65,6% (N=86), während 34,4% (N=45) der Kohorte weiblich waren.

Zu den häufigsten Tumorentitäten zählte das HCC (N=40, 30,5%), das intrahepatische CCA (iCCA) (N=23, 17,6%), das pCCA (N=9, 6,9%) sowie die CRCLM (N=38, 29%). Weitere 16 PatientInnen (12,2%) wiesen andere maligne Entitäten auf, darunter neuroendokrine Tumoren (NET), gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Gallenblasenkarzinome, Metastasen von Pankreaskarzinomen sowie von Ovarial- und Nierenzellkarzinomen. Fünf PatientInnen (3,8%) wurden aufgrund einer benignen Leberläsion operiert, darunter fokal noduläre Hyperplasien (FNH), hepatozelluläre Adenome sowie ein Leberabszess.

Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten 41 (31,3%) PatientInnen und bei 23 PatientInnen (17,6%) wurde eine präoperative Leberaugmentation durchgeführt. Diese erhielten alle PatientInnen mittels PVE am Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern auf der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie.

Leberspezifische Charakteristika	Gesamte Kohorte (N=131) N (%)
Vorbekannte Leberzirrhose	
Ja	28 (21,4)
Nein	103 (78,6)
Stattgehabte Varizenblutung	
Ja	2 (1,5)
Nein	129 (98,5)
NSBB-Einnahme	
Ja	6 (4,6)
Nein	125 (95,4)
Elastografie	
Keine Elastografie vorhanden	109 (83,2)
Elastografie gesamt	22 (16,8)
F0	1 (0,8)
F0-F1	3 (2,3)
F2	5 (3,8)
F2-F3	1 (0,8)
F3	5 (3,8)
F3-F4	3 (2,3)
F4	4 (3,1)

Tabelle 7: Leberspezifische Charakteristika
NSBB, nicht-selektive Betablocker

Bei 28 PatientInnen (21,4%) bestand eine vorbekannte Leberzirrhose. Eine Varizenblutung in der Vorgeschichte war selten (N=2; 1,5%). Nicht-selektive Betablocker (NSBB) wurden von sechs PatientInnen (4,6%) eingenommen.

Eine präoperative Elastografie lag bei 22 PatientInnen (16,8%) vor. Davon zeigten 18 PatientInnen eine signifikante Fibrose (\geq F2), darunter vier eine Zirrhose (F4).

Präoperative funktionelle Diagnostik	Median (IQR)	Gesamte Kohorte (N=131) N (%)	Untergruppe N (%)
Präoperativer LiMAx (µg/kg/h)	383 (313-490)	131 (100)	-
<140µg/kg/h (keine OP)	-	1 (0,8)	-
140-315µg/kg/h (VFA)	-	33 (25,2)	-
>315µg/kg/h (Resektion bis 4 Segmente möglich)	-	97 (74)	-
Keine VFA vorhanden		37 (28,2)	-
FLRF-Kategorie nach VFA (µg/kg/h)	174 (120-246)	94 (71,8)	94 (100)
<80µg/kg/h (keine OP)	-	4 (3,1)	4 (4,3)
80-100µg/kg/h (kritische Resektion)	-	8 (6,1)	8 (8,5)
100-150µg/kg/h (mögliche Resektion)	-	24 (18,3)	24 (25,5)
>150µg/kg/h (reguläre Resektion)	-	58 (44,3)	58 (61,7)

Tabelle 8: Präoperative funktionelle Diagnostik
FLRF, future liver remnant function; VFA, Volumen-Funktions-Analyse

Bei allen 131 PatientInnen lag gemäß den Einschlusskriterien ein präoperativer LiMAx-Wert vor. Der Median betrug 383µg/kg/h (IQR 313-490µg/kg/h). Die Mehrheit der PatientInnen (N= 97, 74%) zeigte eine normale Leberfunktion (>315µg/kg/h), während nur ein/eine PatientIn (0,8%) einen LiMAx-Wert <140µg/kg/h und somit eine Kontraindikation zur Operation aufwies.

Bei 94 PatientInnen (71,8%) wurde präoperativ eine VFA mit Berechnung der FLRF durchgeführt. Die mediane FLRF betrug 174µg/kg/h (IQR 120-246µg/kg/h). Innerhalb dieser Untergruppe hatten 58 PatientInnen (61,7%) einen FLRF-Wert >150µg/kg/h, welcher eine reguläre Resektion erlaubt. 24 PatientInnen (25,5%) wiesen ein Wert von 100-150µg/kg/h auf, was einer möglichen Resektion entspricht. Bei acht PatientInnen (8,5%) lag die FLRF zwischen 80 und 100µg/kg/h und somit im kritischen Bereich, vier PatientInnen (4,3%) zeigten Werte von unter 80µg/kg/h was einer Kontraindikation zur Operation entspricht.

Bemerkenswert ist, dass 125 PatientInnen (95,4%) den LiMAx-Test innerhalb von vier Wochen präoperativ erhielten, wodurch aktuelle Informationen über die Leberfunktion als Entscheidungsgrundlage vorlagen.

Perioperative Laborwerte	Median (IQR)	Gesamte Kohorte (N=131) N (%)
Präoperatives Labor		
Thrombozyten ($10^9/l$)	211 (172-274)	131 (100)
PTZ (%)	97 (88-107)	131 (100)
INR	1,0 (0,99-1,00)	131 (100)
Kreatinin (mg/dl)	0,84 (0,69-0,97)	131 (100)
Natrium (mmol/l)	140 (139-142)	131 (100)
Bilirubin (mg/dl)	0,51 (0,40-0,85)	131 (100)
GOT (AST) (U/l)	32 (26-45)	131 (100)
GPT (ALT) (U/l)	26 (19-44)	131 (100)
GGT (U/l)	82 (46-142)	131 (100)
AP (U/l)	114 (82-151)	131 (100)
Albumin (g/dl)	4,01 (3,60-4,35)	63 (48,1)
Postoperatives Labor		
PTZ (%)	78 (70-89)	106 (80,9)
INR	1,1 (1,05-1,20)	106 (80,9)
Bilirubin (mg/dl)	0,6 (0,4-1,0)	126 (96,2)

Tabelle 9: Perioperative Laborparameter

AP, Alkalische Phosphatase; ALT (GPT), Alanin-Aminotransferase; AST (GOT), Aspartat-Aminotransferase;
GGT, Gamma-Glutamyltransferase; INR, International Normalized Ratio; PTZ, Prothrombinzeit

Tabelle 9 stellt die prä- und postoperativen Laborwerte dar. Die mediane präoperative Thrombozytenzahl betrug $211 \cdot 10^9/l$ (IQR 172-274 $\cdot 10^9/l$), die PTZ lag bei 97% (IQR 88-107%) und der INR bei 1,0 (IQR 0,99-1,0). Das Serumkreatinin betrug median 0,84mg/dl (IQR 0,69-0,97mg/dl), das Serumnatrium 140mmol/l (IQR 139-142mmol/l). Das mediane Gesamtbilirubin lag bei 0,51mg/dl (IQR 0,40-0,85mg/dl).

Die Transaminasen zeigten mediane Werte von 32U/l für AST (GOT) (IQR 26-45U/l) und 26U/l für ALT (GPT) (IQR 19-44U/l). Die GGT betrug 82U/l (IQR 46-142U/l), die AP 114U/l (IQR 82-151U/l). Das Serumalbumin wurde bei 63 PatientInnen (48,1%) bestimmt und betrug median 4,01g/dl (IQR 3,60-4,35g/dl).

Postoperative PTZ- und INR-Werte wurden bei 106 PatientInnen (80,9%) bestimmt, Bilirubin bei 126 PatientInnen (96,2%). Die postoperativen Werte stammen von POD5 oder sind die rezentesten danach verfügbaren. Die mediane postoperative PTZ betrug 78% (IQR 70-89%), der INR 1,1 (IQR 1,05-1,20) und das Bilirubin 0,6mg/dl (IQR 0,4-1,0mg/dl).

Präoperative Scores	Median (IQR)	Gesamte Kohorte (N=131) N (%)	Untergruppe N (%)
Re-MELD-Na-Score (1-36 Pkt.)	5 (4-7)	131 (100)	-
MELD-Score (6-40 Pkt.)	6 (6-8)	131 (100)	-
Aktueller Child-Pugh-Score		22 (16,8)	22 (100)
Child A	-	20 (15,3)	20 (90,9)
Child B	-	2 (1,5)	2 (9,1)
APRI	0,47 (0,31-0,72)	131 (100)	-
ALBI	-2,89 (-3,07--2,40)	63 (48,1)	63 (100)
Grad 1	-	38 (29,0)	38 (60,3)
Grad 2	-	23 (17,6)	23 (36,5)
Grad 3	-	2 (1,5)	2 (3,2)
APRI+ALBI	-2,26 (-2,65--1,56)	63 (48,1)	63 (100)
Hochrisiko (>-2,46)	-	41 (31,3)	41 (65,1)
Niedrigrisiko (≤-2,46)	-	22 (16,8)	22 (34,9)
APRI+ALBI_{gewichtet}		63 (48,1)	63 (100)
Hochrisiko (>-13,10)	-	35 (26,7)	35 (55,6)
Niedrigrisiko (≤-13,10)	-	28 (21,4)	28 (44,4)

Tabelle 10: Präoperative Scores

Re-MELD-Na-Score, Refitted Model of End Stage Liver Disease-Na-Score; MELD-Score, Model of End Stage Liver Disease-Score; APRI, AST to platelet ratio index; ALBI, Albumin-Bilirubin-Score

Als präoperative Scores wurden der Re-MELD-Na-Score, der MELD-Score, der APRI, der ALBI sowie die kombinierten Scores APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} bestimmt.

Der mediane Re-MELD-Na-Score betrug 5 Punkte (IQR 4-7 Punkte), was einer 3-Monats-Mortalität von 1% entspricht. Der mediane MELD-Score lag bei 6 Punkten (IQR 6-8 Punkte), was einer 3-Monats-Mortalität von 1,9% entspricht [102]. Ein präoperativer Child-Pugh-Score lag bei 22 PatientInnen (16,8%) vor, davon entfielen 20 auf Stadium Child A (90,9%), zwei auf Stadium Child B (9,1%). Child C war nicht vertreten.

Der mediane APRI betrug 0,47 (IQR 0,31-0,72). Nach der Publikation von Wai et al. (2003) schließt ein APRI <0,5 eine signifikante Fibrose mit einem NPV von etwa 85% aus [86]. Da präoperative Albuminwerte nur bei 63 PatientInnen (48,1%) vorlagen, konnten ALBI, APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} nur für diese Gruppe berechnet werden. Der ALBI-Score betrug median -2,89 (IQR -3,07--2,40). Davon wies die Mehrzahl der PatientInnen (N=38, 60,3%) einen ALBI Grad 1 auf. ALBI Grad 2 wurde bei 23 PatientInnen (36,5%) und Grad 3 bei zwei PatientInnen (3,2%) verzeichnet. Für den kombinierten Score APRI+ALBI lag der Median bei -2,26 (IQR -2,65--1,56). Unter Anwendung des Cut-offs von >-2,46 wurden somit 41 PatientInnen (65,1%) dem Hochrisiko-Kollektiv und 22 (34,9%) dem Niedrigrisiko-Kollektiv zugeordnet. Der APRI+ALBI_{gewichtet} wies einen Median von -13,79 (IQR -15,49--11,61) auf. Gemäß dem Cut-off von >-13,10 fielen 35 PatientInnen (55,6%) ins Hochrisiko- und 28 (44,4%) ins Niedrigrisiko-Kollektiv. Damit ergab sich eine geringere Hochrisikoverteilung als beim ungewichteten Modell.

Operatives Vorgehen	Gesamte Kohorte (N=131) N (%)	Untergruppe N (%)
Keine VFA	37 (28,2)	-
In VFA geplante OP	94 (71,8)	94 (100)
Hemihepatektomie rechts	50 (38,2)	50 (53,2)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	13 (9,9)	13 (13,8)
Hemihepatektomie links	23 (17,6)	23 (24,5)
Erweiterte Hemihepatektomie links	1 (0,8)	1 (1,1)
Bisegmentektomie	5 (3,8)	5 (5,3)
Andere	2 (1,5)	2 (2,1)
In VFA geplante OP durchgeführt		
Ja	-	53 (56)
Nein	-	41 (44)
Durchgeführte Operation	131 (100)	-
Minor-Resektion (< 3 Segmente)	27 (20,6)	-
Subsegmentektomie	1 (0,8)	-
Segmentektomie	7 (5,3)	-
Bisegmentektomie	11 (8,4)	-
Subsegmentektomie/ Segmentektomie + atyp. Resektion	4 (3,1)	-
Bisegmentektomie + atyp. Resektion/ Subsegmentektomie	4 (3,1)	-
Major-Resektion (≥ 3 Segmente)	59 (45,0)	-
Trisegmentektomie	2 (1,5)	-
Hemihepatektomie rechts	23 (17,6)	-
Hemihepatektomie rechts + atyp. Resektion	9 (6,9)	-
erweiterte Hemihepatektomie rechts	11 (8,4)	-
Hemihepatektomie links	8 (6,1)	-
Hemihepatektomie links + atyp. Resektion	6 (4,6)	-
Atypische Resektion	45 (34,4)	-
Intraoperative RFA/ MWA		
Ja	17 (13)	-
Nein	114 (87)	-

Tabelle 11: Operatives Vorgehen
VFA, Volumen-Funktions-Analyse; RFA, Radiofrequenzablation; MWA, Mikrowellenablation

Tabelle 11 zeigt das geplante und tatsächlich durchgeführte operative Vorgehen der gesamten Kohorte. Bei 94 PatientInnen (71,8%) wurde präoperativ eine VFA durchgeführt, während 37 PatientInnen (28,2%) ohne VFA operiert wurden.

In den 94 durchgeführten VFAs wurden überwiegend Major-Resektionen in Form von (erweiterten) Hemihepatektomien geplant (N=87, 92,6%). Am häufigsten war eine Hemihepatektomie rechts vorgesehen (N=50, 53,2%), gefolgt von der Hemihepatektomie links (N=23, 24,5%) und der erweiterten Hemihepatektomie rechts (N=13, 13,8%). Insgesamt konnten 53 (56%) der geplanten Operationen wie vorgesehen umgesetzt werden, während bei 41 PatientInnen (44%) das Resektionsausmaß angepasst wurde.

Von den tatsächlich durchgeführten Eingriffen waren 59 (45%) Major-Resektionen (≥ 3 Segmente), am häufigsten in Form einer Hemihepatektomie rechts (N=23, 17,6%), gefolgt von erweiterten Hemihepatektomien rechts (N=11, 8,4%) und Hemihepatektomien links (N=8, 6,1%).

Minor-Resektionen (<3 Segmente) wurden bei 27 PatientInnen (20,6%) durchgeführt, davon machte die Bisegmentektomie (N=11, 8,4%) den größten Anteil aus.

Rein atypische Resektionen erfolgten bei 45 PatientInnen (34,4%).

Zusätzlich erhielten 17 PatientInnen (13%) intraoperativ eine Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA).

Postoperative Outcomes	Gesamte Kohorte (N=131) N (%)
PHLF nach 50-50-Kriterien	7 (5,3)
PHLF nach Peak-Bilirubin-Kriterium	5 (3,8)
PHLF nach ISGLS-Kriterien	18 (13,8)
Kein PHLF	113 (86,2)
Grad A	9 (6,9)
Grad B	5 (3,8)
Grad C	4 (3,1)
Klinisch relevantes PHLF (B+C)	
Kein PHLF	122 (93,1)
Klinisch relevantes PHLF	9 (6,9)
Morbidität nach Clavien-Dindo	
keine Morbidität	38 (29)
Grad I	25 (19,1)
Grad II	21 (16)
Grad IIIa	20 (15,3)
Grad IIIb	18 (13,7)
Grad IVa	3 (2,3)
Grad V	6 (4,6)
Schwere Morbidität (≥ Grad III)	
keine schwere Morbidität	84 (64,1)
schwere Morbidität	47 (35,9)
30d-Mortalität	6 (4,6)
90d-Mortalität	
kein Follow-up	4 (3,1)
Mortalität	6 (4,6)

Tabelle 12: Postoperative Outcomes
ISGLS, International Study Group of Liver Surgery; PHLF, posthepatectomy liver failure

Tabelle 12 zeigt die postoperativen Outcomes. Insgesamt entwickelten 18 PatientInnen (13,8 %) ein PHLF nach den ISGLS-Kriterien, sieben (5,3%) nach den 50-50-Kriterien und fünf (3,8%) nach dem Peak-Bilirubin-Kriterium. Klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C) trat bei neun PatientInnen (6,9%) auf. 47 PatientInnen (35,9%) entwickelten schwere postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo \geq Grad III), 46 PatientInnen (35,1%) leichte bis moderate Komplikationen (Clavien-Dindo Grad I-II), während 38 PatientInnen (29%) komplikationslose Verläufe hatten. Es ereigneten sich sechs Todesfälle (4,6%), alle innerhalb der ersten 30 Tage, somit blieb die 90-Tages-Mortalität identisch. Für vier PatientInnen (3,1%) war kein 90-Tages-Follow-up verfügbar. Die dokumentierten Todesursachen umfassten eine lokale Pilzinfektion mit Ruptur eines arteriellen Gefäßes und hämorrhagischem Schock sowie zwei kardiale Dekompensationen nach komplikationsbehafteten Verläufen. Es trat ein tödlicher septischer Schock auf, ein/ eine PatientIn erlitt infolge einer Obstruktion des Ductus hepatocholedochus eine nekrotisierende Pankreatitis mit konsekutiver Sepsis und Multiorganversagen. Nur ein/e PatientIn verstarb an einem PHLF mit konsekutivem Multiorganversagen.

11.2. Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus

11.2.1. Volumen-Funktions-Analyse (VFA)

Es wurde die Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus analysiert. Im ersten Schritt definiert der Algorithmus die Notwendigkeit einer VFA anhand des LiMAx-Werts und des geplanten Operationsumfangs. Entsprechend wurde eine Kreuztabelle erstellt, die die Häufigkeiten durchgeführter VFAs in den jeweiligen LiMAx-Kategorien darstellt.

Präoperativer LiMAx ($\mu\text{g/kg/h}$)	N	keine VFA durchgeführt N (%)	VFA durchgeführt N (%)
<140 $\mu\text{g/kg/h}$ (keine OP)	1	0 (0)	1 (100)
140-315 $\mu\text{g/kg/h}$ (VFA)	33	11 (33,3)	22 (66,7)
>315 $\mu\text{g/kg/h}$ (Resektion bis vier Segmente möglich, sonst VFA)	97	26 (26,8)	71 (73,2)
Gesamt	131	37 (28,2)	94 (71,8)

Tabelle 13: Durchgeführte VFAs nach LiMAx-Kategorie

In der Kohorte hatte eine Person einen LiMAx-Wert <140 $\mu\text{g/kg/h}$, was einer funktionellen Kontraindikation zur Resektion entspricht. Diese Person erhielt eine VFA und wurde anschließend einer Resektion unter vier Segmenten zugeführt. Von 33 PatientInnen mit einem LiMAx-Wert von 140-315 $\mu\text{g/kg/h}$ erhielten 22 (66,7%) eine VFA. Von 97 PatientInnen mit einem LiMAx-Wert >315 $\mu\text{g/kg/h}$ wurde bei 71 (73,2%) eine VFA durchgeführt.

Gemäß dem Algorithmus von Stockmann et. al (2010) ist eine VFA indiziert bei:

- einem LiMAx-Wert von 140-315 $\mu\text{g/kg/h}$
- einem LiMAx >315 $\mu\text{g/kg/h}$ und geplanter Resektion von mehr als vier Segmenten [7]

Die Indikation zur VFA wurde um jene PatientInnen erweitert, die eine präoperative PVE erhielten, da der LiMAx am Ordensklinikum Linz nach Leberaugmentations zur Überprüfung des Interventions-Erfolgs angewendet wird. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen Empfehlungen zur präoperativen Leberfunktionsdiagnostik [5].

Da oft mehrere Indikationskriterien zur VFA gleichzeitig vorlagen (z.B. LiMAx 140-315 $\mu\text{g/kg/h}$ und präoperative PVE), wurden zur Vermeidung von Doppelzählungen eine hierarchische Zuweisung vorgenommen:

PVE > LiMAx 140-315 $\mu\text{g/kg/h}$ > LiMAx >315 $\mu\text{g/kg/h}$ und Resektion von über vier Segmenten

VFA-Indikation	N	VFA durchgeführt N (%)
Präoperative PVE	23	23 (100)
LiMAx 140-315µg/kg/h	27	16 (59,3)
LiMAx>315µg/kg/h und >4 Segmente reseziert	4	3 (75)
Gesamt	54	42 (77,8)

Tabelle 14: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – VFA-Indikationen
PVE, Portalvenenembolisation

Insgesamt bestand bei 54 PatientInnen eine klare Indikation zur VFA. Davon wurden 42 VFAs tatsächlich durchgeführt, was einer Adhärenz von 77,8% entspricht. Auffällig ist jedoch, dass folglich 52 der 94 durchgeführten VFAs (55,3%) ohne algorithmusbasierte Indikation erfolgten. Bei allen 23 PatientInnen mit präoperativer PVE wurde eine VFA durchgeführt (100%), darunter sechs mit LiMAx 140-315µg/kg/h, 17 mit LiMAx >315µg/kg/h (elf davon LiMAx >315µg/kg/h und Resektion >4 Segmente). Von den 27 PatientInnen mit LiMAx 140-315µg/kg/h, ohne PVE, erhielten elf trotz Indikation keine VFA. Von den 20 PatientInnen, bei denen mehr als vier Segmente reseziert wurden, hatten vier einen LiMAx >315 µg/kg/h ohne vorangegangene PVE, drei davon (75%) erhielten präoperativ eine VFA.

11.2.2. Durchführung der geplanten Operation nach FLRF-Kategorie

Im zweiten Schritt des Algorithmus wird evaluiert, ob die in der VFA geplante Resektion eine ausreichende FLRF gewährleistet. Eine FLRF von <80µg/kg/h ist mit einer postoperativen Mortalität von 38,1%-, eine FLRF von 80-100µg/kg/h mit einer postoperativen Mortalität von 10,5%- und eine FLRF >100µg/kg/h mit einer postoperativen Mortalität von lediglich 1% assoziiert [7]. Daher wurde analysiert, in welchem Ausmaß die geplanten Resektionen entsprechend der präoperativ ermittelten FLRF tatsächlich durchgeführt wurden.

FLRF-Kategorie <80µg/kg/h (keine Operation)	N (%)	Davon durchgeführt N (%)
Geplante OP		
Hemihepatektomie rechts	2 (50)	0 (0)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	1 (25)	0 (0)
Hemihepatektomie Links	1 (25)	0 (0)
Gesamt	4 (100)	0 (0)

Tabelle 15: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF-Kategorie
<80µg/kg/h

Insgesamt fielen vier PatientInnen in die FLRF-Kategorie <80µg/kg/h, was eine Kontraindikation für das geplante Resektionsausmaß darstellt. Bei allen PatientInnen war ursprünglich eine (erweiterte) Hemihepatektomie vorgesehen. In keinem Fall wurde die geplante Resektion durchgeführt, sondern stattdessen eine limitierte Resektion, was einer vollständigen Adhärenz an den Algorithmus und einer konsequenten Risikoabwägung im Sinne der PatientInnensicherheit entspricht.

FLRF-Kategorie 80-100µg/kg/h (kritische Resektion)	N (%)	Davon durchgeführt N (%)
Geplante OP		
Hemihepatektomie rechts	6 (75)	1 (12,5)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	1 (12,5)	0 (0)
Bisegmentektomie	1 (12,5)	0 (0)
Gesamt	8 (100)	1 (12,5)

Tabelle 16: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF-Kategorie 80-100µg/kg/h

In der FLRF-Kategorie 80-100µg/kg/h (kritische Resektion) befanden sich acht PatientInnen. Bei sieben PatientInnen (87,5%) war ursprünglich eine (erweiterte) Hemihepatektomie rechts vorgesehen, bei einer Person (12,5%) eine Bisegmentektomie. Lediglich eine der geplanten Hemihepatektomien rechts (12,5%) wurde wie vorgesehen durchgeführt. In den übrigen Fällen erfolgte eine Reduktion des Resektionsausmaßes, was weitgehend dem Algorithmus entspricht.

FLRF-Kategorie 100-150µg/kg/h (mögliche Resektion)	N (%)	Davon durchgeführt N (%)
Geplante OP		
Hemihepatektomie rechts	18 (75)	1 (4,2)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	5 (20,8)	5 (20,8)
Hemihepatektomie links	1 (4,2)	1 (4,2)
Gesamt	24 (100)	16 (66,7)

Tabelle 17: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF-Kategorie 100-150µg/kg/h

Insgesamt wiesen 24 PatientInnen eine FLRF von 100-150µg/kg/h auf, was im Algorithmus einer „mögliche Resektion“ entspricht. Von den 24 präoperativ geplanten Eingriffen wurden 16 (66,7%) wie vorgesehen durchgeführt. Ab dieser FLRF-Kategorie zeigt sich ein deutlicher Anstieg der nach Planung umgesetzten Operationen („kritische Resektion“ 12,5% vs. „mögliche Resektion“ 66,7%). Dies steht im Einklang mit dem Algorithmus, da ab einer FLRF von >100µg/kg/h das postoperative Mortalitätsrisiko deutlich sinkt und ausgedehnte Resektionen in der Regel sicher durchführbar sind.

FLRF-Kategorie >150µg/kg/h (reguläre Resektion)	N (%)	Davon durchgeführt N (%)
Geplante OP		
Hemihepatektomie rechts	24 (41,4)	16 (27,6)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	6 (10,4)	5 (8,6)
Hemihepatektomie links	21 (36,2)	12 (20,7)
Erweiterte Hemihepatektomie links	1 (1,7)	0 (0)
Bisegmentektomie	4 (6,9)	3 (5,2)
andere	2 (3,4)	0 (0)
Gesamt	58 (100)	36 (62,1)

Tabelle 18: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF-Kategorie 100-150µg/kg/h

In die FLRF-Kategorie >150µg/kg/h fielen 58 PatientInnen, was gemäß Algorithmus eine „reguläre Resektion“ erlaubt. Die hohe Rate an nach Planung umgesetzten Eingriffen bleibt auch in dieser Kategorie erhalten. Von den geplanten Eingriffen wurden 36 (62,1%) wie vorgesehen durchgeführt. Am häufigsten waren Hemihepatektomien rechts geplant (N=24, 41,4%) von denen 17 (29,3%) tatsächlich umgesetzt wurden.

Die Analyse der Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus in Abhängigkeit von der FLRF zeigte eine hohe Übereinstimmung zwischen der funktionellen Risikostratifizierung und dem tatsächlichen Resektionsausmaß.

In der Hochrisiko-Gruppe mit FLRF <80µg/kg/h erfolgte keine Resektion wie geplant, was auf eine Konsequente Anwendung des Algorithmus und ein hohes Maß an PatientInnensicherheit hinweist. Auch in der Kategorie der „kritischen Resektionen“ (80-100µg/kg/h) wurde das geplante Resektionsausmaß in 87,5% der Fälle reduziert, was eine adäquate Anpassung an das postoperative Mortalitätsrisiko von 10,5% darstellt [7]. Mit zunehmender FLRF stieg die Umsetzungsrate der geplanten Eingriffe deutlich an, da das postoperative Mortalitätsrisiko mit steigender FLRF sinkt und ausgedehnte Resektionen sicherer durchgeführt werden können.

11.2.3. Postoperative Outcomes nach dem LiMAx-Test

Zur Beurteilung der prädiktiven Aussagekraft der LiMAx-Risikostratifizierung wurden die postoperativen Outcomes anhand verschiedener Einteilungen untersucht.

Als Hauptzielgröße wurde klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C) definiert und wird in den folgenden deskriptiven und interferenzstatistischen Analysen als „PHLF“ beschrieben. Nebenzielgrößen waren schwere Morbidität (Clavien-Dindo \geq Grad III) und die 30-Tage-Mortalität, da sämtliche Todesfälle innerhalb von 30 Tagen postoperativ auftraten.

Die Analyse erfolgte nach vier Gliederungen, die unterschiedliche Aspekte der algorithmusbasierten Risikostratifizierung und deren klinische Umsetzung abbilden:

1. Valide Risikostratifizierung nach LiMAx-Algorithmus (N=109)

Untersucht wurden PatientInnen, die sich exakt in den LiMAx-Algorithmus einordnen ließen.

- 56 PatientInnen mit einem LiMAx $>315\mu\text{g/kg/h}$ und einer Resektion von vier oder weniger Segmenten
- 53 PatientInnen, bei denen die in der VFA geplante Operation exakt umgesetzt wurde und somit eine Risikoeinschätzung anhand der FLRF möglich war

Valide Risikostratifizierung nach LiMAx-Algorithmus	N	PHLF N (%)	Schwere Morbidität N (%)	30d- Mortalität N (%)
LiMAx $>315\mu\text{g/kg/h}$ und Resektion ≤ 4 Segmente	56	0 (0)	13 (23,2)	0 (0)
FLRF 80-100 $\mu\text{g/kg/h}$ (kritische Resektion)	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FLRF 100-150 $\mu\text{g/kg/h}$ (mögliche Resektion)	16	3 (18,8)	11 (68,8)	3 (18,8)
FLRF $>150\mu\text{g/kg/h}$ (reguläre Resektion)	36	3 (8,3)	12 (33,3)	1 (2,8)
Gesamt	109	6 (5,5)	36 (33,0)	4 (3,7)

Tabelle 19: Postoperative Outcomes bei valider Risikostratifizierung nach LiMAx-Algorithmus

Insgesamt wurden bei 109 PatientInnen sechs Fälle von PHLF (5,5%), 29 schwere Komplikationen (34,5%) und vier Todesfälle (4,8%) verzeichnet.

In der Gruppe mit LiMAx $>315\mu\text{g/kg/h}$ (N=56) und limitierter Resektion traten weder PHLF noch Todesfälle auf, bei 13 PatientInnen (23,2%) kam es zu schweren Komplikationen.

Ein/ eine PatientIn fiel in die FLRF-Kategorie 80-100 $\mu\text{g/kg/h}$, hier wurde keines der postoperativen Outcomes verzeichnet. In der FLRF-Kategorie 100-150 $\mu\text{g/kg/h}$ (N=16) entwickelten drei PatientInnen (18,8%) ein PHLF, elf (68,8%) erlitten eine schwere Morbidität und drei (18,8%) verstarben. In der FLRF-Kategorie $>150\mu\text{g/kg/h}$ (N=36) kam es bei drei PatientInnen (8,3%) zu einem PHLF, bei 12 (33,3%) zu einer schweren Morbidität und eine Person (2,8%) verstarb innerhalb von 30 Tagen.

Ein LiMAx >315µg/kg/h bei limitierten Resektionen und eine FLRF >150µg/kg/h zeigten relativ niedrige PHLF-, Komplikations- und Mortalitätsraten. In der FLRF-Kategorie 100-150µg/kg/h wurde die zu erwartende postoperative Mortalität von 1% mit 18,8% deutlich überschritten und eine hohe PHLF-Rate (18,8%) sowie Komplikationsrate (68,8%) verzeichnet. Aufgrund der geringen Gruppengröße (N=16) ist die Aussagekraft jedoch limitiert.

2. Nicht Algorithmus-adhärente Fälle oder nicht valide risikostratifizierbare Fälle (N=22)

Untersucht wurden PatientInnen, bei denen der Algorithmus nicht vollständig befolgt wurde, oder keine FLRF-Werte zur Risikostratifizierung vorlagen.

- 13 PatientInnen ohne Algorithmus-adhärentes Vorgehen
 - LiMAx <140µg/kg/h (keine OP)
 - LiMAx 140-315µg/kg/h, ohne VFA
 - LiMAx >315µg/kg/h, Resektion >4 Segmente ohne VFA
- Neun PatientInnen, bei denen das tatsächliche Operationsausmaß vom geplanten abwich, wodurch keine FLRF für die tatsächlich durchgeführte Operation vorlag

Nicht Algorithmus-adhärent/ valide Risikostratifizierung nicht möglich	N	PHLF N (%)	Schwere Morbidität N (%)	30d-Mortalität N (%)
LiMAx <140µg/kg/h (keine OP)	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
LiMAx 140-315µg/kg/h, keine VFA	11	2 (18,2)	7 (63,6)	1 (9,1)
LiMAx 140-315µg/kg/h, andere OP als geplant	9	0 (0)	4 (44,4)	1 (11,1)
LiMAx >315µg/kg/h, Resektion >4 Segmente, keine VFA	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	22	3 (13,6)	11 (50,0)	2 (9,1)

Tabelle 20: Postoperative Outcomes bei Nicht-Adhärenz/ nicht möglicher Risikostratifizierung nach LiMAx-Algorithmus

Insgesamt trat PHLF bei drei von 22 PatientInnen (13,6%) auf, schwere Morbidität bei elf PatientInnen (50%), zwei PatientInnen verstarben (9,1%).

Die Gruppe mit LiMAx 140-315µg/kg/h ohne VFA (N=11) hatte mit einer PHLF-Rate von 18,2% (N=2), einer Morbiditätsrate von 63,6% (N=7) und einer Mortalitätsrate von 9,1% (N=1) die höchste Komplikationslast. Die Gruppe mit LiMAx 140-315µg/kg/h mit von der VFA-Planung abweichender Resektion (N=9), zeigte keinen Fall von PHLF, vier Fälle von schwerer Morbidität (44,4%) auf, ein/e PatientIn verstarb (11,1%). In den anderen Gruppen befand sich jeweils nur ein/e PatientIn, weshalb die Ergebnisse nicht aussagekräftig sind.

Insgesamt sind hier die Raten an PHLF, schwerer Morbidität und Mortalität höher als in der Kohorte mit valider Risikostratifizierung nach LiMAx-Algorithmus, was die klinische Relevanz der Algorithmus-Adhärenz stützt. Die geringen Fallzahlen begrenzen jedoch die Aussagekraft dieser Ergebnisse.

3. Analyse nach dem LiMAx-Cut-off von 315µg/kg/h (N=131)

Zur Vergleichbarkeit mit publizierten Daten [10] wurden die PatientInnen in Gruppen mit „regulärer Leberfunktion“ (LiMAx >315µg/kg/h) und „eingeschränkter Leberfunktion“ (LiMAx ≤315µg/kg/h) unterteilt. Dieser Cut-off ist jedoch nicht zur Risikoabschätzung von PHLF validiert [95].

LiMAx-Wert	N	PHLF N (%)	Schwere Morbidität N (%)	30d-Mortalität N (%)
LiMAx ≤315µg/kg/h (eingeschränkte Leberfunktion)	34	2 (5,9)	16 (47,1)	2 (5,9)
LiMAx >315µg/kg/h (reguläre Leberfunktion)	97	7 (7,2)	31 (32)	4 (4,1)
Gesamt	131	9 (6,9)	47 (35,9)	6 (4,6)

Tabelle 21: Postoperative Outcomes nach LiMAx-Cut-off (315µg/kg/h)

Insgesamt traten bei 131 PatientInnen neun Fälle (6,9%) von PHLF, 47 Fälle (35,9%) von schwerer Morbidität und sechs Todesfälle (4,6%) auf.

In der Gruppe mit LiMAx-Wert ≤315µg/kg/h (N=34) entwickelten zwei PatientInnen (5,9%) ein PHLF, 16 (47,1%) eine schwere Morbidität und zwei Personen verstarben (5,9%) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. In der Gruppe mit LiMAx >315µg/kg/h (N=97) traten sieben Fälle von PHLF (7,2%), 31 (32%) schwere Komplikationen und vier Todesfälle (4,1%) auf. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind gering, die Morbiditätsrate lag in der Gruppe mit eingeschränkter Leberfunktion etwas höher. Die PHLF- sowie Mortalitätsraten sind nahezu vergleichbar, was unterstreicht, dass der LiMAx allein zur Abschätzung postoperativer Outcomes nicht geeignet ist, sondern mit volumetrischen Verfahren kombiniert werden sollte.

4. Zusammenfassung in LiMAx-Hoch- und -Niedrigrisiko-Gruppen (N=122)

Es wurde für den LiMAx eine dichotome Einteilung zur Vergleichbarkeit mit anderen Risikomodellen (z.B. APRI+ALBI) etabliert. Die PatientInnen, bei denen eine andere Operation durchgeführt wurde als in der VFA geplant (N=9), wurden mangels FLRF-Werten ausgeschlossen.

- Niedrigrisikogruppe mit Algorithmus-adhärenenten Fällen mit niedriger erwarteter Mortalität (~1%) [7]
 - LiMAx >315µg/kg/h und Resektion ≤4 Segmente (reguläre Resektion)
 - FLRF 100-150µg/kg/h (mögliche Resektion)
 - FLRF >150µg/kg/h (reguläre Resektion)

- Hochrisiko-Gruppe mit nicht Algorithmus-adhärenenten Fällen und kritischen Resektionen/ Kontraindikationen und hoher erwarteter postoperativer Mortalität (~10,5-38,1%) [7]
 - FLRF 80-100µg/kg/h (kritische Resektion)
 - LiMAx <140µg/kg/h (keine Resektion)
 - LiMAx 140-315µg/kg/h, keine VFA
 - LiMAx >315µg/kg/h, Resektion >4 Segmente, keine VFA

LiMAx Hoch-/ Niedrigrisiko	N	PHLF N (%)	Schwere Morbidität N (%)	30d-Mortalität N (%)
LiMAx Hochrisiko	14	3 (21,4)	7 (50,0)	1 (7,1)
LiMAx Niedrigrisiko	108	6 (5,6)	36 (33,3)	4 (3,7)
Gesamt	122	9 (7,4)	43 (35,3)	5 (4,1)

Tabelle 22: Postoperative Outcomes nach LiMAx-Hoch-/Niedrigrisikogruppe

Insgesamt wurden bei 122 PatientInnen neun Fälle (7,4%) von PHLF, 43 schwere Komplikationen (35,3%) und fünf Todesfälle (4,1%) verzeichnet.

In der Hochrisiko-Gruppe (N=14) traten drei Fälle von PHLF (21,4%), sieben Fälle schwerer Morbidität (50%) und ein Todesfall (7,1%) auf. In der Niedrigrisikogruppe (N=108) zeigten sich sechs Fälle von PHLF (5,6%), 36 schwere Komplikationen (33,3%) und 54 Todesfälle (3,7%). Somit zeigt diese dichotome Gruppierung einen Trend zu schlechteren Outcomes in der Hochrisiko-Gruppe, was für die Eignung des LiMAx-Algorithmus zur Identifikation von Hochrisiko-PatientInnen, insbesondere in Kombination mit volumetrischen Verfahren, spricht. Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch vorsichtig erfolgen, da die Fallzahl, vor allem in der Hochrisiko-Gruppe, klein ist.

11.3. Postoperative Outcomes nach dem APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet}

Zur weiteren Analyse der postoperativen Outcomes wurde die Kohorte anhand publizierter Cut-off-Werte für den APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} in eine Hoch- und Niedrigrisikogruppe eingeteilt. Bewertet wurden die gleichen Zielgrößen wie bei der LiMax-Analyse.

APRI+ALBI-Scores	N	PHLF N (%)	Schwere Morbidität N (%)	30d-Mortalität N (%)
APRI+ALBI				
Hochrisiko ($>-2,46$)	41	3 (7,3)	18 (43,9)	3 (7,3)
Niedrigrisiko ($\leq-2,46$)	22	3 (13,6)	9 (40,9)	1 (4,5)
APRI+ALBI_{gewichtet}				
Hochrisiko ($>-13,10$)	28	3 (10,7)	13 (46,4)	3 (6,3)
Niedrigrisiko ($\leq-13,10$)	35	3 (8,6)	14 (40,0)	1 (2,9)
Gesamt	63	6 (9,5)	27 (42,9)	4 (6,3)

Tabelle 23: Postoperative Outcomes nach APRI+ALBI-Hoch-/Niedrigrisikogruppe

Bei 63 PatientInnen mit vorhandenem APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet} traten sechs Fälle (9,5%) von PHLF auf, 27 schwere Komplikationen (42,9%) und vier Todesfälle (6,3%).

In der Hochrisiko-Gruppe (N=41) des APRI+ALBI traten drei Fälle von PHLF auf (7,3%), 18 PatientInnen erlitten schwere Komplikationen (43,9%) und drei PatientInnen verstarben (7,3%). In der Niedrigrisiko-Gruppe (N=22) wurde ebenso dreimal PHLF (13,6%) beobachtet, entgegen den Erwartungen, entspricht dies einer höheren Rate als in der Hochrisiko-Gruppe. Die Raten schwerer Morbidität (N=9, 40,9%) und Mortalität (N=1, 4,5%) waren geringfügig jedoch niedriger. Der APRI+ALBI_{gewichtet} klassifizierte 28 Personen als Hochrisiko-PatientInnen. Von diesen erlitten drei ein PHLF (10,7%), 13 eine schwere Morbidität (46,4%) und drei verstarben (6,3%). In der Niedrigrisiko-Gruppe (N=35) trat PHLF ebenfalls dreimal auf (8,6%), 14 PatientInnen erlitten eine schwere Morbidität (40%) und ein/e PatientIn verstarb (2,9%). Der gewichtete Score konnte hinsichtlich schwerer Morbidität und Mortalität etwas besser zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppe trennen als der ungewichtete.

11.4. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für postoperative Outcomes

Zur näheren Beurteilung der Testgüte wurden Sensitivität, Spezifität sowie PPV und NPV in Bezug auf klinisch relevantes PHLF (Hauptzielgröße), schwere Morbidität und 30-Tages-Mortalität (Nebenzielgrößen) berechnet. Hierfür wurden die publizierten Cut-off-Werte für den APRI+ALBI ($>-2,46$) [9], den APRI+ALBI_{gewichtet} ($>-13,10$) [92] und den LiMAX ($\leq 315 \mu\text{g/kg/h}$) [10] herangezogen. Zusätzlich wurde die neu etablierte Einteilung in LiMAX-Hoch- und -Niedrigrisikogruppe analysiert. Die Sensitivität beschreibt den Anteil der tatsächlich erkrankten Hochrisiko-PatientInnen, die korrekt als solche identifiziert wurden (richtig positive Ergebnisse). Die Spezifität gibt den Anteil der tatsächlich nicht erkrankten Niedrigrisiko-PatientInnen an, die korrekt als solche klassifiziert wurden (richtig negative Ergebnisse). Der PPV beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass PatientInnen in der Hochrisiko-Kategorie tatsächlich eines der postoperativen Outcomes entwickeln. Der NPV gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit PatientInnen mit Niedrigrisiko-Testergebnis tatsächlich keines der Outcomes aufweisen.

APRI+ALBI Hochrisiko ($>-2,46$)	PHLF	Schwere Morbidität	30d-Mortalität
Sensitivität (%)	50,0	66,7	75,0
Spezifität (%)	33,3	36,1	35,6
PPV (%)	7,3	43,9	7,3
NPV (%)	86,4	59,1	95,5

Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des APRI+ALBI für postoperative Outcomes

Mit dem Cut-off $>-2,46$ wurden viele PatientInnen als Hochrisiko klassifiziert (41 von 63, 65,1%). Entsprechend zeigte der APRI+ALBI eine moderate Sensitivität (50% für PHLF, 66,7% für schwere Morbidität und 75% für die Mortalität). Die Spezifität war niedrig. Nur etwa ein Drittel (33,3%-36,1%) der nicht erkrankten PatientInnen befanden sich in der Niedrigrisiko-Kategorie. Die PPVs waren - konsistent mit der hohen Zahl an Hochrisiko-PatientInnen und der niedrigen Ereignisrate insbesondere bei PHLF und der Mortalität - sehr gering (je 7,3 % für PHLF und Mortalität; 43,9 % für schwere Morbidität). Demgegenüber fielen die NPVs moderat bis hoch aus (86,4 % für PHLF, 59,1 % für schwere Morbidität, 95,5 % für die Mortalität). Insgesamt eignet sich der APRI+ALBI in dieser Kohorte eher zum Ausschluss von HochrisikopatientInnen (hoher NPV) als zur sicheren Identifikation tatsächlich gefährdeter PatientInnen (niedriger PPV).

APRI+ALBI_{gewichtet} Hochrisiko ($>-13,10$)	PHLF	Schwere Morbidität	30d-Mortalität
Sensitivität (%)	50,0	48,1	75,0
Spezifität (%)	56,1	58,3	57,6
PPV (%)	10,7	46,4	10,7
NPV (%)	91,4	60,0	97,1

Tabelle 25: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des APRI+ALBI_{gewichtet} für postoperative Outcomes

Der gewichtete APRI+ALBI-Score klassifizierte 28 von 63 PatientInnen (44,4%) als Hochrisiko. Die Sensitivität lag bei 50% für klinisch relevantes PHLF, 48,1% für schwere postoperative Morbidität und 75% für die Mortalität. Damit wurde etwa die Hälfte der tatsächlich betroffenen PatientInnen korrekt als Hochrisiko erkannt. Die Spezifität fiel mit 56,1–58,3% moderat aus und ist etwas besser als beim ungewichteten Score. Die PPVs waren, ähnlich wie beim ungewichteten Score, niedrig (10,7 % für PHLF und Mortalität; 46,4% für schwere Morbidität). Dies spiegelt die hohe Zahl an Hochrisiko-Einstufungen und die niedrige Ereignisprävalenz wider.

Die NPVs lagen dagegen moderat bis hoch (91,4 % für PHLF, 60,0% für schwere Morbidität, 97,1% für Mortalität). Damit eignet sich der APRI+ALBI_{gewichtet}, ähnlich wie die ungewichtete Variante, in erster Linie zum Ausschluss von HochrisikopatientInnen.

LiMAX<315µg/kg/h (eingeschränkte Leberfunktion)	PHLF	Schwere Morbidität	30d-Mortalität
Sensitivität (%)	22,2	34,0	33,3
Spezifität (%)	73,8	78,6	74,4
PPV (%)	5,9	47,1	5,9
NPV (%)	92,8	68,0	95,9

Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des LiMAX-Cut-offs (315µg/kg/h) für postoperative Outcomes

Der LiMAX Cut-off von 315µg/kg/h klassifizierte 34 von 131 PatientInnen (26,0%) als Hochrisiko und wies somit niedrige Sensitivitäten auf (22,2% für PHLF, 34% für schwere Morbidität und 33,3% für die Mortalität). Somit wurde nur ein kleiner Anteil der tatsächlich betroffenen PatientInnen als Hochrisiko erkannt. Jedoch zeigt er vergleichsweise hohe Spezifitäten (73,8–78,6%) was darauf hinweist, dass der LiMAX-Cut-off in etwa drei Viertel der Fälle tatsächlich nicht erkrankte PatientInnen korrekt als Niedrigrisiko klassifizierte.

Die PPVs waren mit 5,9% für PHLF und Mortalität sowie 47,1% für schwere Morbidität, vergleichbar mit den beiden APRI+ALBI-Scores, niedrig. Die NPVs fielen - ebenso vergleichbar - hoch aus (92% für PHLF, 68,0% für schwere Morbidität und 95,9% für die Mortalität). Insgesamt eignet sich der LiMAX-Cut-off-Wert in dieser Kohorte, ebenso wie die APRI+ALBI-Scores zur Identifikation von Niedrigrisiko-PatientInnen mit geringem Risiko für die jeweiligen postoperativen Outcomes, während die Aussagekraft für eine zuverlässige Erkennung von Hochrisiko-PatientInnen begrenzt bleibt.

LiMax Hochrisiko	PHLF	Schwere Morbidität	30d Mortalität
Sensitivität (%)	33,3	16,3	20,0
Spezifität (%)	90,3	91,1	88,9
PPV (%)	21,4	50,0	7,1
NPV (%)	94,4	66,7	96,3

Tabelle 27: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der LiMax-Hoch-/Niedrigrisikogruppen für postoperative Outcomes

Es befanden sich 14 von 122 PatientInnen (11,5%) in der neu etablierten LiMax-Hochrisiko-Kategorie. Sie wies die niedrigste Sensitivität (33,3% für PHLF, 16,3% für schwere Morbidität und 20% für Mortalität) auf, weshalb nur kleiner Anteil der tatsächlich betroffenen PatientInnen als Hochrisiko erkannt wurde.

Demgegenüber zeigte der Test eine Spezifität von 88,9–91,1%, was bedeutet, dass etwa neun von zehn tatsächlich nicht betroffenen PatientInnen korrekt als Niedrigrisiko klassifiziert wurden.

Die PPVs waren insgesamt niedrig (21,4% für PHLF, 50,0% für schwere Morbidität, 7,1% für Mortalität), vergleichbar mit den anderen PPVs.

Die NPVs fielen wiederum hoch aus (94,4% für PHLF, 66,7% für schwere Morbidität, 96,3% für Mortalität), weshalb sich auch diese LiMax-Hochrisiko-Klassifikation vorwiegend zum Ausschluss von Hochrisiko-PatientInnen eignet.

Im direkten Vergleich zeigten sowohl die laborparameterbasierten Scores (APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet}) als auch der LiMax-Test eine begrenzte Sensitivität, jedoch unterschiedliche Spezifitäts- und Vorhersagewerte.

Die Sensitivität lag bei den beiden APRI+ALBI-Scores zwischen 50,0–75,0%, beim LiMax-Test ($\leq 315 \mu\text{g/kg/h}$) deutlich niedriger (22,2–34,0%) und in der LiMax-Hochrisikogruppe zwischen 16,3–33%. Damit erkannten die APRI+ALBI-Scores mehr tatsächlich betroffene PatientInnen, während die LiMax-basierten Ansätze eine höhere Spezifität aufwiesen (73,8–91,1% vs. 33,3–58,3% beim APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet}).

Die PPVs waren in allen Modellen gering, was auf die niedrige Ereignisrate in der Kohorte hinweist. Sie lagen beim APRI+ALBI zwischen 7,3–43,9%, beim APRI+ALBI_{gewichtet} zwischen 10,7%–46,4%, und beim LiMax-Cut-off-Wert $\leq 315 \mu\text{g/kg/h}$ zwischen 5,9%–47,1 %. Die LiMax-Hochrisiko-Klassifikation erreichte zwar punktuell einen höheren PPV für schwere Morbidität (50,0%), blieb insgesamt aber ebenfalls niedrig.

Die NPVs zeigten in allen Analysen eine gute Werte zum Ausschluss postoperativer Komplikationen, besonders für PHLF (86,4%–94,4%) und die Mortalität (95,5%–97,1%).

Zusammenfassend weisen sowohl die APRI+ALBI-Scores als auch der LiMax-Test eine hohe Zuverlässigkeit beim Ausschluss eines der postoperativen Outcomes auf, während ihre Eignung zur positiven Vorhersage eines tatsächlichen Komplikationsereignisses deutlich limitiert ist. Der LiMax bietet eine höhere Spezifität, die APRI+ALBI-Scores hingegen eine höhere Sensitivität.

11.1. Interferenzstatistische Analyse - LiMAX, APRI+ALBI, APRI+ALBI_{gewichtet}

Im Weiteren wurde eine interferenzstatistische Analyse durchgeführt um die Aufteilung der LiMAX/ APRI+ALBI-Werte nach verschiedenen Kategorien auf Unterschiede zu untersuchen. Es wurde unterteilt in patientInnen- und leberspezifische Charakteristika, präoperative funktionelle Diagnostik und präoperative Scores.

11.1.1. PatientInnen- und leberspezifische Charakteristika

Für LiMAX sowie APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet} wurde aufgrund der vorhandenen Normalverteilung ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, um mögliche Unterschiede in der Werteverteilung zwischen den Geschlechtern zu prüfen.

Geschlecht	Männlich (\bar{x})	Weiblich (\bar{x})	p-Wert
LiMAX ($\mu\text{g/kg/h}$)	410	410	0,997
APRI+ALBI	-1,95	-1,90	0,879
APRI+ALBI _{gewichtet}	-13,00	-12,90	0,903

Tabelle 28: Vergleich der LiMAX-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI_{gewichtet}-Werte nach Geschlecht (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben)

In der LiMAX-Gruppe (N=131) lagen Werte von 86 männlichen und 45 weiblichen PatientInnen vor. APRI+ALBI-Scores waren bei 63 PatientInnen vorhanden, davon 40 männlich und 23 weiblich. Der Levene-Test ergab für alle Parameter eine Varianzgleichheit. Alle p-Werte liegen weit über 0,05, somit zeigten sich keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede der Mittelwerte.

Zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	Teststatistik (H)	Freiheitsgrade (df)	p-Wert	Gruppenunterschiede Bonferroni-Korrektur (korrigierter p-Wert)
LiMAX	14,998	5	0,010*	CRCLM vs. benigne (p=0,03*)
APRI+ALBI	6,905	5	0,228	
APRI+ALBI _{gewichtet}	6,962	5	0,224	

Tabelle 29: Verteilung von LiMAX, APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichte} über die Tumorentitäten (zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test)
*p<0,05 nur als Trend zu werten

Mit dem Kruskal-Wallis-Test zeigte sich für den LiMAX ein Gesamtunterschied zwischen den Tumorentitäten (p=0,010; H= 14,998; df=5). In der post-hoc-Korrektur nach Dunn-Bonferroni zeigte sich ein Unterschied ausschließlich zwischen CRLM und benignen Läsionen (korrigiertes p= 0,03), welcher nur als statistischer Trend interpretiert werden kann. Durch die kleine Gruppengröße der benignen Läsionen (N=5) wird die Aussagekraft zusätzlich abgeschwächt. Für APRI+ALBI (p=0,228) und APRI+ALBI_{gewichtet} (p=0,224) ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede in der Verteilung zwischen den Tumorentitäten.

Zur Untersuchung von weiteren Gruppenunterschieden wurden zweiseitige t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt, es lag geprüft durch den Levene-Test Varianzgleichheit bei allen Parametern vor.

Neoadjuvante Chemotherapie	ja (\bar{x})	nein (\bar{x})	p-Wert
LiMAx ($\mu\text{g/kg/h}$)	379	424	0,118
APRI+ALBI	-2,05	-1,89	0,693
APRI+ALBI _{gewichtet}	-13,19	-12,85	0,792
Präoperative Leberaugmentation			
LiMAx ($\mu\text{g/kg/h}$)	470	397	0,036
APRI+ALBI	-1,94	-1,93	0,971
APRI+ALBI _{gewichtet}	-12,57	-13,04	0,703
Vorbekannte Leberzirrhose			
LiMAx ($\mu\text{g/kg/h}$)	353	426	0,022
APRI+ALBI	-1,92	-1,93	0,967
APRI+ALBI _{gewichtet}	-13,12	-12,88	0,822

Tabelle 30: Vergleich LiMAx-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI_{gewichtet}-Werte in Abhängigkeit von neoadjuvanter Chemotherapie, präoperativer Leberaugmentation und vorbekannter Zirrhose (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben)
*p<0,05 nur als Trend zu werten

Zwischen PatientInnen mit und ohne neoadjuvante Chemotherapie zeigten sich keine Unterschiede in den Mittelwerten der untersuchten Parameter. PatientInnen mit präoperativer Leberaugmentation (N=23) wiesen hingegen höhere LiMAx-Werte auf, als PatientInnen ohne Augmentation (N=108, p=0,036), was als statistischer Trend zu interpretieren ist.

Ebenso zeigten PatientInnen mit vorbestehender Leberzirrhose (N=28) im Vergleich zu nicht zirrhotischen Patientinnen (N=103) deutlich niedrigere LiMAx-Werte (p=0,022). Für APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} ergaben sich in keinem der Vergleiche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gruppen waren aufgrund der geringeren Anzahl an APRI+ALBI-Scores deutlich kleiner, es erhielten von 63 PatientInnen mit APRI+ALBI elf eine neoadjuvante Chemotherapie, 12 eine Leberaugmentation und 19 hatten eine vorbekannte Leberzirrhose.

Somit spiegelte sich eine Leberzirrhose bzw. -Augmentation ausschließlich im LiMAx-Wert wider.

11.1.2. Präoperative Scores und präoperative funktionelle Diagnostik

Zur Untersuchung der Verteilung der präoperativen Risikostratifizierungsparameter über die Child-Pugh-Stadien wurde aufgrund der Ordinalskalierung und der ungleichen Gruppengröße (Child-Grad A, N=20; Child B, N=2; Child C nicht vorhanden) ein zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	Teststatistik (U)	N	p-Wert
LiMAx	10,000	22	0,312
APRI+ALB	10,000	16	0,750
APRI+ALB _{gewichtet}	9,000	16	0,875

Tabelle 31: Vergleich der LiMAx-, APRI+ALB- und APRI+ALB_{gewichtet}-Werte über die Child-Pugh-Stadien A und B (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben)

Dabei zeigten sich keine Unterschiede in den Verteilungen des LiMAx (N=22) bzw. APRI+ALB/ APRI+ALB_{gewichtet} (N= 16) zwischen den beiden Child-Pugh-Gruppen ($p>0,05$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Risikostratifizierungsparameter in dieser Kohorte weitgehend unabhängig vom Child-Pugh-Stadium sind.

Die Analyse, ob sich die Werteverteilungen des LiMAx, APRI+ALB und APRI+ALB_{gewichtet} über die Elastografie-Kategorien (F0-F4) unterscheiden, wurde mittels Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	Teststatistik (H)	Freiheitsgrade (df)	N	p-Wert
LiMAx	8,862	6	22	0,181
APRI+ALB	5,088	4	16	0,278
APRI+ALB _{gewichtet}	5,173	4	16	0,270

Tabelle 32: Verteilung der LiMAx-, APRI+ALB- und APRI+ALB_{gewichtet}-Werte über die Elastografie-Kategorien (zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben)

Alle Tests zeigten p-Werte deutlich über 0,05, womit die Nullhypothese beibehalten wurde. Somit bestehen keine Hinweise auf Unterschiede der Werteverteilungen der getesteten Parameter über die verschiedenen Fibrosegrade der Elastografie.

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den präoperativen Scores/ Funktionstests wurden die Pearson-Korrelationen berechnet, da alle Variablen metrisch und normalverteilt waren. Die Korrelation zwischen den Varianten der beiden APRI+ALBI-Scores und der MELD-Scores wurden ausgegraut, da diese auf ähnlichen Formeln identischen Laborparametern basieren und somit erwartungsgemäß stark korrelieren.

Pearson-Korrelationen		LiMax	APRI+ALBI	APRI+ALBI _{gewichtet}	Re-MELD-Na	MELD
LiMax	Korr.	1	-0,165	-0,176	-0,072	-0,003
	p-Wert		0,196	0,168	0,411	0,977
	N	131	63	63	131	131
APRI+ALBI	Korr.	-0,165	1	0,933**	0,275	0,306
	p-Wert	0,196		<0,001	0,029*	0,015*
	N	63	63	63	63	63
APRI+ALBI gewichtet	Korr.	-0,176	0,933**	1	0,309*	0,311*
	p-Wert	0,168	<,001		0,014*	0,013*
	N	63	63	63	63	63
Re-MELD-Na	Korr.	-0,072	0,275*	0,309*	1	0,789*
	p-Wert	0,411	0,029*	0,014*		<,001
	N	131	63	63	131	131
MELD	Korr.	-0,003	0,306*	0,311*	0,789	1
	p-Wert	0,977	0,015*	0,013*	<0,001	
	N	131	63	63	131	131

Tabelle 33: Zweiseitige Pearson-Korrelationen zwischen LiMax, APRI+ALBI, APRI+ALBI_{gewichtet}, Re-MELD-Na-, MELD-Score

grün: positive Korrelation, rot: negative Korrelation, grau: Korrelationen zwischen denselben Variablen/ auf Formelvariationen basierende Variablen
p<0,05 nur als Trend zu werten

Zwischen den LiMax-Werten und den Scores zeigte sich durchgehend eine negative Korrelation, was der Logik entspricht, dass eine höhere Leberfunktionsleistung (höherer LiMax-Wert) mit niedrigeren Risiko-Scores einhergeht, alle p-Werte blieben dabei >0,05. Die Korrelation zwischen LiMax und Re-MELD-Na/ MELD war am schwächsten ausgeprägt.

Dagegen zeigten sich positive Korrelationen zwischen den beiden APRI+ALBI-Scores und den beiden MELD-Scores, was auf eine ähnliche Richtung der Risikobewertung hindeutet. Beide Scores beziehen das Serumbilirubin in ihre Berechnung mit ein, was diese Zusammenhänge methodisch erklärt.

Zur Untersuchung der Übereinstimmung zwischen den Risikostratifizierungsmethoden wurde analysiert, ob sich die LiMAx-Werte zwischen den Hoch- und Niedrigrisikogruppen des APRI+ALBI (Hochrisiko $>-2,46$) und APRI+ALBI_{gewichtet} (Hochrisiko $>-13,10$) unterscheiden und umgekehrt. Dafür wurde bei Varianzgleichheit, untersucht durch den Levene-Test, ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

APRI+ALBI	Hochrisiko (\bar{x})	Niedrigrisiko (\bar{x})	p-Wert
LiMAx ($\mu\text{g/kg/h}$)	402	494	0,025*
APRI+ALBI _{gewichtet}			
LiMAx	420	446	0,56
LiMAx			
APRI+ALBI	-1,41	-2,01	0,237
APRI+ALBI _{gewichtet}	-11,19	-13,32	0,174

Tabelle 34: Vergleich der LiMAx-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI_{gewichtet}-Werte zwischen den jeweiligen Hoch- und Niedrigrisiko-Kategorien (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben)

* $p < 0,05$ nur als Trend zu werten

Es zeigte sich ein Unterschied der LiMAx-Werte zwischen den APRI+ALBI-Risikokategorien ($N=63$, $p=0,025$), wobei PatientInnen der Niedrigrisikogruppe ($N= 22$) des APRI+ALBI höhere LiMAx-Werte aufwiesen als jene in der Hochrisikogruppe ($N=41$). Beim gewichteten APRI+ALBI bestand zwischen den 28 PatientInnen in der Hochrisiko- und den 35 PatientInnen in der Niedrigrisiko-Gruppe kein Unterschied ($N=63$, $p=0,56$).

Umgekehrt waren beide APRI+ALBI-Scores über die LiMAx-Hoch- ($N=7$) und - Niedrigrisikogruppen ($N= 51$) gleich verteilt ($p=0,237$ für APRI+ALBI; $p=0,174$ für APRI+ALBI_{gewichtet}). Diese Ergebnisse deuten auf eine partielle, jedoch inkonsistente Assoziation zwischen den beiden Methoden hin.

Zur Untersuchung ob sich die beiden APRI+ALBI-Scores zwischen den nach dem LiMAx-Algorithmus definierten Risikogruppen ($<140\mu\text{g/kg/h}$ (keine OP), $140-315\mu\text{g/kg/h}$ (VFA), $>315\mu\text{g/kg/h}$ (OP)) unterscheiden, wurde ein zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben	Teststatistik (H)	Freiheitsgrade (df)	p-Wert	Gruppenunterschiede Bonferroni-Korrektur (korrigierter p-Wert)
APRI+ALBI	9,600	2	0,008*	OP vs. VFA (p=0,024*)
APRI+ALBI _{gewichtet}	7,615	2	0,022*	Keine paarweisen Unterschiede unter dem Signifikanzniveau

Tabelle 35: Vergleich der APRI+ALBI-- und APRI+ALBI_{gewichtet}-Scores über die LiMAx-Kategorien (zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben
*p<0,05 nur als Trend zu werten

Hierbei zeigten sich Unterschiede in der Verteilung beider Scores über die LiMAx-Kategorien (p=0,008; H=9,6; df=2 für APRI+ALBI; p=0,022 H=7,615; df=2 für APRI+ALBI_{gewichtet}). Im paarweisen Vergleich mit Bonferroni-Korrektur ergab sich für den APRI+ALBI ein Unterschied zwischen der LiMAx-Kategorie >315µg/kg/h (OP) und 140-315µg/kg/h (VFA) mit einem korrigiertem p-Wert von 0,024. Für den APRI+ALBI_{gewichtet} konnten keine paarweisen Unterschiede festgestellt werden. Diese Ergebnisse weisen auf eine Assoziation zwischen beiden Risikostratifizierungsmethoden hin.

11.1.3. ROC-Analyse der postoperativen Outcomes

Zur Beurteilung der prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMax-Tests und des APRI+ALBI-Scores in ungewichteter und gewichteter Variante, wurde eine ROC-Analyse in Bezug auf die Hauptzielgröße (klinisch relevantes PHLF) und die Nebenzielgrößen (schwere Morbidität, 30-Tage-Mortalität) durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve wird als AUROC bezeichnet und dient dabei als Maß für die Diskriminierungsfähigkeit zwischen PatientInnen mit- und ohne dem jeweiligen postoperativen Outcome. Eine AUROC von 0,5 entspricht einer reinen Zufallsklassifikation, Werte nahe 1,0 zeigen eine exzellente Trennschärfe an.

11.1.3.1. Hauptzielgröße: PHLF

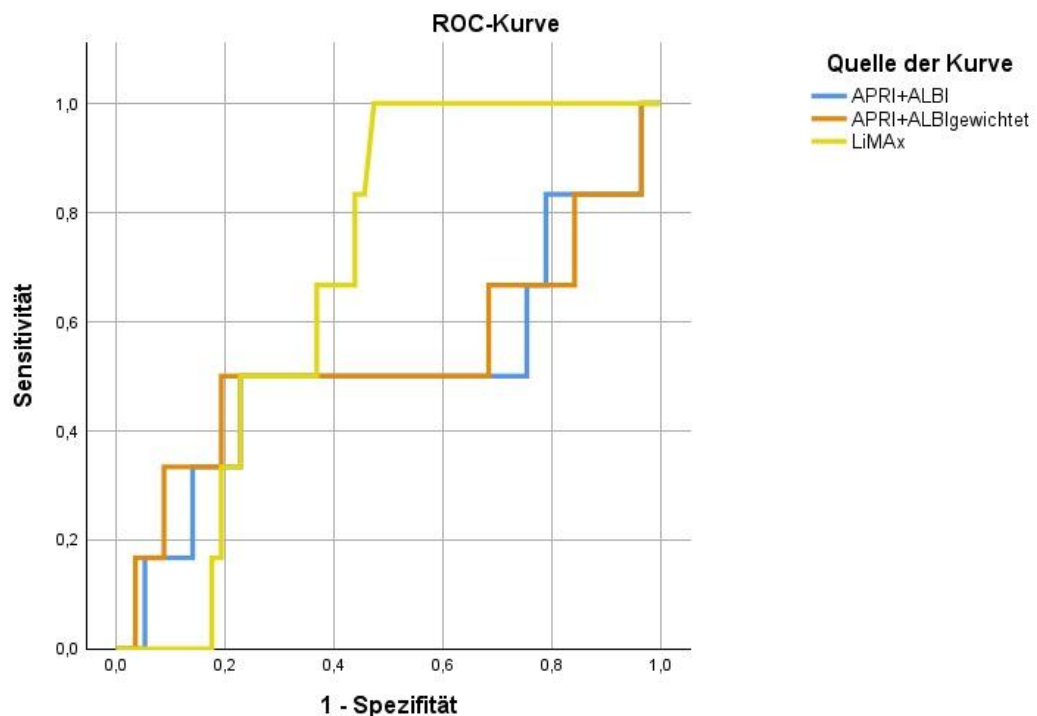


Abbildung 7: ROC-Analysen zur prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMax-Tests, APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} in Bezug auf PHLF

AUROC-Werte	
LiMax	0,689
APRI+ALBI	0,512
APRI+ALBI _{gewichtet}	0,532

Tabelle 36: AUROC-Werte zur Vorhersage von klinisch relevantem PHLF

In der ROC-Analyse zur Vorhersage von PHLF traten bei 63 PatientInnen sechs Fälle auf. Der LiMax zeigte mit einer AUROC von 0,689 eine moderate Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich des Auftretens von PHLF. Der APRI+ALBI (AUROC=0,512) und der APRI+ALBI_{gewichtet} (AUROC=0,532) wiesen dagegen keine relevante Trennschärfe auf und lagen im Bereich der Zufallsklassifikation.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen (N=6) deutlich eingeschränkt. Darüber hinaus wird explizit darauf hingewiesen, dass bei den LiMax-Werten gleiche oder sehr ähnliche Werte in beiden Gruppen (PHLF/ kein PHLF) vorkommen, was die Trennschärfe der ROC-Analyse methodisch beeinflussen und die AUROC-Werte verzerren kann.

11.1.3.2. Schwere Morbidität

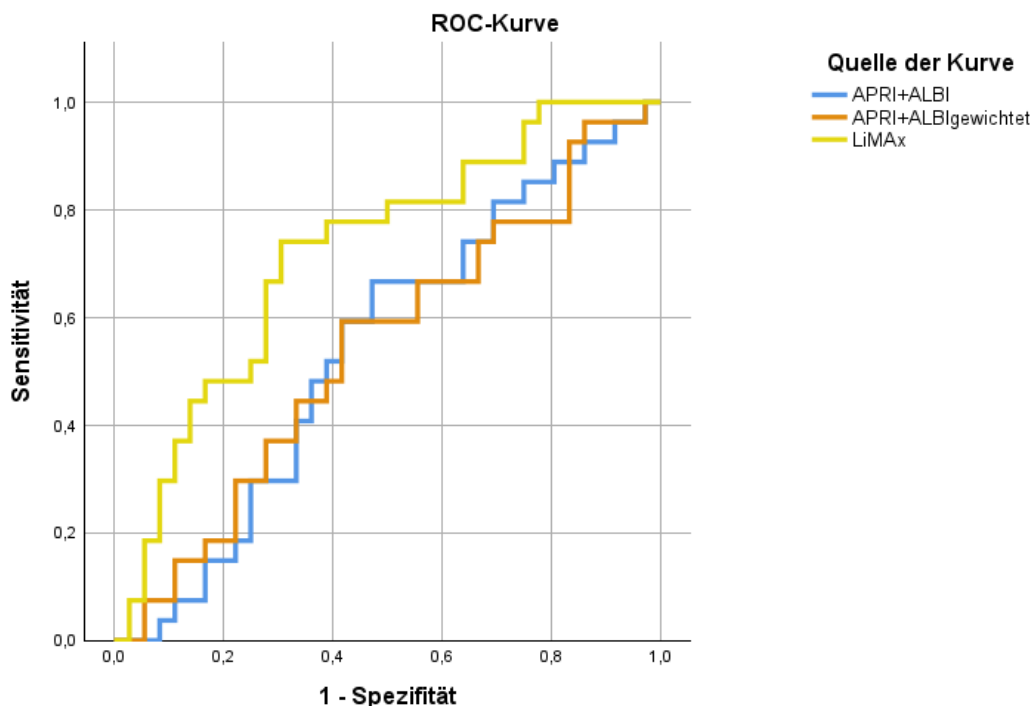


Abbildung 8: ROC-Analysen zur prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMax-Tests, APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} in Bezug auf schwere Morbidität

AUROC-Werte	
LiMax	0,720
APRI+ALBI	0,542
APRI+ALBI _{gewichtet}	0,543

Tabelle 37: AUROC-Werte zur Vorhersage schwerer postoperativer Morbidität

In der ROC-Analyse zur Vorhersage von schwerer postoperativer Morbidität traten bei 63 PatientInnen 27 Fälle auf. Der LiMax-Test zeigte mit einer AUROC von 0,720 eine gute Diskriminierungsfähigkeit hinsichtlich des Auftretens schwerer postoperativer Komplikationen. Der APRI+ALBI (AUROC=0,542) sowie der APRI+ALBI_{gewichtet} (AUROC=0,543) zeigten keine nennenswerte Diskriminierungsfähigkeit und lagen im Bereich der Zufallsklassifikation.

11.1.3.3. Mortalität

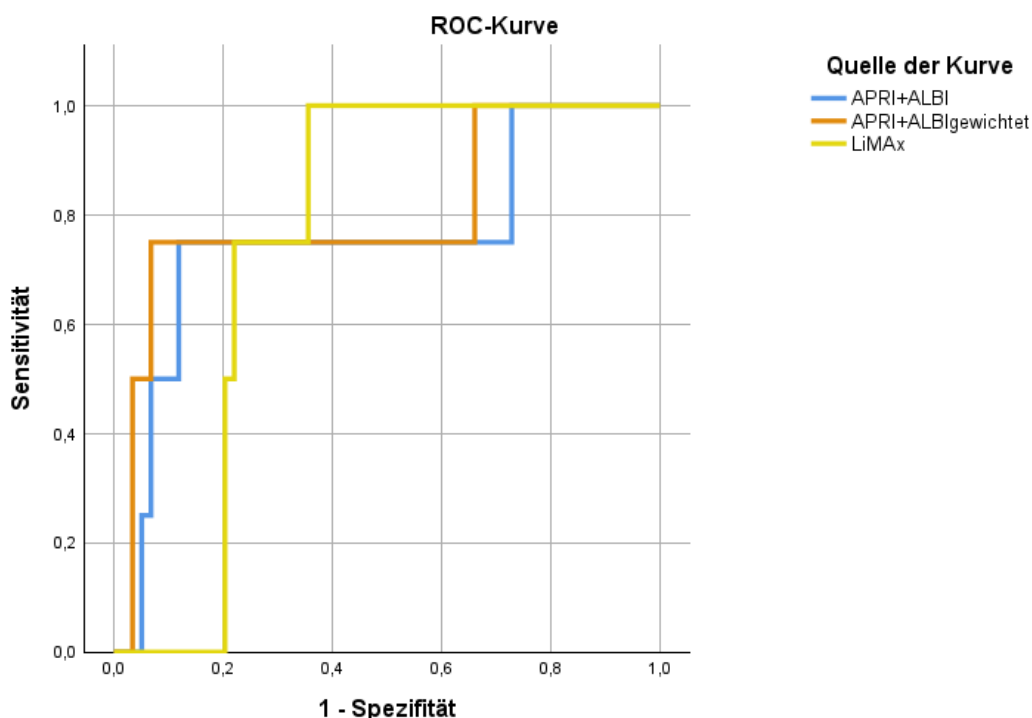


Abbildung 9: ROC-Analysen zur prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMAX-Tests, APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} in Bezug auf die postoperative 30-Tages-Mortalität

AUROC-Werte	
LiMAX	0,754
APRI+ALBI	0,758
APRI+ALBI _{gewichtet}	0,801

Tabelle 38: AUROC-Werte zur Vorhersage von postoperativer 30-Tages-Mortalität

In der ROC-Analyse zur Vorhersage der postoperativen 30-Tages-Mortalität traten vier Todesfälle auf. Es zeigte sich für alle untersuchten Parameter eine gute Diskriminierungsfähigkeit. Der LiMAX erreichte eine AUROC von 0,754, was einer guten Trennschärfe zwischen überlebenden- und verstorbenen PatientInnen entspricht. Auch der APRI+ALBI zeigte mit einer AUROC von 0,758 eine gute Trennschärfe. Die höchste Diskriminierungsleistung wies der APRI+ALBI_{gewichtet} auf mit einer AUROC von 0,801. Die Interpretation dieser Befunde ist vorsichtig vorzunehmen. Da die Zahl der Mortalitätsereignisse (N=4) in der untersuchten Population sehr gering war, was die Stabilität der AUROC-Schätzungen und die Übertragbarkeit einschränkt.

12. Diskussion

Trotz erheblicher technologischer Fortschritte in der Leberchirurgie und im perioperativen Management stellt PHLF eine der gefürchtetsten Komplikationen nach Leberresektionen dar, da bisher keine kausale Therapie existiert und es mit langer Hospitalisierung, hoher Morbidität und Mortalität einhergeht [3, 4]. Pathophysiologisch entsteht PHLF bei unzureichender Qualität und Quantität des Restleberparenchyms und wird durch patientInnen-, leber- und operationsassoziierte Risikofaktoren begünstigt [1, 18, 21]. Daher muss eine valide präoperative Risikostratifizierung vorgenommen werden, um gegebenenfalls die Therapiestrategie zu adaptieren. Beispielsweise kann eine neoadjuvante Chemotherapie, eine präoperative Leberaugmentation oder eine Reduktion des Resektionsausmaßes vorgenommen werden. Es kann auch ein nicht-chirurgischer Therapieansatz verfolgt werden [7].

Die berichtete PHLF-Inzidenz variiert je nach Resektionsausmaß, Studienkollektiv und Definition zwischen 9% und 30%. Am weitesten verbreitet ist die ISGLS-Definition. Sie bietet eine Schweregradeinteilung und orientiert sich an laborchemischen Parametern sowie klinischen Faktoren. Die ISGLS-Definition wird aufgrund der geringen klinischen Relevanz von Grad A, der fehlenden Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Versagen und des späten Diagnosezeitpunkts (ab POD5) kritisiert [1, 5]. Bis bessere Alternativen vorliegen, sollte die ISGLS-Definition zur Vergleichbarkeit weiterhin verwendet werden, jedoch besteht ein expliziter Bedarf an prädiktiven Markern oder Modellen, die postoperative Entscheidungen innerhalb der ersten 48h stützen, da am oder nach POD5 bereits ein eingeschränkter Handlungsspielraum besteht [1].

Als einfachste verfügbare Möglichkeit zur Risikoabschätzung steht die Lebervolumetrie mit der Berechnung des FLR und die 20/ 30/ 40%-Regel zur Verfügung [5, 63]. Bei vollständig unauffälligen Befunden in Anamnese und Labor können Minor-Resektionen bis zu zwei Segmenten auch ohne Volumetrie erfolgen. Wenn die Funktionskapazität der Restleber im Vordergrund steht, bildet die FLR-Volumetrie das Fundament, welches je nach lokaler Expertise mit einem dynamischen Funktionstest wie der ICG-Clearance oder dem LiMax-Test kombiniert werden kann [5].

12.1. Vergleich der Kohorte

In der Studienkohorte lag die PHLF-Inzidenz bei 5,3 % (50–50-Kriterien), 3,8 % (Peak-Bilirubin-Kriterium) und 13,8 % (ISGLS-Kriterien); klinisch relevantes PHLF (ISGLS Grad B+C) trat in 6,9 % der Fälle auf. Diese Inzidenzen sind vergleichbar mit einer bizenrischen Studie aus Schweden bei PatientInnen nach Major-Hepatektomien [3]. Dagegen fanden am Ordensklinikum Linz, als viszeralonkologisches Zentrum, 45% Major-Hepatektomien, 20,6% Minor-Hepatektomien und 34,4% atypische Resektionen statt.

12.2. Vergleich der Risikostratifizierungsmethoden

Der LiMAx-Test

Es wurde der LiMAx-Test (globale CYP450 1A2-abhängige Leberfunktionskapazität) mit dem APRI+ALBI-Score verglichen. Der APRI+ALBI war aufgrund fehlender Albuminwerte jedoch nur bei 63 Patientinnen berechenbar, was eine starke Limitation dieser Studie darstellt.

Der LiMAx-Algorithmus empfiehlt den Funktionstest bei Resektionen von mehr als zwei Segmenten oder Verdacht auf vorliegende Leberschädigung. Bei einer normalen Leberfunktionskapazität ($>315\mu\text{g/kg/h}$) mit einer Resektion von mehr als vier Segmenten und bei mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion ($140\text{--}315\mu\text{g/kg/h}$) wird eine ergänzende VFA empfohlen. Aus der VFA und dem LiMAx-Wert kann dann die FLRF berechnet und eine Algorithmus-basierte Risikostratifizierung vorgenommen werden. Bei einer FLRF $<80\mu\text{g/kg/h}$ wird eine postoperative Mortalität von 33,8% erwartet. Eine solche Resektion wurde nicht in der Kohorte durchgeführt. Bei einer FLRF $>100\mu\text{g/kg/h}$ ist lediglich mit einer postoperativen Mortalität von 1% zu rechnen. Mit einer Mortalitätsrate von 18,8% wurde diese weit übertroffen. Eine FLRF von $>150\mu\text{g/kg/h}$ wird als sichere Resektion eingestuft und ging in der Kohorte mit einer PHLF-Rate von 8,3%, für schwere Morbidität von 33,3% und einer Mortalitätsrate von 2,8% einher. Der Algorithmus stuft Resektionen von ≤ 4 Segmenten bei einem LiMAx-Wert von $>315\mu\text{g/kg/h}$ ebenfalls als sicher ein. Dies bestätigte sich. In dieser Gruppe traten keine Fälle von PHLF oder Mortalität bei einer Komplikationsrate von 23,3% auf.

In einer neu etablierten Einteilung in eine LiMAx-Hoch- und -Niedrigrisikogruppe zeigten sich in der Hochrisikogruppe höhere Inzidenzen für die postoperativen Outcomes (PHLF-Rate 21,4% vs. 5,6%, Morbidität 50,0% vs. 33,3%, Mortalität 7,1% vs. 3,7%). Die Interpretation dieser Ergebnisse sollte vorsichtig erfolgen, da die Fallzahl vor allem in der Hochrisiko-Gruppe klein ist.

Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus

Die Analyse der Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus ergab, dass von 94 durchgeführten VFAs nur 42 (44,7%) mit Algorithmus-basierter Indikation erfolgten. 12 PatientInnen erhielten trotz Indikation keine VFA. Diese „Überdiagnostik“ von VFAs spricht weniger gegen die „Ökonomie“ des LiMAx-Algorithmus, sondern eher für eine uneinheitliche Umsetzung der präoperativen Risikostratifizierung. Es sollte überdacht werden, ob der LiMAx die Indikation zur Volumetrie stellt oder umgekehrt.

Die Analyse der geplanten vs. durchgeführten Operationen zeigte, dass bei einer Person mit LiMAx $<140\mu\text{g/kg/h}$ trotz Kontraindikation eine limitierte Resektion mit unauffälligem postoperativem Verlauf durchgeführt wurde. Keine/r der PatientInnen mit FLRF $<80\mu\text{g/kg/h}$ erhielt die in der VFA geplante Operation. Ein/e PatientIn mit FLRF $80\text{--}100\mu\text{g/kg/h}$ wurde einer Hemihepatektomie rechts mit ebenfalls unauffälligem postoperativem Verlauf unterzogen. Ab einer FLRF $>100\mu\text{g/kg/h}$ ist ein Sprung in den nach Planung durchgeführten Operationen auf 66,7% (FLRF 100-150) und 62,1% (FLRF >150) zu verzeichnen, was auf Basis der niedrigen

postoperativen Mortalität von etwa 1% dem Algorithmus entspricht und ein Handeln im Sinne der PatientInnensicherheit darstellt.

Der APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet}

In der APRI+ALBI-Niedrigrisiko-Gruppe war die PHLF-Rate (13,6%) entgegen der Erwartungen höher als in der Hochrisiko-Gruppe (7,3%). Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten unterschieden sich nur moderat. In der Studie von Pereyra et al. (2019) trat PHLF ISGLS Grad B/ C ausschließlich in der Hochrisiko-Gruppe auf [9]. Der APRI+ALBI_{gewichtet} zeigte in der Hochrisikogruppe dagegen durchgehend höhere Ereignisraten.

Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für postoperative Outcomes

Alle Risikostratifizierungsparameter zeigten eine begrenzte Sensitivität zur Erkennung von tatsächlich Erkrankten als Hochrisiko-PatientInnen. Der ungewichtete und gewichtete APRI+ALBI war dabei etwas sensitiver. Der LiMax-Test kategorisierte mehr PatientInnen richtig als Niedrigrisiko, bei denen tatsächlich keines der Outcomes auftrat. Die PPVs waren in allen Modellen gering, was auch auf die niedrige Ereignisrate in der Kohorte hinweist. Die NPVs zeigten in allen Analysen eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass bei Niedrigrisiko-PatientInnen tatsächlich kein PHLF, schwere Morbidität oder Mortalität auftritt.

In der ROC-Analyse für PHLF schnitt der LiMax besser ab (AUROC 0,689) als der APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet} (AUROC 0,512 und 0,532). In Bezug auf schwere postoperative Morbidität zeigten sich ähnliche Ergebnisse (AUROC LiMax 0,720 vs. APRI+ALBI 0,542 vs. APRI+ALBI_{gewichtet} 0,543). In der Vorhersage der Mortalität waren der LiMax und der APRI+ALBI vergleichbar präzise (AUROC LiMax 0,754 vs. APRI+ALBI 0,758) und dem APRI+ALBI (AUROC 0,801) unterlegen.

Im Gegensatz dazu zeigte der APRI+ALBI verglichen mit dem LiMax in der Studie von Santol et al. (2024) eine deutlich höhere Sensitivität für PHLF (ISGLS Grad B+C – Sensitivität LiMax 5% vs. APRI+ALBI 87%) und die 90-Tages-Mortalität (Sensitivität LiMax 0% vs. APRI+ALBI 93%). Dagegen zeigte der LiMax für beide Outcomes eine höhere Spezifität (LiMax 86% vs. 57%).

In der ROC für PHLF war bei Santol et al. (2024) der APRI+ALBI mit einer AUROC von 0,766 dem LiMax (AUROC 0,568) und einer AUROC für die Mortalität (APRI+ALBI 0,750 vs. LiMax 0,555) überlegen [10]. Diese gravierenden Abweichungen zur Studie am Ordensklinikum Linz sind angesichts von Unterschieden im PatientInnenkollektiv (Tumorentitäten, Resektionsausmaß) dem Setting sowie der niedrigen Fallzahl plausibel.

Konsistent mit Vorarbeiten zeigte sich bei Leberzirrhose ein Trend zu niedrigeren LiMax-Werten, konträr zu den Ergebnissen von Rühlmann et al. (2024) zeigte sich auch ein Trend zu höheren Werten nach PVE [80, 81, 85]. Entsprechende Trends konnten bei den APRI+ALBI-Scores nicht identifiziert werden. Es konnte kein verlässlicher Zusammenhang zwischen der LiMax- und APRI+ALBI-Werteverteilung zwischen den Elastografie-Einteilungen und einer neoadjuvanten

Chemotherapie festgestellt werden. Jedoch wurde die Erholungszeit zwischen Chemotherapie und Operation, das Agens und die Anzahl an verabreichten Zyklen nicht dokumentiert. Diese Faktoren beeinflussen die Auswirkung auf die Leber und Entwicklung einer CALI entscheidend und die Parameter bilden die Leberregeneration durchaus dynamisch ab [9, 38, 82, 94]. Da jedoch die APRI+ALBI-Werte bei PatientInnen mit- und ohne neoadjuvanter Chemotherapie gleich verteilt waren und dennoch 65,1% der Kohorte (N=63) in die Hochrisiko-Gruppe fielen deutet das eher auf eine niedrige Sensitivität des APRI+ALBI für chemotherapeutisch vorbehandelte PatientInnen hin.

Zusammenhänge zwischen dem LiMax, dem APRI+ALBI/ APRI+ALBI_{gewichtet} und ihren Hoch- und Niedrigrisiko-Gruppen sind uneinheitlich vorhanden. So besteht nur zwischen den APRI+ALBI-Werten und der LiMax-Hoch- und Niedrigrisiko-Gruppe ein Unterschied und beide APRI+ALBI-Scores zeigen eine unterschiedliche Werteverteilung über die LiMax-Kategorien (<140µg/kg/h, 140-315µg/kg/h, >315µg/kg/h). Zusammenhänge der untersuchten Parameter mit dem Child-Pugh-Score, dem MELD-Score und dem Re-MELD-Na-Score sind ebenso uneinheitlich. Es bestehen keine Werteverteilungsunterschiede zwischen den Child-Pugh-Stadien, der APRI+ALBI und APRI+ALBI_{gewichtet} korrelieren mit dem Re-MELD-Na- und dem MELD-Score, wobei erwähnt werden muss, dass beide Scores Bilirubin mit einbeziehen, was die Korrelation methodisch erklären könnte. Die E-AHPBA–ESSO–ESSR-Konsensusleitlinie (2023) erwähnt explizit, dass der Child-Pugh-Score sowie der MELD-Score, primär zum Management von PatientInnen mit Leberzirrhose entwickelt wurden, bei PatientInnen mit Fibrose, Steatose und nicht-zirrhotoser Leber von begrenztem Nutzen sind und ein PHLF nach elektiven Leberresektionen nicht zuverlässig voraussagen [5].

12.3. LiMax – methodische Limitationen

Ein zentrales methodisches Problem des LiMax ist die Annahme einer homogenen intrahepatischen Funktionsverteilung. Bei Cholestase oder Pfortaderthrombose ist jedoch von Inhomogenitäten auszugehen. In solchen Fällen könnten bildgebungsbasierte Verfahren mit regionalem Funktionsmapping (Gd-EOB-DTPA-verstärktes MRT, hepatobiliäre Szintigraphie) eine präzisere Funktionsdiagnostik bieten. Der CYP1A2-abhängige Stoffwechselpfad ist gut untersucht, jedoch liegen bislang wenige Informationen zu genetischen Polymorphismen vor [85]. Zudem variiert die CYP1A2-Aktivität je nach Tumorentität. Besonders relevant ist die erhaltene Enzymrestaktivität bei hepatozellulären Adenomen, die zu einer Überschätzung der FLRF führen kann [103]. Exogene Einflüsse wirken zusätzlich als Störfaktoren: Tabakrauch induziert die CYP1A2 Aktivität und kann LiMax-Werte falsch hoch erscheinen lassen [85]. In Österreich rauchen 20,6% der Bevölkerung täglich, 9,1% sind einer passiven Rauchbelastung von mindestens einer Stunde täglich ausgesetzt. Dies unterstreicht die Relevanz dieses Störfaktors [104]. Entsprechend sind PatientInnen-Compliance und eine Tabakkarenz von 24 Stunden vor Testdurchführung

essenziell [103]. Auch Arzneimittel sowie Nahrungsmittel können die CYP-Aktivität modulieren und damit das Ergebnis verfälschen [105]. Zuletzt ist die Evidenzbasis des LiMAx stark auf den deutschsprachigen Raum fokussiert. Seine Verfügbarkeit ist vor allem in ressourcenlimitierten Settings begrenzt und es besteht ein Mangel an randomisiert-kontrollierten Studien und Metaanalysen zum LiMAx [5].

12.4. APRI+ALBI – Einordnung und evidenzbasierte Implikationen

In der Literatur finden sich heterogene Anwendungen des kombinierten APRI-/ALBI-Ansatzes (einfache Summe, nach Odds Ratios gewichtete Summe, kategoriale Klassifikation), was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse stark einschränkt. Hier besteht ein klarer Bedarf an methodenvergleichenden Studien, die die Leistungsfähigkeit der jeweiligen Varianten evaluieren und standardisierte Cut-off-/Gewichtungsstrategien definieren.

Santol et al. (2024) berichten, dass APRI+ALBI in ihrem Kollektiv den LiMAx übertraf, damit begründet wird, dass der APRI+ALBI eine breitere Abbildung der Leberfunktion und zugrunde liegender Pathologien leistet als ein einzig auf CYP1A2-basierter Test [10]. Es sollte geprüft werden, ob der APRI+ALBI die Erholung des Leberparenchyms nach Chemotherapie valide monitorisieren kann und ob sich der Score, analog zum LiMAx, postoperativ zur Frühidentifikation von PHLF-Risiken eignet [10, 78]. Als alleinige Risikostratifizierung wird sich der APRI+ALBI voraussichtlich nicht durchsetzen; vielmehr spricht die Evidenz für die Integration in multivariate Vorhersagemodelle. In einem entsprechenden Modell (APRI+ALBI, Alter, Geschlecht, Tumorätiologie, Resektionsausmaß) wurde klinisch relevantes PHLF mit einer AUROC von 0,77 prognostiziert und war damit vergleichbar zu einem Modell, das die ICG-Clearance einbezieht, ohne den zusätzlichen diagnostischen Aufwand einer dynamischen Funktionsmessung [8]. Zugleich zeigt ein systematischer Review, dass die leistungsfähigsten PHLF-Modelle konsistent das FLR und Marker portaler Hypertension integrieren [70]. Ein APRI+ALBI-basiertes Vorhersagemodell könnte daher insbesondere durch die explizite Einbindung dieser Parameter weiter an Aussagekraft gewinnen.

Trotz der unbestrittenen Bedeutung präoperativer Leberfunktionstests für die Risikostratifizierung lässt sich das PHLF-Risiko nicht allein aus präoperativen Parametern ableiten. Intraoperative Faktoren – insbesondere Blutverlust, die warme Ischämiezeit sowie die Notwendigkeit von Inflow-Manövern beeinflussen die postoperative Leberfunktion maßgeblich. Ein präoperativer LiMAx-Wert oder APRI+ALBI-Score kann solche unerwünschten intraoperativen Ereignisse weder antizipieren noch abbilden. Präoperative Leberfunktion und FLRF sind daher essenzielle, aber nicht hinreichende Determinanten. Eine realistische PHLF-Einschätzung erfordert die Verknüpfung präoperativer Daten mit intraoperativen Prozessgrößen und dem tatsächlichen Resektionsverlauf.

12.5. Limitationen

Die Aussagekraft dieser Arbeit wird bereits durch das explorative, retrospektive, monozentrische Design und die PatientInnenselektion begrenzt. Die Auswahl nach vorliegendem LiMAx-Test und tatsächlich durchgeführter Operation schließt jene PatientInnen aus, die aufgrund eines ungünstigen LiMAx-Ergebnisses nicht operiert wurden. Dies führt zu einem Selektionsbias und kann die prädiktive Aussagekraft überschätzen. Eine a priori Stichprobenkalkulation erfolgte nicht, sodass inferenzstatistische Resultate mit Vorsicht zu interpretieren sind, p-Werte $<0,05$ sind als Trend und nicht als belastbare Signifikanz zu verstehen.

Der Vergleich des LiMAx-Tests mit dem APRI+ALBI war nur eingeschränkt möglich, da präoperative Albuminwerte lediglich bei 63/131 PatientInnen vorlagen. Dadurch ist die Validität der entsprechenden Teilanalysen, verstärkt durch die geringen Fallzahlen der Haupt- und Nebenzielgrößen, limitiert. Hinzu kommt, dass für den gewichteten APRI+ALBI-Score eine Gewichtung aus einer Kohorte mit Hepatitis B-assoziierten HCC-PatientInnen übernommen wurde, die nicht der vorliegenden Studienpopulation entspricht.

Hinsichtlich des Operationsumfangs wurden zusätzliche Eingriffe (z.B. Hemikolektomien, Pankreaskopfresektionen) neben der Hepatektomie nicht systematisch in der Auswertung berücksichtigt. Einzelne Eingriffe waren somit ausgedehnter als eine isolierte Leberresektion, was die Komplikations- und Mortalitätsraten beeinflussen kann. Tatsächlich trat nur ein PHLF-assoziiertes Todesfall auf; die niedrige Ereignisrate limitiert jedoch die statistische Präzision sämtlicher Risikoschätzungen.

Potenzielle Störfaktoren des LiMAx wurden nicht erfasst: Raucherstatus sowie die Einnahme CYP-modulierender Substanzen wurden nicht dokumentiert. Dies kann das Testergebnis beeinflussen und die Interpretation der Funktionsmessung erschweren.

Zur postoperativen Morbidität wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet. Für eine differenziertere Quantifizierung der Komplikationslast wäre der CCI vorzuziehen. Die Clavien-Dindo-Klassifikation bleibt jedoch in der Literatur am weitesten verbreitet und ermöglicht Vergleichbarkeit. Nicht erhoben wurden wesentliche intraoperative Determinanten wie Operationszugang (laparoskopisch vs. offen), Pringle-Manöver und intraoperativer Blutverlust. Das Fehlen dieser Variablen erschwert die differenzierte Analyse unabhängiger Risikofaktoren für PHLF in dieser Kohorte.

Schließlich waren die Fallzahlen für die untersuchten Zielgrößen (PHLF, schwere Morbidität, Mortalität) zu gering, um robuste ROC-Analysen zu ermöglichen. Die resultierenden AUROC-Schätzungen sind daher als explorativ zu werten und bedürfen der Bestätigung in größeren, idealerweise prospektiven, multizentrischen Kollektiven mit standardisiertem prä- und intraoperativem Datenset.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktionelle Einteilung der Leber in Couinaud-Segmente	12
Abbildung 2: Veranschaulichung der Terminologie von Leberresektionen.....	14
Abbildung 3: Prinzip des LiMAx-Tests	33
Abbildung 4: Zu erwartender postoperativer LiMAx Wert (FLRF) anhand VFA.....	34
Abbildung 5: Der LiMAx-Algorithmus zur präoperativen Evaluierung der Leberfunktion vor Hepatektomie	36
Abbildung 6: Einschlussprozess des PatientInnenkollektivs.....	44
Abbildung 7: ROC-Analysen zur prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMAx-Tests, APRI+ALBI und APRI+ALBI _{gewichtet} in Bezug auf PHLF	75
Abbildung 8: ROC-Analysen zur prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMAx-Tests, APRI+ALBI und APRI+ALBI _{gewichtet} in Bezug auf schwere Morbidität	76
Abbildung 9: ROC-Analysen zur prädiktiven Leistungsfähigkeit des LiMAx-Tests, APRI+ALBI und APRI+ALBI _{gewichtet} in Bezug auf die postoperative 30-Tages-Mortalität	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Terminologie von Leberresektionen	14
Tabelle 2: ISGLS-Kriterien zur Einteilung von PHLF.....	16
Tabelle 3: Clavien-Dindo Klassifikation.....	19
Tabelle 4: Wichtige klinische Überlegungen zur Indikationsstellung einer präoperativen Leberfunktionsdiagnostik	30
Tabelle 5: Übersichtstabelle präoperativer Leberfunktionstests	32
Tabelle 6: PatientInnencharakteristika	49
Tabelle 7: Leberspezifische Charakteristika	50
Tabelle 8: Präoperative funktionelle Diagnostik	51
Tabelle 9: Perioperative Laborparameter	52
Tabelle 10: Präoperative Scores	53
Tabelle 11: Operatives Vorgehen.....	54
Tabelle 12: Postoperative Outcomes.....	56
Tabelle 13: Durchgeführte VFAs nach LiMAx-Kategorie.....	57
Tabelle 14: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – VFA-Indikationen	58
Tabelle 15: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF- Kategorie <80µg/kg/h.....	58
Tabelle 16: Adhärenz an den LiMAx-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF- Kategorie 80-100µg/kg/h.....	59

Tabelle 17: Adhärenz an den LiMax-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF-Kategorie 100-150µg/kg/h.....	59
Tabelle 18: Adhärenz an den LiMax-Algorithmus – geplante vs. durchgeführte OPs nach FLRF-Kategorie 100-150µg/kg/h.....	60
Tabelle 19: Postoperative Outcomes bei valider Risikostratifizierung nach LiMax-Algorithmus.....	61
Tabelle 20: Postoperative Outcomes bei Nicht-Adhärenz/ nicht möglicher Risikostratifizierung nach LiMax-Algorithmus	62
Tabelle 21: Postoperative Outcomes nach LiMax-Cut-off (315µg/kg/h).....	63
Tabelle 22: Postoperative Outcomes nach LiMax-Hoch-/Niedrigrisikogruppe	64
Tabelle 23: Postoperative Outcomes nach APRI+ALBI-Hoch-/Niedrigrisikogruppe	65
Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des APRI+ALBI für postoperative Outcomes.....	66
Tabelle 25: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des APRI+ALBI _{gewichtet} für postoperative Outcomes	67
Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des LiMax-Cut-offs (315µg/kg/h) für postoperative Outcomes	67
Tabelle 27: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der LiMax-Hoch-/Niedrigrisikogruppen für postoperative Outcomes	68
Tabelle 28: Vergleich der LiMax-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI _{gewichtet} -Werte nach Geschlecht (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben)	69
Tabelle 29: Verteilung von LiMax, APRI+ALBI und APRI+ALBI _{gewichtet} über die Tumorentitäten (zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test)	69
Tabelle 30: Vergleich LiMax-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI _{gewichtet} -Werte in Abhängigkeit von neoadjuvanter Chemotherapie, präoperativer Leberaugmentation und vorbekannter Zirrhose (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben)	70
Tabelle 31: Vergleich der LiMax-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI _{gewichtet} -Werte über die Child-Pugh-Stadien A und B (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben).....	71
Tabelle 32: Verteilung der LiMax-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI _{gewichtet} -Werte über die Elastografie-Kategorien (zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben)	71
Tabelle 33: Zweiseitige Pearson-Korrelationen zwischen LiMax, APRI+ALBI, APRI+ALBI _{gewichtet} , Re-MELD-Na-, MELD-Score	72
Tabelle 34: Vergleich der LiMax-, APRI+ALBI- und APRI+ALBI _{gewichtet} -Werte zwischen den jeweiligen Hoch- und Niedrigrisiko-Kategorien (zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben)	73
Tabelle 35: Vergleich der APRI+ALBI- und APRI+ALBI _{gewichtet} -Scores über die LiMax-Kategorien (zweiseitiger Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben).....	74
Tabelle 36: AUROC-Werte zur Vorhersage von klinisch relevantem PHLF	75
Tabelle 37: AUROC-Werte zur Vorhersage schwerer postoperativer Morbidität.....	76

Tabelle 38: AUROC-Werte zur Vorhersage von postoperativer 30-Tages-Mortalität77

Literaturverzeichnis

- 1 Sparrelid E, Olthof PB, Dasari BVM et al. Current evidence on posthepatectomy liver failure: comprehensive review. BJS Open; DOI: 10.1093/bjsopen/zrac142
- 2 Monika Hackl, Petra Ihle. Krebserkrankungen in Österreich 2024. In:
- 3 Baumgartner R, Gilg S, Björnsson B et al. Impact of post-hepatectomy liver failure on morbidity and short- and long-term survival after major hepatectomy. BJS Open; DOI: 10.1093/bjsopen/zrac097
- 4 Gilg S, Sandström P, Rizell M et al. The impact of post-hepatectomy liver failure on mortality: a population-based study. Scandinavian Journal of Gastroenterology; DOI: 10.1080/00365521.2018.1501604
- 5 Primavesi F, Maglione M, Cipriani F et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. The British Journal of Surgery; DOI: 10.1093/bjs/znad233
- 6 Gilg S, Sparrelid E, Isaksson B et al. Mortality-related risk factors and long-term survival after 4460 liver resections in Sweden-a population-based study. Langenbeck's Archives of Surgery; DOI: 10.1007/s00423-016-1512-2
- 7 Stockmann M, Lock JF, Malinowski M et al. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association; DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x
- 8 Santol J, Kim S, Gregory LA et al. An APRI+ALBI-Based Multivariable Model as a Preoperative Predictor for Posthepatectomy Liver Failure. Annals of Surgery; DOI: 10.1097/SLA.00000000000006127
- 9 Pereyra D, Rumpf B, Ammann M et al. The Combination of APRI and ALBI Facilitates Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Liver Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy. Annals of surgical oncology; DOI: 10.1245/s10434-018-07125-6
- 10 Santol J, Ammann M, Reese T et al. Comparison of the LiMAx test vs. the APRI+ALBI score for clinical utility in preoperative risk assessment in patients undergoing liver surgery - A European multicenter study. European Journal of Surgical Oncology; DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108048
- 11 Garancini M, Fogliati A, Scotti MA et al. Non-anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma: the SegSubTe classification to overcome the problem of heterogeneity. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International; DOI: 10.1016/j.hbpd.2023.02.002
- 12 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas der Anatomie - Innere Organe. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2022
- 13 Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA et al. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: Updates of the Brisbane 2000 system. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences; DOI: 10.1002/jhbp.1091
- 14 Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. HPB; DOI: 10.1016/s1365-182x(17)30755-4
- 15 Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery; DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001
- 16 Balzan S, Belghiti J, Farges O et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Annals of Surgery; DOI: 10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e

- 17 Mullen JT, Ribero D, Reddy SK et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*; DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.032
- 18 Merath K, Tiwari A, Court C et al. Postoperative Liver Failure: Definitions, Risk factors, Prediction Models and Prevention Strategies. *J Gastrointest Surg*; DOI: 10.1007/s11605-023-05834-2
- 19 Sultana A, Brooke-Smith M, Ullah S et al. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of post hepatectomy liver failure after liver resection: an international multicentre study. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2017.11.007
- 20 Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b674df
- 21 Ray S, Mehta NN, Golhar A et al. Post hepatectomy liver failure - A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond)*; DOI: 10.1016/j.amsu.2018.08.012
- 22 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- 23 Slankamenac K, Graf R, Barkun J et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/SLA.0b013e318296c732
- 24 Calthorpe L, Rashidian N, Cacciaguerra AB et al. Using the Comprehensive Complication Index to Rethink the ISGLS Criteria for Post-hepatectomy Liver Failure in an International Cohort of Major Hepatectomies. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/SLA.0000000000005338
- 25 Skrzypczyk C, Truant S, Duhamel A et al. Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/SLA.0000000000000944
- 26 Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M et al. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-011-1829-6
- 27 Dedinská I, Laca L, Miklušica J et al. Complications of liver resection in geriatric patients. *Annals of Hepatology*; DOI: 10.5604/16652681.1226934
- 28 Elfink AKE, Kok NFM, Dulk M den et al. Short-term postoperative outcomes after liver resection in the elderly patient: a nationwide population-based study. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2021.03.002
- 29 Lunca S, Morarasu S, Rouet K et al. Frailty Increases Morbidity and Mortality in Patients Undergoing Oncological Liver Resections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-024-15571-8
- 30 La Cruz Ku G de, Aizpuru M, Hackl H et al. Hepatocellular carcinoma as predominant cancer subgroup accounting for sex differences in post-hepatectomy liver failure, morbidity and mortality. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2022.02.009
- 31 Li Q, Wang Y, Ma T et al. Clinical outcomes of patients with and without diabetes mellitus after hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0171129
- 32 Liu F, Zou Y, Chen Q et al. Impact of Obesity on the Surgical Outcomes After Laparoscopic Liver Resection for Liver Tumors: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*; DOI: 10.1080/01635581.2025.2486153
- 33 Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*; DOI: 10.1136/gut.2004.046524
- 34 Fan ST, Lo CM, Lai EC et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJM199412083312303

- 35 Kaibori M, Inoue T, Sakakura Y et al. Impairment of activation of hepatocyte growth factor precursor into its mature form in rats with liver cirrhosis. *The Journal of surgical research*; DOI: 10.1006/jsre.2002.6438
- 36 Riaz K, Azhari H, Charette JH et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- 37 Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Feiler S et al. Is metabolic syndrome a risk factor in hepatectomy? A meta-analysis with subgroup analysis for histologically confirmed hepatic manifestations. *BMC Medicine*; DOI: 10.1186/s12916-022-02239-x
- 38 Truant S, Baillet C, Gnemmi V et al. The Impact of Modern Chemotherapy and Chemotherapy-Associated Liver Injuries (CALI) on Liver Function: Value of 99mTc-Labelled-Mebrofenin SPECT-Hepatobiliary Scintigraphy. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-020-08988-4
- 39 Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol*; DOI: 10.1177/1756284820924194
- 40 Robinson SM, Wilson CH, Burt AD et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-012-2438-8
- 41 Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3074
- 42 Hayashi K, Ono Y, Oba A et al. Posthepatectomy Liver Failure in Patients with Splenomegaly Induced by Induction Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Canc*; DOI: 10.1007/s12029-024-01130-7
- 43 Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-010-1166-1
- 44 Olthof PB, Wiggers JK, Koerkamp BG et al. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization. *Journal of the American College of Surgeons*; DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.007
- 45 Sahara K, Merath K, Hyer JM et al. Impact of Preoperative Cholangitis on Short-term Outcomes Among Patients Undergoing Liver Resection. *J Gastrointest Surg*; DOI: 10.1007/s11605-019-04430-7
- 46 Cherqui D, Benoist S, Malassagne B et al. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*; DOI: 10.1001/archsurg.135.3.302
- 47 Chen X, Wei X, Yue L et al. Efficacy and safety of preoperative biliary drainage in patients with Hilar Cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery (London, England)*; DOI: 10.1097/JS9.0000000000002324
- 48 Shi J-Y, Sun L-Y, Quan B et al. A novel online calculator based on noninvasive markers (ALBI and APRI) for predicting post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*; DOI: 10.1016/j.clinre.2020.09.001
- 49 Huang DQ, Terrault NA, Tacke F et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*; DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
- 50 Chen X, Zhai J, Cai X et al. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with Child-Pugh grade A cirrhosis. *Br J Surg*; DOI: 10.1002/bjs.8951
- 51 Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*; DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.025

- 52 Cheng G-W, Fang Y, Xue L-Y et al. Nomogram based on liver stiffness and spleen area with ultrasound for posthepatectomy liver failure: A multicenter study. *World Journal of Gastroenterology*; DOI: 10.3748/wjg.v30.i27.3314
- 53 Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA
- 54 Melendez J, Ferri E, Zwillman M et al. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *Journal of the American College of Surgeons*; DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00745-6
- 55 Imamura H, Seyama Y, Kokudo N et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*; DOI: 10.1001/archsurg.138.11.1198
- 56 Pan Y, Xia S, Cai J et al. Efficacy of Laparoscopic Hepatectomy versus Open Surgery for Hepatocellular Carcinoma With Cirrhosis: A Meta-analysis of Case-Matched Studies. *Frontiers in Oncology*; DOI: 10.3389/fonc.2021.652272
- 57 Fujii Y, Shimada H, Endo I et al. Risk factors of posthepatectomy liver failure after portal vein embolization. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*; DOI: 10.1007/s00534-002-0820-9
- 58 Fagenson AM, Gleeson EM, Nabi F et al. When does a Pringle Maneuver cause harm? *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2020.07.014
- 59 Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplantation*; DOI: 10.1053/jlts.2002.31654
- 60 Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*; DOI: 10.1067/msy.2000.105294
- 61 Olthof PB, van Dam R, Jovine E et al. Accuracy of estimated total liver volume formulas before liver resection. *Surgery*; DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.003
- 62 Reese T, Gilg S, Böcker J et al. Impact of the future liver remnant volume before major hepatectomy. *European Journal of Surgical Oncology*; DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108660
- 63 Reese T, Gilg S, Erdmann J et al. Future liver remnant volumetry: an E-AHPBA international survey of current practice among liver surgeons. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2025.02.005
- 64 Truant S, Oberlin O, Sergent G et al. Remnant liver volume to body weight ratio or $\geq 0.5\%$: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons*; DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.007
- 65 Truant S, Boleslawski E, Sergent G et al. Liver function following extended hepatectomy can be accurately predicted using remnant liver volume to body weight ratio. *World Journal of Surgery*; DOI: 10.1007/s00268-014-2929-9
- 66 Kishi Y, Vauthey J-N. Issues to be considered to address the future liver remnant prior to major hepatectomy. *Surg Today*; DOI: 10.1007/s00595-020-02088-2
- 67 Abdalla EK, Denys A, Chevalier P et al. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery*; DOI: 10.1016/j.surg.2003.08.024
- 68 Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-006-9045-5
- 69 Bednarsch J, Czigany Z, Lurje I et al. Insufficient future liver remnant and preoperative cholangitis predict perioperative outcome in perihilar cholangiocarcinoma. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2020.04.017
- 70 Yoshino K, Yoh T, Taura K et al. A systematic review of prediction models for post-hepatectomy liver failure in patients undergoing liver surgery. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2021.05.002
- 71 Bozkurt E, Sijberden JP, Kasai M et al. Efficacy and perioperative safety of different future liver remnant modulation techniques: a systematic review and network meta-analysis. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2024.01.002

- 72 Yi F, Zhang W, Feng L. Efficacy and safety of different options for liver regeneration of future liver remnant in patients with liver malignancies: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg Onc*; DOI: 10.1186/s12957-022-02867-w
- 73 May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. *Seminars in Interventional Radiology*; DOI: 10.1055/s-0032-1312568
- 74 Schlitt HJ, Hackl C, Lang SA. 'In-Situ Split' Liver Resection/ALPPS - Historical Development and Current Practice. *Visceral Medicine*; DOI: 10.1159/000479850
- 75 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5
- 76 Company & Management - Humedics (09.12.2024). Im Internet: www.humedics.eu/de/unternehmen-management.html; Stand: 09.12.2024
- 77 Jara M, Reese T, Malinowski M et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1111/hpb.12424
- 78 Stockmann M, Vondran FWR, Fahrner R et al. Randomized clinical trial comparing liver resection with and without perioperative assessment of liver function. *BJS Open*; DOI: 10.1002/bjs.5.81
- 79 Blüthner E, Jara M, Shrestha R et al. The predictive value of future liver remnant function after liver resection for HCC in noncirrhotic and cirrhotic patients. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*; DOI: 10.1016/j.hpb.2018.11.012
- 80 Anger F, Klein I, Löb S et al. Preoperative Liver Function Guiding HCC Resection in Normal and Cirrhotic Liver. *Visceral Medicine*; DOI: 10.1159/000508172
- 81 Heucke N, Wuensch T, Mohr J et al. Non-invasive structure-function assessment of the liver by 2D time-harmonic elastography and the dynamic Liver MAXimum capacity (LiMAx) test. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; DOI: 10.1111/jgh.14629
- 82 Lock JF, Westphal T, Rubin T et al. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*; DOI: 10.1245/s10434-017-5887-2
- 83 Malinowski M, Lock JF, Seehofer D et al. Preliminary study on liver function changes after trisectionectomy with versus without prior portal vein embolization. *Surg Today*; DOI: 10.1007/s00595-015-1293-1
- 84 Alizai PH, Haelsig A, Bruners P et al. Impact of liver volume and liver function on posthepatectomy liver failure after portal vein embolization- A multivariable cohort analysis. *Ann Med Surg (Lond)*; DOI: 10.1016/j.amsu.2017.12.003
- 85 Rühlmann F, Azizian A, Moosmann C et al. Perioperative LiMAx Test Analysis: Impact of Portal Vein Embolisation, Chemotherapy and Major Liver Resection. *Biomedicines*; DOI: 10.3390/biomedicines12020254
- 86 Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*; DOI: 10.1053/jhep.2003.50346
- 87 Shiha G, Ibrahim A, Helmy A et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatology international*; DOI: 10.1007/s12072-016-9760-3
- 88 Park S, Kim HY, Kim H et al. Changes in Noninvasive Liver Fibrosis Indices and Spleen Size During Chemotherapy: Potential Markers for Oxaliplatin-Induced Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Medicine*; DOI: 10.1097/MD.0000000000002454
- 89 Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151
- 90 Andreatos N, Amini N, Gani F et al. Albumin-Bilirubin Score: Predicting Short-Term Outcomes Including Bile Leak and Post-hepatectomy Liver Failure Following Hepatic Resection. *J Gastrointest Surg*; DOI: 10.1007/s11605-016-3246-4

- 91 Pang Q, Zhou S, Liu S et al. Prognostic role of preoperative albumin-bilirubin score in posthepatectomy liver failure and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg*; DOI: 10.1007/s13304-021-01080-w
- 92 Mai R-Y, Wang Y-Y, Bai T et al. Combination Of ALBI And APRI To Predict Post-Hepatectomy Liver Failure After Liver Resection For HBV-Related HCC Patients. *Cancer Management and Research*; DOI: 10.2147/CMAR.S213432
- 93 Luo H, Li C, Chen L. Preoperative albumin-bilirubin grade combined with aspartate aminotransferase-to-platelet count ratio index predict outcomes of patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria after liver resection. *BST*; DOI: 10.5582/bst.2019.01088
- 94 Starlinger P, Ubl DS, Hackl H et al. Combined APRI/ALBI score to predict mortality after hepatic resection. *BJS Open*; DOI: 10.1093/bjsopen/zraa043
- 95 Stockmann M, Lock JF, Vondran FWR et al. Comparison of the LiMAx test vs. the APRI+ALBI score - Incorrect comparison parameters lead to questionable results. *European Journal of Surgical Oncology*; DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108697
- 96 Santol J, Ammann M, Reese T et al. Reply to: Comparison of the LiMAx test vs. the APRI+ALBI score - Incorrect comparison parameters lead to questionable results. *European Journal of Surgical Oncology*; DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108696
- 97 Stockmann M, Lock JF, Riecke B et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of Surgery*; DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5
- 98 Zenya WebShare - Eurotransplant International Foundation - Chapter 5 ET Liver allocation system (ELAS) (05.09.2025). Im Internet: webshare.zenya.work/s17g8g5kzsxsks0c/Document.aspx?websharedocumentid=d74755e4-150a-444b-a3a8-37609c2015a0; Stand: 05.09.2025
- 99 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*; DOI: 10.1053/jhep.2001.22172
- 100 Morandi A, Risaliti M, Montori M et al. Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in HCC Patients: A Review of Liver Function Assessment Based on Laboratory Tests Scores. *Medicina (Kaunas)*; DOI: 10.3390/medicina59061099
- 101 Wang Y-Y, Zhao X-H, Ma L et al. Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess preoperative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*; DOI: 10.1002/jso.25184
- 102 Untersuchung und Auswahl der Patienten zur Lebertransplantation / ReMELD-Na-Score Vor der Transplantation Transplantation (05.09.2025). Im Internet: lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/untersuchung-und-auswahl-der-patienten-zur-lebertransplantation-meld-score; Stand: 05.09.2025
- 103 Wuensch T, Heucke N, Wizenty J et al. Hepatic CYP1A2 activity in liver tumors and the implications for preoperative volume-function analysis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*; DOI: 10.1152/ajpgi.00335.2018
- 104 STATISTIK AUSTRIA. Rauchen (20.08.2025). Im Internet: www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/gesundheitsverhalten/rauchen; Stand: 20.08.2025
- 105 Dr. Isabelle Viktoria Maucher. CYP1A2. Vidal MMI Germany GmbH 2019