

Aus dem Institut/der Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse von perioperativen Patientenparametern und
Scoringwerten zur Bestimmung des
Outcomes nach Lebertransplantationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ji-Eun Lee

aus Busan, Südkorea

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung	
I.I. Abstract	3
I.II. Einführung	5
I.III. Methodik, Ergebnisse, Diskussion	6
II. Anteilserklärung	10
III. Publikationen	12
IV. Lebenslauf	35
V. Publikationsliste	36
VI. Eidesstattliche Erklärung	37
VII. Danksagung	38

I.I. Abstract

Hintergrund: Die Lebertransplantation (OLT) ist eine etablierte Therapie des nicht reversiblen Leberversagens. Die präoperative Patientenselektion ist bei Spenderorganmangel, hoher Sterblichkeit auf der Warteliste zur OLT und postoperativer Morbidität zunehmend von Bedeutung.

Patienten und Methoden: Die APACHE II und III scores (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) wurden bei 129 Patienten mit akutem Leberversagen (ALV) direkt vor der OLT errechnet und mit der postoperativen Mortalität verglichen. Zum Vergleich zwischen den KCH-Kriterien (*King's College Hospital*), dem MELD score (*model of end-stage liver disease*) und den APACHE II und III scores wurden 87 Patienten in die Untersuchung miteinbezogen, die aufgrund von ALV lebertransplantiert wurden. Die erreichte Punktzahl vor OLT wurde mit der perioperativen Mortalität korreliert. Zwischen 2002 und 2009 wurden 810 Lebertransplantationen durchgeführt. Eine der häufigsten post-OLT-Komplikationen stellt die Narbenhernie dar. Alle Patienten wurden diesbezüglich postoperativ untersucht. Es erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Hernie. Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen den Patientenparametern untersucht.

Ergebnisse: Alter, Geschlecht und Ätiologie des ALVs waren bei der Mortalität nach OLT nicht relevant. Die Überlegenheit von APACHE III für die Evaluation der perioperativen Mortalität bei Patienten mit ALV konnte nachgewiesen werden. Der MELD score und die KCH-Kriterien waren nicht signifikant relevant bei der 3-Monats-Überlebensrate. Der prä-OLT APACHE II war bei der Abschätzung der perioperativen Mortalität weniger signifikant als APACHE III. Der MELD score, die Child-Pugh-Klassifikation und die Genese des Leberversagens waren nicht relevant für die Entwicklung der Narbenhernie. Ein höheres Alter, ein BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ und vorbestehender Diabetes mellitus erwiesen sich als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Narbenhernie.

I.I. Abstract

Background: The liver transplantation (OLT) is the established therapy for irreversible liver failure. The preoperative patient selection is due to donor organ shortage, high mortality on the waiting list for OLT and post-transplant morbidity important.

Patients and Methods: The APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II and III scores were calculated in 129 patients with acute liver failure (ALF) before OLT and compared with the perioperative mortality. For comparison between KCH (King's College Hospital) criteria, MELD (model of end-stage liver disease) score, APACHE II and III score, 87 transplanted ALF patients were included. The scores were calculated before OLT and compared with the perioperative mortality. Between 2002 and 2009, 810 liver transplants were performed. One of the most common post-OLT complications is the incisional hernia. All patients were examined with respect to the post-operative incisional hernia. Patients with hernia were compared to patients without hernia regarding perioperative parameters.

Results: Gender, age and etiology of ALV did not correlate with posttransplant survival. The superiority of APACHE III for the evaluation of perioperative mortality in patients with ALF was proved. The MELD score and the KCH criteria were not significantly relevant to 3-month survival rate. The pre-OLT APACHE II score was less significant than APACHE III in the estimation of perioperative mortality. The MELD score, the Child-Pugh classification and the etiology of liver failure were not relevant to the development of incisional hernia. A higher age, BMI > 25 kg/m² and pre-existing diabetes mellitus showed a significant risk factor for the development of incisional hernia.

I.II. Einführung

Die Lebertransplantation (OLT) ist die etablierte Therapie des nicht-reversiblen Leberversagens. Aufgrund des Missverhältnisses zwischen Organbedarf und Angebot stellt die Patientenselektion im Zuge der OLT eine Herausforderung dar. Aus diesem Grund wurde eine Vielzahl von Scoringsystemen präsentiert. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer werden die *King's College Hospital-Kriterien* (KCH) zur Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei Patienten mit akutem Leberversagen (ALV) benutzt. Die Kriterien unterscheiden zwischen Patienten mit paracetamol-induziertem ALV und anderer Genese des ALV und werden aus mehreren Laborwerten, dem neurologischen Status, dem Alter und der Ätiologie des ALVs errechnet. Die Kriterien liefern eine dichotome Information. Die positive Auswertung entspricht der schlechten Prognose ohne OLT.

Das am weitesten verbreitete Evaluationsmodell zur Lebertransplantation ist das *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD). Der MELD score wurde erstmals im Februar 2002 durch das *United Network for Organ Sharing* (UNOS) für OLT eingeführt. *Eurotransplant* nutzt den MELD score, um die Dringlichkeit einer Transplantation einzustufen. Der MELD score errechnet sich folgendermaßen aus diesen Parametern:

$$10 \times (0.957 \times \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \times \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.643).$$

Das ALV ist ein seltenes, aber akut lebensbedrohliches Krankheitsbild. Patienten mit ALV benötigen intensivmedizinische Behandlung aufgrund der funktionellen Beeinträchtigung mehrerer Organe. Basierend auf der Erfassung mehrerer Laborwerte, Vitalparameter und dem neurologischen Status wurden in dieser Studie Scoringsysteme für intensivpflichtige Patienten wie die *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II und III scores als Prognosefaktoren für eine Lebertransplantation angewandt.

Neben der perioperativen Mortalität ist die Narbenhernie eine der häufigsten post-OLT-Komplikationen mit einer Inzidenz von bis zu 34%. Es wurden folgende Risikofaktoren ermittelt: höheres Alter, männliches Geschlecht, hochgradiger *body*

mass index (BMI), fortgeschrittene Lebererkrankungen, pulmonale Komplikationen nach OLT und eine Immunsuppression mit Mycophenolat mofetil (MMF).

I.III. Methodik, Ergebnisse, Diskussion

Die Daten der jeweiligen Studien wurden in eine Datenbank der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingepflegt und mittels SPSS analysiert. Die Überlebensanalyse erfolgte mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven und dem log-rank-Test. Stetige Variablen wurden durch Mittelwert und Standardabweichung oder als Medianwert aus den 25- und 75-Perzentilen dargestellt und mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Student's t-Test verglichen. Bei kategorischen Variablen kam der X²-Test zum Einsatz. Die Validität der Evaluationsscores wurde mit der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) in der „Receiver-Operating-Characteristics“-Analyse (ROC) geprüft. Eine multivariate logistische Regression wurde zum Vergleich zwischen den KCH-Kriterien, dem MELD score und den APACHE II und III scores ausgeführt.

Zwischen 1988 und 2008 wurden im Campus Virchow-Klinikum der Charité 129 Patienten mit akutem Leberversagen transplantiert. Bei den Patienten wurde der APACHE II und III score direkt vor OLT errechnet und mit der postoperativen Sterberate verglichen. Die Ergebnisse wurden 2011 im Journal „*Annals of Transplantation*“ mit dem Titel „*The APACHE III score as preoperative indicator of patient outcome in liver transplantation after fulminant hepatic failure*“ (Fikatas P, Ulrich F, Lee JE, Sauer IM, Chopra S, Schmidt SC, Pascher A, Pratschke J.) veröffentlicht. Die Sterberate innerhalb von 30 Tagen nach OLT bei ALV betrug insgesamt 9.3%. Alter, Geschlecht und Ätiologie des ALVs waren nicht relevant für die Mortalität nach der Transplantation. In der Analyse des prä-OLT APACHE II scores konnte kein Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen festgestellt werden (12 ± 6 vs. 16 ± 5.3 , $p = \text{ns}$). Patienten, die diese kritische Phase überlebten, hatten im Vergleich zu den Verstorbenen einen signifikant niedrigeren APACHE III score (62 ± 19.4 vs. 82 ± 18 , $p < 0.01$). Der APACHE III score konnte in der ROC-Analyse seine prognostische Validität bestätigen (AUC: 0.784, 95%-CI: 0.64-0.93). Mithilfe des Youden-Index wurden anhand der ROC-Analyse die cut-off-Werte für beide Scoringsysteme ermittelt. Für den APACHE II score wurde ein Grenzwert

von 10 Punkten als optimal vorgeschlagen. Patienten mit <10 Punkten im APACHE II score hatten in der Kaplan-Meier-Kurve eine Sterberate von 3.9%. Patienten mit >10 Punkten wiesen zwar eine erhöhte Mortalität von 12.8% auf, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=NS$). Als cut-off für den APACHE III score wurden 68 Punkte empfohlen. Nur 3.7% der Patienten mit einem APACHE III score <68 verstarben in den ersten 30 Tagen nach OLT. Bei Patienten mit einem APACHE III score >68 war die perioperative Mortalität mit 18.8% signifikant höher ($p=0.001$). Jeder zusätzliche Punktwert im APACHE III score ergab eine Zunahme des Sterberisikos nach der Transplantation um 3.1%. Die unterschiedlichen prognostischen Werte zwischen den APACHE II und III scores könnten durch die Verbesserung und Rekalibrierung des Punktevergabeprotokolls erklärt werden. Für die Berechnung des APACHE III scores wurden weitere klinische Parameter hinzugenommen. Durch den Einschluss des Serum-Bilirubins und der Urinausscheidung sowie der Optimierung der neurologischen Statusdokumentation im APACHE III score konnte das Multiorganversagen infolge eines ALV genauer prognostiziert werden.

Zum Vergleich zwischen KCH-Kriterien, MELD score und den APACHE II und III scores wurden insgesamt 87 Patienten zwischen 1996 und 2008 einbezogen, die aufgrund von ALV lebertransplantiert wurden. Die Punktzahl wurde direkt vor OLT errechnet und mit der perioperativen Mortalität verglichen. Die Ergebnisse wurden 2013 im Journal „*Transplantation Proceedings*“ mit dem Titel „*APACHE III Score Is Superior to King's College Hospital Criteria, MELD score and APACHE II Score to Predict Outcomes After Liver Transplantation for Acute Liver Failure*“ (Fikatas P, Lee JE, Sauer IM, Schmidt SC, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O.) veröffentlicht. Der mithilfe des Youden-Index errechnete cut-off-Wert für den APACHE II score lag bei 8,5 Punkte. Unter den untersuchten Evaluationssystemen erreichte der APACHE II score die höchste Sensitivität (100%) und *negative predictive value* (NPV, 100%). Patienten mit <8,5 Punkte hatten eine signifikant höhere Überlebensrate. Der empfohlene cut-off-Wert für den APACHE III score lag bei 80 Punkte. Der APACHE III score erreichte die höchste Spezifität (90%) und *positive predictive value* (PPV, 50%). Der NPV lag bei 92%. Der APACHE III score erreichte auch das höchste AUC in der ROC-Analyse. Patienten mit einem APACHE III score <80 hatten eine signifikant höhere 3-Monats-Überlebensrate von 92%, wobei 50% der Patienten mit einem APACHE III score >80 kurz nach OLT verstorben waren ($p=.005$). Die KCH-

Kriterien zeigten die niedrigste Sensitivität (33%) und NPV (82%) unter allen untersuchten Evaluationsmodellen. Das PPV war mit 13% auch niedrig. Positive KCH-Kriterien waren nicht signifikant assoziiert mit der post-OLT-Mortalität. Die Kaplan-Meier-Analyse bestätigte dieses Ergebnis. Der mithilfe des Youden-Index errechnete cut-off-Wert für den MELD score lag bei 32 Punkte. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV betragen jeweils 64%, 41%, 16% und 86%. Patienten mit <32 Punkte hatten keine signifikant höhere Überlebensrate. In der multivariaten Cox-Regression-Analyse waren der MELD score und die KCH-Kriterien nicht signifikant relevant für die 3-Monats-Überlebensrate. Die APACHE II und III scores waren dagegen signifikant. Der p -Wert für den APACHE II score betrug <0.05 und für den APACHE III score 0.001.

Eine Narbenhernie ist mit Inzidenz bis zu 34% eine der häufigsten Komplikationen nach einer OLT. Zwischen 2002 und 2009 wurden 810 Lebertransplantationen durchgeführt. Davon wurden 57 aufgrund von ALV durchgeführt. Alle Patienten wurden bezüglich einer Narbenhernie jeweils nach 3, 6, 12, 24 und 60 Monaten nach der OLT untersucht. Die Ergebnisse wurden 2013 im Journal „*Annals of Transplantation*“ mit dem Titel „*Incidence, risk factors and management of incisional hernia in a high volume liver transplant center*“ (Fikatas P, Schoening W, Lee JE, Chopra SS, Seehofer D, Guckelberger O, Puhl G, Neuhaus P, Schmidt SC.) veröffentlicht. Eine operative Versorgung der Narbenhernie erfolgte bei 77 Patienten (9,5%) innerhalb einer medianen Zeit von 21,1 Monaten nach einer OLT. Die Inzidenzrate der Narbenhernie stieg innerhalb von 60 Monaten post OLT um bis zu 15%. In der univariaten Analyse zeigten sich ein höheres Alter, ein BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ und vorbestehender Diabetes mellitus als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Narbenhernie. Patienten mit ALV zeigten keine erhöhte Inzidenzrate bezüglich der Narbenhernie nach OLT. Der präoperative MELD score, die Child-Pugh-Klassifikation und die Genese des Leberversagens waren nicht relevant für die Entwicklung der Narbenhernie ($p=\text{NS}$). Die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus hatte Auswirkungen auf die Entstehung einer Narbenhernie ($p=0.01$). Während der ersten 6 postoperativen Monate hatten 196 Patienten (24,2%) akute Abstoßungsreaktionen, die über 3-5 Tage mit 500 mg Corticosteroid behandelt wurden. Die univariate Analyse zeigte, dass diese Ereignisse signifikant mit der Entstehung einer Narbenhernie korrelieren ($p=0.004$).

Der Mann-Whitney-U-test ergab, dass ein Immunsuppressionschema inklusive Mycophenolat mofetil (MMF) signifikant mit der Ausbildung der Narbenhernie assoziiert ist ($p=0.002$). Im Logrank-Test war jedoch MMF nicht signifikant relevant. In der multivariaten Analyse mit Hilfe der Cox-Regression waren nur das Alter ($p=0.014$), der BMI ($p=0.016$) und die Anzahl der Re-Laparotomien nach OLT ($p<0.001$) signifikant für die Entwicklung einer Narbenhernie relevant.

Zusammenfassend konnte die Überlegenheit von APACHE III gegenüber APACHE II, MELD score und KCH-Kriterien für die Evaluation der perioperativen Mortalität bei Patienten mit ALV nachgewiesen werden. Der MELD score war bezüglich der Entwicklung einer Narbenhernie nach einer Transplantation nicht relevant. Die betreffenden Studien wurden retrospektiv mit lebertransplantierten Patienten in einem Zentrum durchgeführt. Aufgrund des langen Untersuchungszeitraumes und der Entwicklungen und Fortschritte auf medizinischem Gebiet während dieser Zeit könnte es zu einer Beeinflussung der Resultate gekommen sein. Zur Prüfung der hier vorgestellten Ergebnisse sind weitere Analysen in weiteren Transplantationskliniken bzw. multizentrische Studien notwendig.

II. Anteilserklärung

Ji-Eun Lee hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Fikatas P, Ulrich F, **Lee JE**, Sauer IM, Chopra S, Schmidt SC, Pascher A, Pratschke J., The APACHE III score as preoperative indicator of patient outcome in liver transplantation after fulminant hepatic failure., Annals of Transplantation. 2011 Jan-Mar;16(1):18-25.

20 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Aktendurchsicht, Datenerfassung, Vorbereitung des Papers

Publikation 2: Fikatas P, Schoening W, **Lee JE**, Chopra SS, Seehofer D, Guckelberger O, Puhl G, Neuhaus P, Schmidt SC., Incidence, risk factors and management of incisional hernia in a high volume liver transplant center., Annals of Transplantation. 2013 May 16;18:223-30.

35 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Aktendurchsicht, Datenerfassung, Auswertung

Publikation 3: **Lee JE***, Fikatas P*, Sauer IM, Schmidt SC, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O., APACHE III Score Is Superior to King's College Hospital Criteria, MELD score and APACHE II Score to Predict Outcomes After Liver Transplantation for Acute Liver Failure., Transplantation Proceedings. 2013 Jul-Aug;45(6):2295-301.

* gemeinsame Erstautorenschaft

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Literatursuche, Aktendurchsicht, Datenerfassung, Auswertung, Schreiben des Papers, Überarbeitung und Korrekturlesen des Manuskripts bis zur Veröffentlichung.

Heidelberg, den 06.01.2014

Ji-Eun Lee

III. Publikationen

„The APACHE III score as preoperative indicator of patient outcome in liver transplantation after fulminant hepatic failure.“

Fikatas P, Ulrich F, Lee JE, Sauer IM, Chopra S, Schmidt SC, Pascher A, Pratschke J.

Annals of Transplantation. 2011 Jan-Mar;16(1):18-25.

Link: <http://www.annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/881634>

„Incidence, risk factors and management of incisional hernia in a high volume liver transplant center.“

Fikatas P, Schoening W, Lee JE, Chopra SS, Seehofer D, Guckelberger O, Puhl G, Neuhaus P, Schmidt SC.

Annals of Transplantation. 2013 May 16;18:223-30.

Link: <http://dx.doi.org/10.12659/AOT.883914>

„APACHE III Score Is Superior to King's College Hospital Criteria, MELD score and APACHE II Score to Predict Outcomes After Liver Transplantation for Acute Liver Failure.“

Lee JE, Fikatas P, Sauer IM, Schmidt SC, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O.

Transplantation Proceedings. 2013 Jul-Aug;45(6):2295-301.

Link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.125>

IV. Lebenslauf

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

Heidelberg, den 06.01.2014

Ji-Eun Lee

V. Publikationsliste

„The APACHE III score as preoperative indicator of patient outcome in liver transplantation after fulminant hepatic failure.“

Fikatas P, Ulrich F, **Lee JE**, Sauer IM, Chopra S, Schmidt SC, Pascher A, Pratschke J.

Annals of Transplantation. 2011 Jan-Mar;16(1):18-25.

„Incidence, risk factors and management of incisional hernia in a high volume liver transplant center.“

Fikatas P, Schoening W, **Lee JE**, Chopra SS, Seehofer D, Guckelberger O, Puhl G, Neuhaus P, Schmidt SC.

Annals of Transplantation. 2013 May 16;18:223-30.

„APACHE III Score Is Superior to King's College Hospital Criteria, MELD score and APACHE II Score to Predict Outcomes After Liver Transplantation for Acute Liver Failure.“

Lee JE, Fikatas P, Sauer IM, Schmidt SC, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O.

Transplantation Proceedings. 2013 Jul-Aug;45(6):2295-301.

VI. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ji-Eun Lee, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Analyse von perioperativen Patientenparameter und Scoringwerten zur Bestimmung des Outcomes nach Lebertransplantation“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Heidelberg, den 06.01.2014

Ji-Eun Lee

VII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. J. Pratschke danken, der mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht hat.

Ebenso geht mein Dank an Herrn Dr. P. Fikatas, der mir stets Ansprechpartner war und mich zu jeder Zeit mit seinem unerschöpflichen Fundus an thematischen und wissenschaftlichen Hinweisen stets in neue Bahnen gelenkt hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben. Ohne die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung meiner Eltern mit meinem Bruder könnte ich nicht in der Position sein, in der ich jetzt glücklicherweise bin. Sie waren immer für mich da und haben meine innere Ausgeglichenheit und Stärke aufgebaut und gefestigt, die ich während des Medizin-Studiums, während meiner Dissertationsarbeit und in manchen Lebenssituationen dringend gebraucht habe.