

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein

**Combining ALT/AST Values with Surgical APGAR Score Improves
Prediction of Major Complications after Hepatectomy**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Ivaylo Mitsiev

aus Burgas, Republik Bulgarien

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein
Korreferent:	Prof. Dr. Jörg Bojunga
Tag der mündlichen Prüfung:	29.08.2023

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (Deutsch).....	4
Zusammenfassung (Englisch).....	5
Übergreifende Zusammenfassung.....	6
Übersicht der veröffentlichten Publikation.....	15
Die Publikation.....	16
Darstellung des eigenen Anteils.....	31
Literaturverzeichnis.....	32
Schriftliche Erklärung.....	38

Zusammenfassung (Deutsch)

Hintergrund: Die Leberresektion ist ein komplexer Eingriff mit hoher Morbidität und Mortalität. Eine frühzeitige Vorhersage/Prävention von schwerwiegenden Komplikationen ist für die Patientenbetreuung von hohem Wert. Der chirurgische APGAR-Score (SAS) wurde für unterschiedliche Eingriffe validiert, um postoperative Komplikationen (PCs) vorherzusagen.

Zielrichtung: Unser Ziel war es, eine einfache Klassifikation von Komplikationen nach Leberresektionen auf der Grundlage der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) für chirurgische Komplikationen zu definieren.

Methoden: 119 Patienten, bei denen eine Leberresektion durchgeführt wurde, wurden einbezogen. PCs wurden anhand der CDC im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen bestimmt. Klinisch-pathologische Faktoren wurden verwendet, um den SAS zu berechnen. Eine Receiver-Operator-Characteristic (ROC)-Kurvenanalyse wurde benutzt um den Vorhersagewert des SAS für PCs zu schätzen. Laborchemische Leberfunktionsmarker wurden als kritische Elemente bei PCs analysiert.

Ergebnisse: SAS ($p = 0,008$), geschätzter Blutverlust ($p = 0,018$) und Operationszeit ($p = 0,0008$) waren mit PCs assoziiert. SAS war bei Patienten mit (+) im Vergleich zu denen ohne (-) Komplikationen reduziert ($6,64 \pm 1,84$ vs. $5,70 \pm 1,79$, $P = 0,0079$). Die Fläche unter der Kurve betrug $0,646$ durch ROC, was eine akzeptable Diskriminierung mit 65% Möglichkeit, die (-)- und (+)-Gruppen zu unterscheiden ($p = 0,004$), anzeigt. Der beste Schwellenwert für SAS war $\leq 6/\geq 7$, bei dem Sensitivität und Spezifität maximal waren. ALT/ASL-Levels waren innerhalb der Gruppe mit 9-10 SAS-Punkten signifikant unterschiedlich ($p = 0,01$ bzw. $0,02$).

Schlussfolgerung: SAS bietet eine genaue Risikostratifizierung für schwerwiegende postoperative Komplikationen nach Leberresektion und könnte dazu beitragen, die Ergebnisse bei diesem Eingriff zu verbessern.

Zusammenfassung (Englisch)

Background: Hepatectomy is a complex procedure with high morbidity and mortality. Early prediction/prevention of major complications is highly valuable for patient care. Surgical APGAR score (SAS) has been validated to predict post-surgical complications (PCs).

Goal: We aimed to define a simple complications classification following hepatectomy based on a therapy-oriented severity Clavien-Dindo classification (CDC).

Methods: 119 patients undergoing liver resection were included. PCs were determined at follow-up based on CDC. Clinicopathological factors were used to calculate SAS. A receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis estimated the predictive value of SAS for PCs. Circulating markers levels of liver injury were analyzed as critical elements on PCs.

Results: SAS ($P=0.008$), estimated blood-loss ($P=0.018$) and operation time ($P=0.0008$) were associated with PCs. SAS was reduced in patients with (+) compared to those without (-) complications (6.64 ± 1.84 vs 5.70 ± 1.79 , $P=0.0079$). The area-under-the-curve was 0.646 by ROC, indicating an acceptable discrimination with 65% possibility to distinguish (-) and (+) groups ($P=0.004$).

Best cutoff value for SAS was $\leq 6/\geq 7$, at which sensitivity and specificity were maximal. ALT/ASL levels were significantly different within the group with 9-10 SAS points ($P=0.01$ and 0.02).

Conclusion: SAS provides accurate risk stratification for major PCs after hepatectomy, and might help improving the overall patient outcome.

Übergreifende Zusammenfassung

1. Einführung

Die Leberresektion bleibt bei den meisten benignen und malignen Lebererkrankungen das wichtigste Instrument im multidisziplinären Ansatz. Sie ist jedoch mit hoher postoperativer Morbidität, hoher 30-Tage-Komplikationsrate und hoher Mortalität [1-3] assoziiert. Die charakteristischen Komplikationen sind Leberinsuffizienz, biliärer Leck und Aszites [4-9]. In den letzten Jahren wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) [10] weltweit als standardisiertes und validiertes System zur Kategorisierung chirurgischer Komplikationen eingesetzt. Adaptationen in vielen Bereichen wurden publiziert, das CDC-System wurde jedoch bei Leberresektionen nur selten in Verbindung mit anderen Systemen verwendet [11]. Daher bleibt seine Anwendbarkeit in diesem Bereich unklar. Präoperative und intraoperative Faktoren tragen zum postoperativen Verlauf von Patienten bei, bei denen komplexe Eingriffe, einschließlich Leberresektion, durchgeführt werden. Registerdaten wie das National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) ermöglichten eine verbesserte präoperative Risikoabschätzung für eine Vielzahl von Verfahren [12]. Bis zur Einführung des Surgical APGAR Scores (SAS) [15] war die Risikobewertung der intraoperativen Parameter kompliziert [16, 17]. SAS wurde als einfaches und zugängliches Instrument entwickelt, das nur drei intraoperative objektive Variablen verwendet, um die postoperative Erfolgsrate vorherzusagen: die geschätzte Blutverlustmenge (EBL), die niedrigste Herzfrequenz (HR_{low}) und der niedrigste mittlere arterielle Druck (MAP_{low}) während der Operation. Viele Gruppen haben in der Vergangenheit gezeigt, dass SAS ein nützliches Modell ist, um frühe Komplikationen nach einer Vielzahl von Eingriffen vorherzusagen [18-22]. Es wurde auch in einer multizentrischen klinischen Untersuchung in 8 Ländern [23] weltweit validiert und auch im Rahmen der elektronischen medizinischen Aktenführung [24], die ursprünglich als potenzielles Hindernis bei der Erhaltung gültiger Berechnungen betrachtet wurde. Darüber hinaus wurde SAS kürzlich als nützliches Werkzeug zur Vorhersage postoperativer Komplikationen nach einer Leberresektion bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) gefunden [25]. Nach unserem besten Wissen wurde SAS jedoch noch nicht für die

Vorhersage postoperativer Komplikationen bei Leberresektionen sowohl bei benignen als auch bei malignen Indikationen untersucht.

2. Methoden

2.1 Basisinformationen zu den Patienten

Es wurden insgesamt 119 Patienten (41 Männer, 78 Frauen; Durchschnittsalter: 50,48 Jahre) identifiziert, bei denen von Januar 2002 bis Januar 2012 in der Abteilung für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie an der Medical University of South Carolina, USA, eine Leberresektion durchgeführt wurde. Dreizehn Patienten hatten einen MELD-Score ≥ 9 (9-15). Bei 41 Patienten wurden ≤ 2 Lebersegmentresektionen und bei 78 Patienten > 2 Lebersegmentresektionen vorgenommen. Als Leberresektion wurde eine partielle Entfernung von Lebergewebe zur Behandlung von Lebererkrankungen definiert, ausgenommen Lebertransplantation oder segmentale Leberresektion für die Lebendspende-Transplantation. Postoperative Komplikationen wurden von dem Chirurgenteam während des Krankenhausaufenthalts oder im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen anhand des Clavien-Dindo-Klassifikationssystems (CDC) bestimmt. Klinisch-pathologische Parameter, einschließlich niedrigster mittleren arteriellen Druck, niedrigste Herzfrequenz und geschätzter Blutverlust, wurden gesammelt und zur Berechnung des SAS verwendet. Wir haben eine retrospektive Analyse einer prospektiv geführten Datenbank mit Zulassung des Institutional Review Boards der Medical University of South Carolina, USA, durchgeführt.

2.2 Auswahl von prognostischen Faktoren zur Vorhersage von schweren Komplikationen

Insgesamt wurden 132 Variablen aus dem elektronischen Informationsmanagement-System extrahiert. Die folgenden präoperativen Variablen wurden gesammelt: Demografie, Diagnose, Krebsstadium, Leberfunktion, Gerinnungsfunktion, Hepatitis-Serologiedaten, Komorbiditäten und Ergebnisse der Routine-Blutuntersuchung. Wir sammelten zusätzliche 28 Variablen aus den intraoperativen Anästhesieprotokollen einschließlich initiale, finale, höchste und niedrigste Werte für MAP, Herzfrequenz, zentralen Venendruck, Temperatur und Sauerstoff-Sättigung, sowie den höchsten

systolischen und diastolischen Blutdruck, den geschätzten Blutverlust (EBL), die operative Dauer, das Volumen des Harnausgangs, intravenöse Volumengaben von Kolloiden, Kristalloiden und Blutprodukten, die Verwendung von Druckunterstützungsmedikationen und Anästhesietyp und Zeit. Hämodynamische Variablen wurden alle 5 Minuten aufgezeichnet und andere Variablen wurden stündlich aktualisiert. Die unten erwähnten Komplikationen wurden ebenfalls erfasst.

2.3 Definition schwerwiegender Komplikationen nach Leberresektion

Die abhängigen Variablen im Zusammenhang mit den Ergebnissen waren Todesfälle oder Morbiditätsraten innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Folgende Ereignisse wurden als schwerwiegende Komplikationen definiert: akutes Nierenversagen, Blutungen, die eine Übertragung von ≥ 4 Einheiten von Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 72 Stunden nach der Operation erfordern, Herzstillstand, Beatmung über 24 Stunden, tiefe Beinvenenthrombose, septischer Schock, Myokardinfarkt, ungeplante Intubation, Pneumonie, Lungenembolie, Apoplex, tiefe chirurgische Infektion, Sepsis, gemäß den Definitionen des NSQIP. Eine Gruppe von ärztlichen Experten hat durch Konsens die folgenden speziellen schwerwiegenden Komplikationen nach einer Leberresektion bestimmt: Gallenfistel oder Blutung, die eine weitere Operation erfordern, und akutes Leberversagen, das eine Leberunterstützung oder Lebertransplantation erfordert. Patienten, bei denen Komplikationen in der Datenbank als "andere Vorkommnisse" kategorisiert waren, wurden einzeln überprüft, und die Schwere des Vorfalls wurde gemäß dem CDC-System bewertet. Komplikationen der CDC-Klasse III und höher wurden ebenfalls als schwerwiegende Komplikationen betrachtet.

2.4 Statistik

Eine Univariate-Analyse wurde zwischen jeder präoperativen und intraoperativen Variable mit schweren Komplikationen durchgeführt, indem der Chi-Quadrat-Test für nominalen Variablen oder t-Test für kontinuierliche Variablen verwendet wurde. Die Komplikationsraten nach SAS oder CDC wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Patienten mit SAS 9-10 dienten als Referenz. Die Diskriminierung wurde mit der c-Statistik aus einer Univariablen-Logistischen Regression berechnet, die SAS als kategorischen Vorhersagewert verwendete und die Inzidenz von schweren Komplikationen als Ergebnis. SAS Statistical Software Version 9.1 (SAS institute, Cary, NC) wurde zur Analyse aller Daten verwendet. Um das Potenzial des SAS-Punktesystems zur Vorhersage schwerer Komplikationen zu beurteilen, wurde eine Receiver-Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt und die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde nach DeLong et al. [26] analysiert. Der Wert von AUC wurde von 0,5 als keine Diskriminierung bis 1,0 als perfekte Diskriminierung definiert. Ein Wert von 0,6-0,7 wurde als moderat, 0,7-0,8 als angemessen und über 0,8 als gut betrachtet. Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt und der Unterschied zwischen Gruppen wurde mittels t-Test bewertet. Alle statistischen Analysen wurden mit GraphPad Prism, Version 9.0.0, durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet [27-31].

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeit postoperativer Komplikationen

Die Patienten wurden als "Alle Patienten", "Patienten ohne Komplikationen" und "Patienten mit Komplikationen" kategorisiert. Die Operation dauerte $216,18 \pm 90,29$ Minuten, der geschätzte Blutverlust betrug $744,96 \pm 971,31$ mL, die niedrigste Herzfrequenz betrug $65,31 \pm 11,90$ pro Minute und der niedrigste mittlere arterielle Druck betrug $63,34 \pm 8,35$ mmHg. An 6 Patienten (5,04%) wurden nicht-anatomische und an 113 Patienten (94,96%) anatomische Resektionen durchgeführt. Die postoperativen Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo-Score als Grad >3 bewertet ($p = 0,0014$). Bei 45 Patienten (37,82%) wurden schwerwiegende postoperative Komplikationen beobachtet. Die häufigste postoperative Komplikation

war der Gallenleck (17,64%). Acht Patienten mussten aufgrund von Gallenleck, Blutung, Hämatom oder Wunddehiszenz reoperiert werden. Vier Patienten starben 27, 31 oder 35 Tage nach der Leberresektion aufgrund von Portalvenenthrombose, Thrombose der Arteria hepatica und Multiorganversagen. Die Krankenhausmortalität betrug 3,36%. Insgesamt waren Pleuraergüsse (23,35%) und Atelektasen (20,17%) die häufigsten Komplikationen. Patienten mit Komplikationen waren im Durchschnitt 10 Jahre älter (57,01 versus 46,6, $p = 0,0004$) als Patienten ohne Komplikationen. Männer bildeten 34,45% aller Patienten (41/119), aber 51,1% aller Patienten (23/45) mit Komplikationen. Patienten mit mehr Begleiterkrankungen hatten höhere Raten schwerwiegender Komplikationen ($p = 0,007$). Zusätzlich hatten Patienten mit Malignomen und hohen Bilirubinwerten eine höhere Rate schwerwiegender Komplikationen (resp. $p = 0,0013$ und $p = 0,0202$). Darüber hinaus waren Vorgeschichte von Hepatitis, Größe und ethnischer Hintergrund mit schweren postoperativen Komplikationen assoziiert (resp. $p = 0,0137$, $p = 0,0015$ und $p = 5E-42$). Leberzirrhose, vorbestehende Lungenerkrankung, Hypertonie oder Diabetes mellitus waren jedoch nicht mit postoperativen unerwünschten Ereignissen verbunden. Der Body-Mass-Index und die medizinische Vorgeschichte, wie Rauchen, Alkohol- oder Drogenkonsum, waren ebenfalls nicht signifikant mit Komplikationen assoziiert.

3.2 Beziehung zwischen SAS und postoperativen Komplikationen

Der chirurgische APGAR-Score (SAS) wurde anhand von drei intraoperativen Variablen berechnet: geschätzter Blutverlust (mL), niedrigster mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) und niedrigste Herzfrequenz (min^{-1}). Eine der drei intraoperativen Variablen war unabhängig mit schweren Komplikationen assoziiert (geschätzte Blutmenge, $p = 0,018$). Der Anteil der Fälle mit postoperativen Komplikationen in den Gruppen 0-2, 3-4 und 5-6 war höher (resp. 40%, 66,67% und 46,34%) im Vergleich zu den Gruppen 7-8 und 9-10 (resp. 26,09% und 8,33%). Der Gesamt-SAS zwischen der Gruppen von Patienten (-) und (+) war signifikant unterschiedlich. Der Median für Patienten (-) und Patienten (+) betrug resp. 7 und 6 ($p = 0,0079$, resp. $n=75$ und $n=44$). Um den Vorhersagewert des SAS für die Möglichkeit postoperativer Komplikationen zu schätzen, führten wir die ROC-Kurvenanalyse durch. Der berechnete Flächenbereich unter der Kurve (AUC) betrug 0,646, was eine akzeptable Diskriminierung mit einer

Möglichkeit von 65% anzeigt, dass das Vorhersagemodell in der Lage sein wird, zwischen den (-) und (+) Gruppen zu unterscheiden ($p = 0.004$). Zusätzlich zeigte die ROC-Analyse den besten Schwellenwert für den SAS-Score bei $\leq 6/\geq 7$ zu liegen, bei dem die Sensitivität und Spezifität des Modells maximal waren (für ≤ 6 , Sensitivität = 0,70 und Spezifität = 0,60; für ≤ 7 , Sensitivität = 0,80 und Spezifität = 0,35). Patienten mit SAS-Punkten ≤ 6 zeigten eine signifikant höhere Häufigkeit von postoperativen Komplikationen (31/61 Patienten, 50,82%) im Vergleich zu Patienten mit ≥ 7 Punkten (13/58 Patienten, 22,41%).

3.3 Erhöhte Serum-ALT/AST-Werte als potentieller Biomarker für postoperative Komplikationen

Um den Einfluss verschiedener klinisch-pathologischer Faktoren zu bestimmen, haben wir die Patienten ohne (-) und mit (+) postoperativen Komplikationen nach prä- und intraoperativen Merkmalen, verglichen. Die mittleren Serumalbumin-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($p = 0,95$). Zu den sensitiven Leberenzymen, die bei Leberverletzung im Serum nachgewiesen werden, gehören die Aminotransferasen, einschließlich Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT) und Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT). Interessanterweise wurden, trotz keiner offensichtlichen Unterschiede bei den Mittelwerten des Serum-AST zwischen der Gesamtzahl beider Patientengruppen ($p = 0,64$), signifikante Unterschiede bei Patienten innerhalb der Gruppe mit SAS-Punkten 9-10 festgestellt ($p = 0,02$). Darüber hinaus wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Mittelwerten des Serum-ALT zwischen der Gesamtzahl der Patienten beider Gruppen festgestellt ($p = 0,12$). Vermutlich besteht zwischen beiden Patientengruppen innerhalb der Gruppe mit SAS-Punkten 9-10 ein signifikanter Unterschied ($127,4 \pm 133,32$ IU/L bei Patienten (-) im Vergleich zu 608 ± 608 IU/L bei Patienten (+), $p = 0,01$).

4. Diskussion

Unsere Arbeit zeigt eine gute Leistung des chirurgischen APGAR Scores (SAS) bei der Vorhersage postoperativer Komplikationen nach Leberresektion bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) oder anderen benignen/malignen Ursachen. Wir haben neue Parameter demonstriert, die bei Patienten mit postoperativen Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen signifikant verändert sind. Daher schlagen wir zum ersten Mal die Einbeziehung von zwei zirkulierenden Markern bei Patienten mit hohen SAS-Punkten vor, die, nach weiterer robuster Validierung, einen unabhängigen frühen Parameter anzeigen könnten, der eine positive Korrelation mit der SAS-Vorhersage aufweist.

Vor- und Intraoperative Faktoren spielen eine signifikante Rolle im postoperativen Verlauf von Patienten, die eine große Operation, einschließlich Leberresektion, durchlaufen [36, 37]. Die Leberresektion ist eine risikoreiche Operation, insbesondere für Patienten mit Lebererkrankungen [38, 39, 40]. Die frühzeitige Identifikation von Patienten mit hohem und geringem Risiko wäre insgesamt in der klinischen Praxis förderlich. Öffentliche Datensammlungen, wie das Nationale Programm zur Verbesserung der chirurgischen Qualität (NSQIP), wurden von dem American College of Surgeons etabliert mit dem Ziel, die präoperative Risikobewertung zu verbessern [41]. Im Gegensatz zu den Modellen, die initial verwendet wurden, ist die SAS-Bewertung eine einfache, unkomplizierte und schnelle 10-Punkte-Methode, die anhand von 3 Parametern aus den Anästhesieprotokollen zusammengesetzt wird: geschätztem Blutverlust, niedrigster intraoperativer Herzfrequenz und niedrigstem intraoperativen mittleren arteriellen Druck während des chirurgischen Eingriffs [42]. Ein klarer Vorteil ist, dass die SAS-Methode keine aufwändigen Berechnungen erfordert. Frühere Publikationen demonstrierten das prädiktive Nutzen des SAS in multizentrischen Studien bei Patienten mit unterschiedlichen Operationsindikationen [43-48].

Vor der Einführung des SAS durch Gawande et al. im Jahr 2007 [15], war die Risikobewertung nach Leberresektionen bei HCC-Patienten, aufgrund mehrerer heterogener Variablen, schwierig [27, 28]. Die Effizienz des SAS für

Lebertransplantationen wurde erstmals von Pearson et al. im Jahr 2017 [29] validiert. Dies geschah zu einem späteren Zeitpunkt im Vergleich zur Etablierung des SAS für andere chirurgische Eingriffe, aufgrund der Bedenken bezüglich des Blutverlusts, der bei diesen Eingriffen häufig die höchste EBL-Kategorie übersteigt. Seitdem wurden bei Bauch- und Gefäßeingriffen ähnliche Ergebnisse beobachtet [32-35].

Wir konnten demonstrieren, dass die Marker für Leberverletzungen ein entscheidendes Element in der postoperativen Prognose nach Leberresektion sind. In unserer Kohorte waren nur die Alanin-Aminotransferasen (ALT) und die Aspartat-Aminotransferase (AST) bei beiden Gruppen von Patienten (ohne und mit Komplikationen), die mit SAS-Punkten 9-10 bewertet wurden, signifikant unterschiedlich. Wir konnten jedoch keine Unterschiede für das Serumalbumin feststellen. Allerdings ist unsere Patientenpopulation nicht groß genug, um hierzu feste Schlussfolgerungen zu ziehen. Trotzdem sind unsere Ergebnisse ermutigend für eine weiterführende Forschung in diese Richtung. Mehrere Unterschiede könnten aus der ausschließlichen Verwendung von HCC-Patienten im Vergleich zu Patienten mit unterschiedlichen Indikationen für eine Leberresektion resultieren. Darüber hinaus schien unser AUC im Vergleich zu dem früher in HCC-Patienten berechneten etwas niedriger zu sein. Wir erhielten mit einem Cutoff-Wert ≤ 7 , einen ähnlichen Wert wie bei anderen Kohorten mit HCC [25].

Tatsächlich ist eine häufige Beobachtung von verschiedenen Gruppen, dass ein Schwellenwert von ≤ 7 Punkten optimal ist, um zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten zu unterscheiden [49]. Dies spiegelt wider, dass trotz individueller Unterschiede in den präoperativen und intraoperativen Parametern die Vorhersageeffizienz des SAS ähnliche Sensitivität und Spezifität bei unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen aufweist. Einige Einschränkungen unserer Studie sind die Tatsache, dass die Kohorte aus einer einzigen Institution mit einer begrenzten Anzahl von Chirurgen rekrutiert wurde. Die Analyse wurde jedoch von zwei Mitgliedern des operativen Teams in einer Patienten-anonymisierten, unvoreingenommenen Weise geführt. Zudem ist unsere Patientenzahl nicht groß genug, um einige Ergebnisse mit ausreichender statistischer Power zu unterstützen, selbst wenn ihre Signifikanz hier demonstriert werden konnte. Trotz dieser Einschränkungen ist dies die erste Studie, in der zusätzliche intraoperative Parameter signifikant unterschiedlich und mit

postoperativen Komplikationen assoziiert sind. Die meisten klinischen Studien, die bisher durchgeführt wurden, hatten ihren Fokus darauf, die AUC-Werte zwischen ihren internen Faktoren und dem SAS zu vergleichen. Mit unserer Studie leisten wir einen Beitrag zu recht wenigen Ansätzen, die intraoperative und nicht nur präoperative Parameter für die statistische Analyse bei Resultaten nach Leberresektionen einzubeziehen.

Übersicht der veröffentlichten Publikation

Titel der Publikation:

Combining ALT/AST Values with Surgical APGAR Score Improves Prediction of Major Complications after Hepatectomy

Autoren:

Mitsiev I, Rubio K, Ranvir VP, Yu D, Palanisamy AP, Chavin KD, Singh I

Name der Fachzeitschrift:

Journal of Surgery and Research

Article Digital Object Identifier (DOI):

10.26502/jsr.10020179

Die Publikation

1. Introduction

Liver resection remains the most important management in the multidisciplinary approach to most benign and malignant hepatic processes. However, hepatectomy is associated with high postoperative morbidity, high 30-day complications and high mortality [1-3]. The most characteristic complications are liver insufficiency, biliary leak and ascites [4-9]. In consequence, surgical complications have been a challenge for systematic assessment. The absence of a standard and sufficiently sensitive system to classify surgical complications has hampered proper handling of the surgical outcome. In the last decade, the Clavien-Dindo classification (CDC) [10] has been used worldwide as a standardized and validated system for the registration of surgical complications. Initially developed for reporting negative outcomes after cholecystectomy, the CDC system was modified in 2004 to increase its accuracy in clinical practice. In this system, the severity of a complication is graded based on the type of therapy required to treat the complication. Adaptations in many fields of surgery have been reported; however, the CDC system has been scarcely used in liver resection in a combined manner with other systems [11]. Thus, its applicability in this field remains unclear. Preoperative and intraoperative factors contribute to the postoperative outcome of patients who undergo major surgeries, including hepatectomy. Nationwide data collections, like the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), allowed for improved preoperative risk assessment in a multitude of procedures [12]. Research has been done to identify preoperative conditions which could be used to assess the success of liver resections and to create a scoring system for outcome prediction [13,14]. Until the introduction of the Surgical APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration) Score (SAS) [15] there has been a scarcity of easy to use risk assessments of intraoperative parameters. For instance, POSSUM [16] is a complex score using multiple variables. Similarly, the APACHE score [17] has been adapted for using intraoperative data but displays difficulties to calculate and to use in clinical routine. SAS has been designed to be a simple, readily available tool, using only three intraoperative objective variables for

predicting postoperative outcome: estimated blood loss (EBL), lowest heart rate (HR_{low}), and lowest mean arterial pressure (MAP_{low}) during the surgery. Many groups have previously demonstrated that SAS is a useful model to predict early complications after a variety of procedures, such as radical cystectomy, colon and rectal resection, herniorrhaphy, thyroidectomy, parathyroidectomy, endovascular repair of abdominal aortic aneurysm, cytoreduction, esophageal resection, gastrectomy, etc. [18-22]. It was also validated globally in a multicenter clinical investigation in 8 countries [23], and also in the setting of Electronic Medical Recording [24], which was originally thought to be a potential obstacle in obtaining valid calculations. Moreover, SAS has been recently found to be a useful tool for predicting postoperative complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma [25]. However, to the best of our knowledge, SAS has not been investigated for predicting postoperative complications in hepatectomy for both benign and malignant indications.

2. Methods

2.1 Basic patient information

Out of 145 patients who met inclusion criteria, 26 had missing or incomplete anesthesia records. A total of 119 patients (41 men, 78 women; mean age: 50.48 years) undergoing liver resection from January 1st 2002 until January 1st 2012, in the department for Hepatobiliary and Transplant Surgery of the Medical University of South Carolina, USA, were identified. Thirteen patients had MELD score ≥ 9 (9-15). Forty-one patients underwent ≤ 2 segment hepatic resections, and seventy-eight underwent > 2 segment hepatic resections. Liver resection was defined as partial resection of hepatic tissue for the treatment of hepatic diseases, excluding liver transplantation or segmental liver procurement for living donor transplantation. Postoperative complications were determined by the surgeon team in the course of the hospital stay or at a postoperative presentation, based on the Clavien-Dindo classification system (CDC). Clinicopathological parameters, including lowest mean arterial pressure, lowest heart rate, and estimated blood loss, were gathered and used to calculate SAS points (Table 2). We used a retrospective analysis of a prospectively maintained

database with the IRB approval number Pro00017837 of the institutional review board of the Medical University of South Carolina, USA.

2.2 Selection of predictors of major complications

Patient data collected included demographics, operative procedure and indications for surgery, anesthetic approach, intraoperative physiologic data, and outcomes before discharge from the hospital. A total of 132 variables were extracted from the electronic information management system. The following preoperative variables were collected: demographics, diagnosis, cancer stage, liver function, coagulation function, hepatitis serology data, comorbidities, and a routine blood test results. We collected additional 28 variables from the intraoperative anesthesia records including highest systolic blood pressure, highest diastolic blood pressure, MAP (initial, final, highest, and lowest), heart rate (initial, final, highest, and lowest), central vein pressure (initial, final, highest, and lowest), estimated blood loss (EBL), operation routine and protocol, operative duration (incision-to-skin closure time), temperature and oxygen saturation (initial, final, highest, and lowest), volume of urine output, volume of IV fluids with colloid, crystalloid, and blood products administered, use of pressure support medication, and anesthesia type and time. Hemodynamic variables were recorded every 5 minutes, and other variables were updated hourly. The complications mentioned below were also collected.

2.3 Definition of major complications after liver resection

Dependent variables related with outcomes were mortalities or morbidities within 30 days after operation. The following events were defined as major complications; acute renal failure, bleeding requiring ≥ 4 U red cell transfusion within 72 hours after operation, cardiac arrest requiring CPR, coma for 24 hours or longer (intubation greater than 24 hours), deep venous thrombosis, septic shock, myocardial infarction, unplanned intubation, ventilator use for 48 hours or longer, pneumonia, pulmonary embolism, stroke, wound disruption, deep or organ-space surgical site infection, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and vascular graft failure, according to NSQIP established definitions. A group of physician reviewers determined by consensus the following special major complications after liver resection: biliary fistula or

bleeding requiring further operation and acute hepatic failure requiring hepatic support or liver transplantation. Patients having complications categorized in the database as “other occurrence” were reviewed individually, and the severity of the occurrence was evaluated according to the CDC system. The complications of CDC Class III and greater (requiring surgical, endoscopic, or radiologic intervention or intensive care admission; or life-threatening) were also considered as major complications.

2.4 Statistics

Univariate analysis was performed between each preoperative and intraoperative variable with major complications using Pearson’s Chi-square for nominal variables or Student t test for continuous variables. Complication rates by individual and categorized SAS or CDC were compared using Chi-square test. Patients with SAS 9-10 served as reference. The discrimination was computed with the c-statistic from a univariable logistic regression using SAS as a categorical predictor, and the incidence of major complications as the outcome. SAS statistical software version 9.1 (SAS institute, Cary, NC) was used to analyze all data. To assess the potential of the SAS points system to predict major complications, receiver operator characteristic (ROC) analysis was performed and the area under the curve (AUC) was analyzed according to DeLong et al [26]. The value of AUC was defined from 0.5 as no discrimination to 1.0 as perfect discrimination. A value of 0.6-0.7 was considered as moderate, 0.7-0.8 as reasonable, and over 0.8 as good. Data were represented as mean \pm standard deviation and the difference between groups were assessed by student’s T-test. All statistical analyses were performed with GraphPad Prism, version 9.0.0. P-value<0.05 was considered statically significant [27-31].

3. Results

3.1 Incidence of postoperative complications

The clinicopathological preoperative and intraoperative characteristics of all 119 patients (41 male, 78 female, average age 50.48 ± 15.93 years old) are summarized in Table 1. In turn, patients were categorized as “All patients”, “Patients without complications” and “Patients with complications”. The operation time was 216.18 ± 90.29 min, the estimated blood loss (EBL) 744.96

± 971.31 mL, the lowest heart rate 65.31 ± 11.90 beats/min, and lowest mean arterial pressure 63.34 ± 8.35 mmHg. Nonanatomical and anatomical resections were performed in 6 (5.04%) and 113 (94.96%) patients, respectively. Postoperative complications were rated as grade >3 ($P=0.0014$) by the Clavien-Dindo scores. Major postoperative complications were observed in 45 patients (37.82%). The complication with the highest occurrence was biliary leak (17.64%). Eight patients underwent reoperation secondary to biliary leak, bleeding, hematoma, or wound dehiscence. Four patients died on days 27, 31, or 35 after liver resection with portal vein thrombosis, hepatic artery thrombosis, and multiorgan system failure, respectively. Hospital mortality was 3.36%. Pleural effusion (23.35%) and atelectasis (20.17%) were most common overall complications. Patients with complications were an average of 10 years older (57.01 versus 46.6, $P=0.0004$) than patients without complications. Men represented 34.45% of all patients (41/119) undergoing liver resection, but they comprised 51.1% of all patients (23/45) with complications. Patients with more comorbidities had higher rates of major complications compared to patients with less comorbidities ($P=0.007$), based on the Carlson index. In addition, patients with malignancies and high bilirubin levels had a higher rate of major complications ($P=0.0013$ and $P=0.0202$). Furthermore, hepatitis history, height and ethnicity were also associated with postoperative major complications ($P=0.0137$, $P=0.0015$ and $P=5E-42$). However, comorbidities, such as cirrhosis, preexisting pulmonary disease, hypertension, or diabetes mellitus, were not associated with postoperative adverse events. Body mass index and medical history, such as smoking, alcohol, or drug usage history, were not significantly associated with complications [32-35].

3.2 Relationship between SAS and postoperative complications

The surgical APGAR score (SAS) was calculated using three intraoperative variables (Table 2): estimated blood loss (mL), lowest mean arterial pressure (mmHg) and lowest heart rate (beats/min). One out of three intraoperative variables was independently associated with major complications (estimated amount of blood loss, $P=0.018$). The distribution of the SAS scores for all patients without (-) and with (+) complications after liver resection is shown in Figure 1A, across a different range of SAS points (0-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10). The

proportion of cases with postoperative complication in groups 0-2, 3-4 and 5-6 was higher (40%, 66.67% and 46.34%, respectively) compared to groups 7-8 and 9-10 (26.09% and 8.33%, respectively). The total SAS points between the group of patients (-) and (+) was significantly different, the mean for the total number of patients, patients (-) and patients (+) was 6.29 ± 1.87 , 6.64 ± 1.84 and 5.70 ± 1.79 , respectively. The median for patients (-) and patients (+) was 7 and 6, respectively ($P=0.0079$, $n=75$ and $n=44$, respectively, Figure 1B). In order to estimate the predictive value of the SAS score for the possibility of postoperative complications, we performed the receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis. The calculated area under the curve (AUC) was 0.646, which indicates an acceptable discrimination with a possibility of 65% that the predictive model will be able to distinguish between the (-) and (+) groups ($P=0.004$, Figure 1C). In addition, the ROC analysis showed a best cutoff value for the SAS score $\leq 6/\geq 7$, at which the sensitivity and specificity values of the model were maximal (for ≤ 6 , sensitivity = 0.70 and specificity = 0.60; for ≥ 7 , sensitivity = 0.80 and specificity = 0.35; Figure 1C). Patients with SAS points ≤ 6 displayed a significantly higher incidence ($P=0.0001$) of postoperative complications (31/61 patients, 50.82%) than those with ≥ 7 points (13/58 patients, 22.41%, Figure 1D), with mean values of 4.84 ± 1.32 and 7.77 ± 0.58 , and median values of 5 and 8, respectively.

	All Patients	Patients without major Complications	Patients with major Complications	P-value
N	119	75	44	
Preoperative characteristics				
Gender (M/F)	41/78	18/57	23/21	0.4999
Age (years)	50.48±15.93 n=118	46.59±14.51 n=74	57.01±16.24	0.0004
Height (cm)	167.81±12.38 n=118	165.07±12.33 n=74	172.43±11.15	0.0015
Ethnicity (AA/C/A/H)	44/71/2/2	26/47/2/0	18/24/0/2	5.00E-42
Weight (kg)	80.04±24.90 n=118	77.94±19.1 n=74	83.57±32.32	0.2362
ASA (1/2/3)	14/47/58	8/33/34	6/14/24	2.30E-06
HAV (+/-)	2/117	0/75	2/42	0.5
HBV (+/-)	4/115	2/73		0.5
HCV (+/-)	11/108	3/72		0.5
Platelets (K/mm ³)	212.99±86.44	215.59±78.14	208.57±99.81	0.6708
PT (%)	15.85±2.45 n=90	15.50±2.19 n=51	16.29±2.72 n=39	0.1284
T-Bilirubin (mg/dl)	1.80±2.15 n=109	1.43±1.09 n=68	2.41±3.14 n=41	0.0202
Albumin (g/dl)	3.27±0.60 n=109	3.28±0.57 n=69	3.27±0.65 n=40	0.9477
AST (U/L)	202.67±213.03 n=109	195.38±220.75 n=69	215.25±201.12 n=40	0.6409
ALT (U/L)	187.43±195.42 n=109	209.39±217.56 n=69	149.55±144.58 n=40	0.1238
Liver cirrhosis (+/-)	10/109	3/72	7/37	0.5

	All Patients	Patients without major Complications	Patients with major Complications	P-value
N	119	75	44	
Intraoperative characteristics				
Operation Time (min)	216.18±90.29 n=116	195.08 ±73.49 n=73	252.00±104.76 n=43	0.0008
EBL (ml)	744.96±971.31	584.67±734.28	1018.18±1240.92	0.0181
Lowest mean arterial pressure (mmHg)	63.34±8.33 n=117	63.30±7.99	64.94±9.09 n=41	0.9532
Highest mean arterial pressure (mmHg)	104.74±15.39 n=117	103.41±14.28	109.72±17.32 n=41	0.214
Lowest heart rate (per min)	65.31±11.90	63.81±11.30	67.86±12.58	0.0729
Highest heart rate (per min)	100.08±17.28	98.45±16.89	102.84±17.78	0.1823
SAS (points)	6.29±1.87	6.64±1.84	5.71±1.79	0.0078
Resection Type (nonanatomical/anatomical)	6/113	5/70	1/43	0.5
Laparoscopy (+/-)	33/86	27/48	6/38	0.5
Etiology (malignant/benign)	48/71	20/55	28/16	0.4999

AA = African-American; C = Caucasian; A = Asian; H = Hispanic; ASA = American Society of Anesthesiologists; HAV = hepatitis A virus infection; HBV = hepatitis B virus infection; HCV = hepatitis C virus infection; PT = prothrombin time; T-Bilirubin = total bilirubin; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; EBL = estimated blood loss; SAS = surgical APGAR score. Data are expressed as number of patients or mean ± standard deviation.

Table 1: Preoperative and intraoperative characteristics of patients with and without major complications.

Variables	0 Points*	1 Point	2 Points	3 Points	4 Points
Estimated blood loss (mL)	> 1000	601 – 1000	101 – 600	≤ 100	
Lowest mean arterial pressure (mmHg)	< 40	40 – 54	55 – 69	≥ 70	
Lowest heart rate (beats/min)	> 85	76 – 85	66 – 75	56 – 65	≤ 55

*Occurrence of pathological bradyarrhythmia (including sinus arrest, atrioventricular block of dissociation, junctional or ventricular escape rhythms) and asystole also receives 0 points for lowest heart rate. Highest score is 10 and correlates with a good outcome. Lowest score is 0 and is associated with a worse outcome.

Table 2: Surgical APGAR Score.

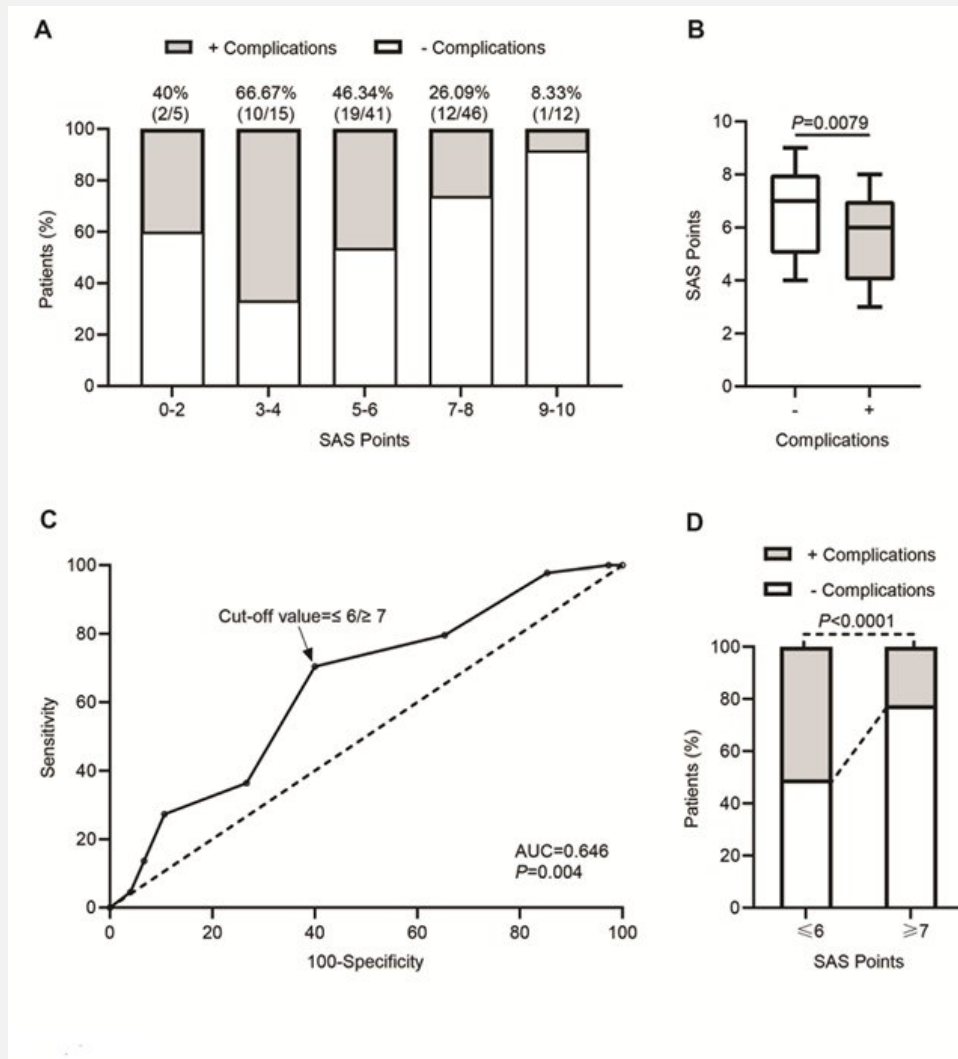


Figure 1: Relationship between SAS and postoperative complications. A) Distribution of patients with and without complications across different range of SAS points (0-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10). Height of the bar indicates percentage of patients. The percentage above bars indicates the ratio of patients with complications after hepatectomy. B) Box and whisker plot representing SAS points of the patients without (-) or with (+) complications after hepatectomy, in which the lines within the box represent median value; the upper and lower lines of the boxes represent the 25th and 75th percentiles respectively; and the upper and lower bars outside box represents the 95th and 5th percentiles respectively. C) Receiver operator characteristic (ROC) curve of SAS points for predicting development of complications after hepatectomy. The calculated area under the curve (AUC) is shown on the graph and the dotted line indicates the best cutoff values ($\leq 6 / \geq 7$) with maximum sensitivity and specificity. D) Bar plot representing percentage of patients without (-) or with (+) complications across SAS points cutoff values ($\leq 6 / \geq 7$) after hepatectomy.

3.3 Increased serum ALT/AST levels as a potential biomarker for postoperative complications

To determine the contribution of diverse clinicopathological factors, we compared the patients without (-) and with (+) postoperative complications according to the preoperative and intraoperative characteristics included in Table 1. The mean serum albumin levels were not significantly different between both groups (3.28 ± 0.57 g/dl in patients (-) compared to 3.27 ± 0.65 g/dl in patients (+), $P=0.95$, Figure 2A, top). No significant differences in this circulating marker of liver injury were detected upon a patient classification across a different range of SAS points as in Figure 1, for any of the groups (Figure 2B, top). Among the most sensitive and widely used liver enzymes detected in serum upon liver injury are the aminotransferases, including aspartate aminotransferase (AST or SGOT) and alanine aminotransferase (ALT or SGPT). Interestingly, despite no apparent differences in the mean values of serum AST between the total number of both groups of patients (195.38 ± 220.75 IU/L in patients (-) compared to 215.25 ± 201.12 IU/L in patients (+), $P=0.64$, Figure 2A, middle), a significant difference is observed between patients included in the group with SAS points 9-10 (96.2 ± 103.25 IU/L in patients (-) compared to 423 ± 423 IU/L in patients (+), $P=0.02$, Figure 2B, middle). Furthermore, significant differences are not observed in the mean values of serum ALT between the total number of patients in both groups (209.39 ± 217.56 IU/L in patients (-) compared to 149.55 ± 144.58 IU/L in patients (+), $P=0.12$, Figure 2A, bottom). Presumably, a significant difference arises between both groups of patients included in the group with SAS points 9-10 (127.4 ± 133.32 IU/L in patients (-) compared to 608 ± 608 IU/L in patients (+), $P=0.01$, Figure 2B, bottom).

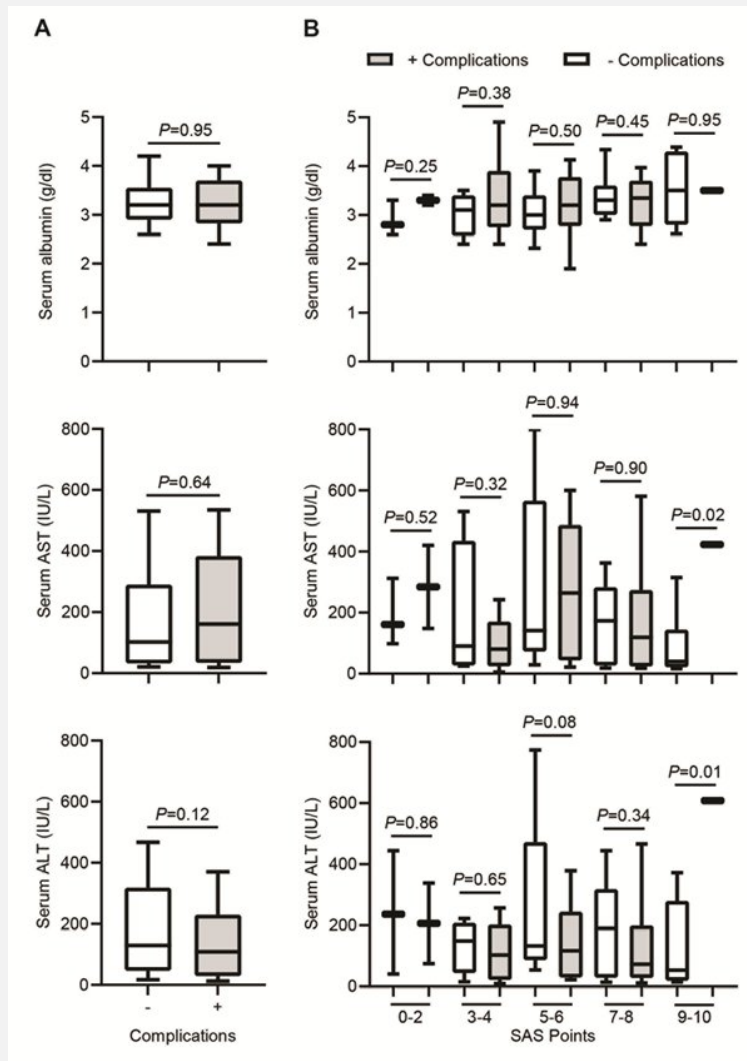


Figure 2: Increased serum ALT/AST levels as a potential biomarker for postoperative complications. A) Box and whisker plot representing serum albumin, serum AST and serum ALT levels across patients without (-) and with (+) complications after hepatectomy. B) Box and whisker plot representing serum albumin, serum AST and serum ALT levels across different range of SAS points (0-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10) after hepatectomy. In both plots, the lines within the box represent median value; the upper and lower lines of the boxes represent the 25th and 75th percentiles respectively; and the upper and lower bars outside box represent the 95th and 5th percentiles respectively.

4. Discussion

Our work demonstrates a good performance of the surgical APGAR Score (SAS) for predicting postoperative complications after liver resection in patients either with hepatocellular carcinoma (HCC) or other benign/malign etiologies. To date, few groups have demonstrated the usefulness of the SAP score calculation in HCC patients with preoperative, but not intraoperative parameters. We detected novel parameters significantly altered in patients with postoperative complications compared to patients without complications. Thus, we propose for the first time the inclusion of two circulating markers in patients with high SAS points, which might suggest, upon further robust validation, an independent early-parameter positively correlating the SAS score prediction. Preoperative and intraoperative factors have significant contributions to the postoperative outcome of patients who undergo major surgeries including hepatectomy [36,37]. Hepatectomy is a major surgery for patients with highly compromised liver disease and comorbid conditions associated to liver injury [38]. This intervention is associated with a high risk of postoperative complications and morbidity [39]. Patients undergoing liver resection are by routine monitored in intensive care units and harbor a high risk of perihospital complications [40]. Early identification of high-risk and low-risk patients would be overall beneficial in clinical practice. Public data collections, like the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), were established by the American College of Surgeons with the purpose to improve the preoperative risk assessment [41]. Despite such concerns, the transition on the eligibility from preoperative to intraoperative parameters was itself challenging and innovative. On the contrary to the predictors of initial use, the SAS score is a simple, straightforward, rapid 10 point-scoring method integrated by the contribution of 3 parameters extracted from anesthesia records: estimated blood loss, lowest intraoperative heart rate and lowest intraoperative mean arterial pressure during the surgical intervention [42]. One clear advantage is that the SAS method does not require elaborated calculations. Previous groups have added considerable amount of evidence for the efficient predictive use of the SAS score in multicenter studies with general surgical patients [43-45], and in a relevant manner on interventions involving resections of esophagus,

stomach, colon, radical cystectomy, thyroid, and aorta [46,19,47,48]. Before the introduction of the SAS score by Gawande et. al. in 2007 [15], the risk assessment in HCC patients undergoing liver resection was rather uneasy due to the introduction of multiple heterogeneous variables [27, 28], and their applications in clinical schedules. The efficiency of the SAS score for liver surgeries was first validated by Pearson et al [29] in 2017, at a later time-point compared to the establishment of SAS score for other surgical interventions, due to the concerns on blood loss usually exceeding the highest EBL category. Previous predictors include the score for end-stage liver disease (MELD), commonly used as a predictor for liver pre-transplant mortality [30,31]. The first use of the surgical Apgar score using strictly intraoperative variables was first validated in 2017 [29]. Since then, abdominal and vascular surgeries have rendered similar approximations [32-35]. Importantly, we observed that the levels of the circulating markers of liver injury are a critical element on postoperative predictions following liver resection. In our cohort, only alanine aminotransferases (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) turned to be significantly different between the two groups of patients (without and with complications) scored with SAS points 9-10, but we did not detect differences for serum albumin. Our patient population is not large enough to draw any firm conclusions about this topic. Nevertheless, our results are encouraging for further research in this direction, despite not being consistent with Tomimaru et al [25]. Several differences might arise from the exclusive use of HCC patients versus the recruitment of patients with diverse highly compromised liver diseases. In addition, our AUC seemed slightly lower compared to the one calculated previously in HCC patients. We obtained a cut off value ≤ 6 / > 7 , a similar value to the obtained by other cohort with HCC [25]. Indeed, a common observation by different groups is that a cut off value of 6/7 points is optimal to differentiate between low- and high-risk patients [49]. This reflects that despite individual differences in the preoperative and intraoperative parameters, the SAS predictive efficiency harbors comparable sensibility and specificity values among dissimilar populations. Some limitations of our study include the fact that the cohort was recruited from a single institution with the participation of a limited number of surgeons. However, the analysis was lead by two members of the surgical team in an unbiased patient-anonymized manner. Also, the intrinsic

variability among patients in the parameters used to calculate the SAS score, naturally expected, is clearly reflected on the wide standard deviations included in Table 2. Despite these limitations, this is the first study in which additional intraoperative parameters are significantly different and associated with postoperative complications. Most of the clinical studies carried on until now aim to compare the AUC values between their internal predictors and the SAS score. With our study, we add to the contributions of rather few approaches including intraoperative, and not only preoperative, parameters for the statistical analysis.

Darstellung des eigenen Anteils

Vor ca. 10 Jahren habe ich keine relevanten Daten finden können, die die postoperative Komplikationen nach Leberresektionen nach der Clavien-Dingo-Klassifikation einteilen. Aus diesem Grund habe ich in der Institution, in der ich damals gearbeitet habe (MUSC, SC, USA), prospektiv gesammelte Daten retrospektiv ausgewertet und die initiale Ergebnisse mit meinen Kollegen diskutiert.

Nach Erhalt der Zustimmung des ethischen Komitees (IRB), entwickelte ich das Konzept der Studie und habe anschließend die Daten aus den Anästhesieprotokollen miteinbezogen. Nach dem Erstellen des initialen Textes konnte ich jedoch über drei Jahren, aus persönlichen und professionellen Gründen, die Publikation des Artikels nicht vorantreiben. Als dies für mich wieder möglich war, habe ich die Literatur über das Thema neu ausgewertet und ein neues Team zusammengestellt, wobei ich statistische und logistische Hilfe bekommen habe.

Zwischenzeitlich habe ich die Arbeit mit Prof. Dr. Bechstein besprochen. Er hat sich bereit erklärt, mich in meinem Promotionsvorhaben zu unterstützen. Die Schrift wurde mit ihm diskutiert. Mit seiner und mit der Unterstützung des Teams konnte ich den Artikel schließlich neu verfassen und publizieren.

Literaturverzeichnis

1. Mittler J, McGillicuddy JW, Chavin KD. Laparoscopic liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 15 (2011): 371-384.
2. Utsunomiya T, Shimada M. Modified hanging method for liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19 (2012): 19-24.
3. Virani S. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 204 (2007): 1284-1292.
4. Takayama T. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 41 (2011): 447-454.
5. Rahbari NN. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol* 18 (2011): 3640-3649.
6. Hsu KY. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World J Surg* 33 (2009): 2412-2419.
7. Kohn GP, Nikfarjam M. The effect of surgical volume and the provision of residency and fellowship training on complications of major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 14 (2010): 1981-1989.
8. Cescon M. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg* 249 (2009): 995-1002.
9. Lee CW. Risk factors for early mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Medicine* 95 (2016): e5028.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240 (2004): 205-213.
11. Xu LN, Yang B, Li GP, et al. Assessment of complications after liver surgery: Two novel grading systems applied to patients undergoing hepatectomy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 37 (2017): 352-356,.

12. Ko CY, Hall BL, Hart AJ, et al. The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: achieving better and safer surgery. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 41 (2015): 199-204.
13. Breitenstein S. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg* 252 (2010): 726-734.
14. Ramacciato G. Hepatocellular carcinomas and primary liver tumors as predictive factors for postoperative mortality after liver resection: a meta-analysis of more than 35,000 hepatic resections. *Am Surg* 78 (2012): 456-467.
15. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen S, et al. An Apgar score for surgery. *J Am Coll Surg* 204 (2007) 201-208.
16. Copeland GP, Jones D, Walters M. Possum: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 78 (1991): 355-360.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13 (1985): 818-829.
18. Prasad SM. Surgical apgar outcome score: perioperative risk assessment for radical cystectomy. *J Urol* 181 (2009): 1046-1052.
19. Regenbogen SE, Bordeianou L, Hutter MM, et al. The intraoperative Surgical Apgar Score predicts postdischarge complications after colon and rectal resection. *Surgery* 148 (2010): 559-566,.
20. Ohlsson, H. & Winso, O. Assessment of the Surgical Apgar Score in a Swedish setting. *Acta Anaesthesiol Scand* 55 (2011): 524-529.
21. Zigelboim I. "Surgical Apgar Score" predicts postoperative complications after cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 116 (2010): 370-373.
22. Nakagawa A. The Surgical Apgar Score predicts not only short-term complications but also long-term prognosis after esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 24 (2017): 3934-3946.
23. Haynes AB. Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. *Surgery* 149 (2011): 519-524.

24. Reynolds PQ, Sanders NW, Schildcrout JS, et al. Expansion of the surgical Apgar score across all surgical subspecialties as a means to predict postoperative mortality. *Anesthesiology* 114 (2011): 1305-1312.
25. Tomimaru Y. Surgical Apgar score for predicting complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 222 (2018): 108-114.
26. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44 (1988): 837-845.
27. Nasraway SA. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest* 107 (1995): 218-224.
28. De Maria S Jr. Association of intraoperative blood pressure instability with adverse outcomes after liver transplantation. *Minerva Anestesiol* 79 (2013): 604-616.
29. Pearson ACS, Subramanian A, Schroeder DR, et al. Adapting the Surgical Apgar Score for perioperative outcome prediction in liver transplantation: A retrospective study. *Transplant Direct* 3 (2017): e221.
30. Klein KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *Plos One* 8 (2013): e80661.
31. Dutkowsky P. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 254 (2011): 745-753.
32. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, et al. MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 9 (2009): 318-326.
33. Rana A. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant* 27 (2013): 627-632.
34. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, et al. An Apgar score for surgery. *J Am Coll Surg* 204 (2007): 201-208.

35. Haynes AB. Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. *Surgery* 149 (2011): 519-524.
36. Yang T. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J Surg* 35 (2011): 2073-2082.
37. Chen L, Wang YB, Zhang YH, et al. Effective prediction of postoperative complications for patients after open hepatectomy: a simplified scoring system based on perioperative parameters. *BMC Surg* 19 (2019): 128.
38. Orcutt ST, Anaya DA. Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer. *Cancer Control* 25 (2018): 23-35.
39. Donadon M. Individualized risk estimation for postoperative morbidity after hepatectomy: The Humanitas score. *HPB* 19 (2017): 910-918.
40. Ishii M. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World J Hepatol* 6 (2014): 745-751.
41. Davenport DL, Bowe EA, Henderson WG, et al. National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) risk factors can be used to validate American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA PS) levels. *Ann Surg* 243 (2006): 636-641.
42. Aniskevich S, Pai SL. Fast track anesthesia for liver transplantation: Review of the current practice. *World J Hepatol* 7 (2015): 2303-2308.
43. Hyder JA, Kor DJ, Cima RR, et al. How to improve the performance of intraoperative risk models: an example with vital signs using the surgical apgar score. *Anesth Analg* 117 (2013): 1338-1346.
44. Shum S, Tanzola R, McMullen M, et al. How well are prebooked surgical step-down units utilized? *J Clin Anesth* 25 (2013): 202-208.
45. Sobol JB, Gershengorn HB, Wunsch H, et al. The surgical Apgar score is strongly associated with intensive care unit admission after high-risk intraabdominal surgery. *Anesth Analg* 117 (2013): 438-446.

46. Ou CY, Hsu SY, Huang JH, et al. Surgical apgar score in patients undergoing lumbar fusion for degenerative spine diseases. *Clin Neurol Neurosurg* 152 (2017): 63-67.
47. Miki Y. Perioperative risk assessment for gastrectomy by surgical apgar score. *Ann Surg Oncol* 21 (2014): 2601-2607.
48. Alsara A. Derivation and validation of automated electronic search strategies to identify pertinent risk factors for postoperative acute lung injury. *Mayo Clin Proc* 86 (2011): 382-388.
49. Shum S, Tanzola R, McMullen M, et al. How well are prebooked surgical step-down units utilized? *J Clin Anesth* 25 (2013): 202-208.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Combining ALT/AST Values with Surgical APGAR Score Improves Prediction of Major Complications after Hepatectomy

am Zentrum der Chirurgie, in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Mitsiev, I., Rubio, K., Ranvir, V. P., Yu, D., Palanisamy, A. P., Chavin, K. D., & Singh, I. (2021). Combining ALT/AST Values with Surgical APGAR Score Improves Prediction of Major Complications after Hepatectomy. *Journal of surgery and research*, 4(4), 656–670. <https://doi.org/10.26502/jsr.10020179>

Frankfurt am Main, den 25.02.2023

(Ort, Datum)



(Unterschrift)