

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

DISSERTATION

**„Physiologische Scoringsysteme als Evaluations- und
Prognoseparameter der Lebertransplantation beim akuten
und chronischen Leberversagen“**

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

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Panagiotis Fikatas
aus Nürnberg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Pfitzmann
2. Prof. Dr. med. U. P. Neumann
3. Priv.-Doz. Dr. med. T. Denecke

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung	4
I.I.	Abstract	4
I.II.	Einleitung, Zielsetzung	5
I.III.	Methodik, Ergebnisse, Diskussion	6
II.	Anteilerklärung	13
III.	Originalarbeiten	15
IV.	Lebenslauf	47
V.	Publikationsliste	49
VI.	Selbstständigkeitserklärung	53
VII.	Danksagung	54

I.I. Abstract

Hintergrund: Der Spenderorganmangel und die Sterblichkeit auf der Warteliste zur Lebertransplantation (OLT) stellen weiterhin eine große Herausforderung dar. Durch die Einführung von klinischen Evaluationssystemen sollen objektive Kriterien die Patientenselektion zur OLT optimieren.

Patienten und Methoden: Untersucht wurden der MELD (model of end-stage liver disease) score und der SALT (survival after liver transplantation) score von 462 Patienten (Pt) mit chronischem Leberversagen vor OLT und mit dem 1-Jahres-Überleben verglichen. Für 58 Pt mit polyzystischer Lebererkrankung (PCLD) erfolgte eine separate Analyse des Einflusses des MELD score auf die OLT. Die King's College Criteria (KCC), der laborchemische MELD score und der Bilirubin-Laktat-Ätiologie (BiLE) score wurden für 155 Pt mit akutem Leberversagen (ALV) erhoben und der Zusammenhang mit der konservativen Behandlung oder OLT bzw. Tod analysiert. Für 129 Pt mit ALV wurde die prognostische Wertigkeit der APACHE II und III scores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität nach OLT untersucht.

Ergebnisse: Pt mit chronischem Leberversagen, die das erste Jahr nach OLT überlebten, hatten einen signifikant niedrigeren prä-OLT MELD score (17.99 ± 9.22 vs. 24.68 ± 10.8 , $p < 0.001$). Die gleiche Beobachtung wurde auch für den SALT score gemacht (1.22 ± 0.93 vs. 1.65 ± 0.89 , $p = 0.020$). Bei einem MELD score > 30 überlebten nur 52.6% der Pt ($p < 0.001$). Ein SALT score > 1.7 war ebenfalls ein signifikanter Prognosefaktor ($p = 0.007$). PCLD-Pt hatten einen medianen MELD score von 6. Das 5-Jahres-Überleben war mit 92.3% deutlich besser im Vergleich zu anderen OLT-Indikationen.

Beim ALV zeigten sich die KCC als signifikante Überlebensparameter ($p = 0.0213$). Pt mit ALV, die eine OLT benötigten oder unter medikamentöser Therapie verstarben, hatten einen signifikant erhöhten MELD [$26(20-31)$ vs. $32(26-37)$, $p = 0.0007$] und BiLE score [$4.6(1.6-8.1)$ vs. $9.8(6.5-13.1)$, $p = 0.003$]. Die Kaplan-Meier Analyse bestätigte dieses Ergebnis, bei einem Trennwert von 32 für den MELD score ($p = 0.003$) und 6.9 für den BiLE score ($p = 0.0023$). ALV Pt, die 30 Tage post OLT überlebten, hatten einen signifikant niedrigeren APACHE III score (62 ± 19.4 vs. 82 ± 18 , $p < 0.01$). Bei Pt mit > 68 Punkten erreichte die Mortalität 18.8% ($p = 0.001$). Der APACHE II score hatte keinen signifikanten Einfluss. Jeder zusätzliche Punkt im APACHE III score führt zu einer Zunahme des Sterberisikos um 3.1%.

I.II. Einleitung, Zielsetzung

Seit der ersten orthotopen Lebertransplantation (OLT) 1963 durch Thomas E. Starzl hat sich die Transplantation als Therapie der Wahl beim irreversiblen akuten und chronischen Leberversagen etabliert. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Transplantation, sowohl im klinischen als auch im pharmakologischen Bereich führten zu einer stetigen Verbesserung der postoperativen Ergebnisse. Jedoch die Identifikation jener Patienten, die aufgrund eines progredienten Krankheitsverlaufes eine OLT am dringlichsten benötigen und für diese Prozedur am besten geeignet sind, stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Diese Problematik verschärft sich noch unter dem anhaltenden Spenderorganmangel in Deutschland und der hohen Mortalität von ca. 30% während der Wartezeit auf eine OLT.

Unter dieser Prämisse wurde zunächst 2002 in den USA und 2006 im Gebiet von Eurotransplant der model of end-stage liver disease (MELD) score eingeführt. Die Anwendung des MELD score ergab sich aus einer großen Analyse der United Network for Organ Sharing (UNOS) Datenbank und sollte die subjektiven Kriterien bei der Patientenauswahl zur OLT bei chronischem Leberversagen ersetzen. Schon vor Einführung des MELD scores war in Deutschland für diese Patientengruppe der survival after liver transplantation (SALT) score vorgestellt worden. Bei Patienten mit akutem Leberversagen stellen die King's College Criteria (KCC) den Standard bei der Evaluation zur OLT dar. Aufgrund der binären Aussage der KCC wurde als Pendant zum MELD score der Bilirubin-Laktat-Ätiologie (BiLE) score vorgestellt. Da das ALV eine lebensbedrohliche Situation darstellt und einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf, wurden Prognosescores für intensivpflichtige Patienten wie der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score II und III als Prognosefaktoren der OLT untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die oben genannten physiologischen Scoringsysteme als präoperative Prognoseparameter der OLT zu evaluieren, um zukünftig durch eine akkurate und zuverlässigere Einschätzung des Transplantationsüberlebens eine Optimierung der Indikationsstellung zur OLT in Zeiten kritischen Organmangels zu erreichen.

I.III. Methodik, Ergebnisse, Diskussion

Die Daten der jeweiligen Studie wurden in einer Datenbank durch alle teilnehmenden Zentren eingepflegt und mittels SPSS analysiert. Die Überlebensanalyse erfolgte mithilfe von Kaplan-Meier Kurven und mit dem log-rank Test. Stetige Variablen wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung oder als Medianwert mit der 25. und 75. Perzentile dargestellt und mit dem Mann-Whitney-U Test oder dem Student's t-Test verglichen. Bei kategorischen Variablen kam der χ^2 -Test zum Einsatz. Die Validität der Evaluationsscores wurde mit der Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) in den „Receiver-Operating-Characteristics“ (ROC-Kurven) Analyse geprüft.

Zur Untersuchung der Evaluationsscores beim chronischen Leberversagen erfolgte eine Multicenteranalyse bei der sieben deutsche Transplantationszentren (Berlin, Essen, Hannover, Heidelberg, Mainz, Münster und Regensburg) teilnahmen. Die Ergebnisse wurden 2011 im Journal *„Transplant International“* unter dem Titel: *„Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept.“* (Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP) veröffentlicht.

Es wurden retrospektiv alle Patienten eingeschlossen, die sich zwischen dem 17.12.2006 und 16.12.2007 unter der MELD score basierten Organallokation einer OLT unterzogen. Ausgeschlossen wurden alle Lebendspende-Transplantationen, „Domino“-OLT, Multiorgan-Transplantationen und „high-urgency“ Transplantationen bei ALV. Untersucht wurden die Laborparameter der Patienten zu zwei Zeitpunkten. Bei der letzten Re-Evaluation, da zu diesem Zeitpunkt der MELD score von Eurotransplant bei der Organallokation zum Einsatz kam und der MELD score direkt vor OLT, um einen repräsentativen Wert über den Patientenzustand unmittelbar vor OLT zu erhalten. Zu beiden Zeitpunkten wurde der laborchemische lab-MELD (MELD) score ermittelt. Dialysepflichtige Patienten erhielten automatisch einen Serum-Kreatinin Wert von 4mg/dl. Zusätzlich wurde der SALT score für diese beiden Zeitpunkte anhand der Formel: $SALT = 0.04 \times (\text{Alter in Jahren}) + 0.003 \times (\text{Kreatinin in } \mu\text{mol/l}) - 0.349$ (Cholinesterase in kU/l) errechnet.

Von 468 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 6 Patienten aufgrund fehlender postoperativer Nachsorgedaten aus der Studie ausgeschlossen. Die verbliebenen 462 Patienten hatten einen durchschnittlichen laborchemischen MELD score von 20.5 ± 10.4 zum Zeitpunkt der letzten Re-Evaluation und 19.6 ± 10 unmittelbar prä-OLT. Das 1-Jahres-Überleben betrug 75.8%, das Organüberleben 71.2%. Beim Vergleich der Patienten, die ein Jahr überlebten, zu jenen die verstarben, war der MELD score bei der Re-Evaluation (18.96 ± 9.59 vs. 25.45 ± 11.21 , $p < 0.001$), als auch unmittelbar prä-OLT (17.99 ± 9.22 vs. 24.68 ± 10.8 , $p < 0.001$) signifikant niedriger. Die gleiche Beobachtung konnte auch mit dem SALT score der Überlebenden bei der Re-Evaluation (1.26 ± 0.93 vs. 1.65 ± 0.89 , $p = 0.001$) und unmittelbar prä-OLT (1.22 ± 0.93 vs. 1.65 ± 0.89 , $p = 0.020$) gemacht werden. Bei der 1-Jahres-Organüberlebens-Analyse konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MELD und SALT score und dem postoperativen Outcome bestätigt werden ($p < 0.02$).

Einen MELD score bei der Re-Evaluation von >30 Punkten hatten 21.1% der untersuchten Patienten. In dieser Gruppe betrug das 1-Jahres-Überleben nur 52.6%, während Patienten mit einem niedrigeren MELD score eine signifikant höhere Überlebensrate aufwiesen ($p < 0.001$). In der ROC-Analyse konnte ein Wert von 0.669 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0.609-0.730 errechnet werden. Ein SALT score von >1.7 war ebenfalls ein signifikant negativer prognostischer Faktor ($p = 0.007$). Nur 55% der Patienten mit einem SALT score von >2.5 überlebten 1 Jahr nach OLT. Ähnliche Ergebnisse erzielten der MELD und der SALT score in der Organüberlebens-Analyse.

In der multivariaten Regressionsanalyse wurde der MELD score als einziger unabhängiger signifikanter Überlebensparameter identifiziert ($p = 0.049$). In der Subgruppenanalyse der Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose war der MELD score nur in der univariaten Analyse ein signifikanter Parameter für das Überleben ($p = 0.034$). In der Gruppe der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom hatte der MELD score keinen Einfluss auf das Überleben. Im Gegensatz dazu, konnte sich der SALT score in dieser Gruppe als einziger signifikanter Parameter in der multivariaten Regressionsanalyse behaupten ($p = 0.006$).

Derzeit werden in Deutschland aufgrund des weiterhin bestehenden Organmangels, außer in Fällen mit einem „except“ MELD score, meistens Patienten mit einem MELD score >30 transplantiert. Die oben genannten Ergebnisse bestätigen, dass die aktuell

angewandte Allokationspraxis Patienten mit der schlechtesten Prognose nach OLT auswählt. Trotzdem sollte eine OLT Patienten mit einem MELD score <30 nicht vorenthalten bleiben, da der MELD score nicht als post-OLT Prognoseparameter entwickelt wurde, sondern eine prognoseabhängige Re-Evaluation der OLT-Kriterien dieser Patientengruppe erfolgen. Die nicht-signifikanten Ergebnisse des MELD scores in der Subgruppenanalyse unterstreichen den Bedarf an eine individuelle Anpassung der Selektions- und Prognosekriterien für die unterschiedlichen OLT-Indikationen.

Ein Beispiel für die inakkurate Organallokation unter dem MELD-basierten System bieten Patienten mit isolierter polyzystischer Lebererkrankung (PCLD). Diese Problematik wurde 2011 in der Publikation *„Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study.“* (van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P, Becker T, Kirkegaard P, Metselaar HJ, Drenth JP) in *„Transplant International“* diskutiert.

Die Sklerosierungstherapie, die laparoskopische Fenestrierung oder die Leberresektion können nur bei einem geringen Anteil der Patienten zum Einsatz kommen und dann nur mit temporären Therapieerfolgen. Die OLT stellt die letzte und definitive Behandlungsalternative für Patienten mit polyzystischer Lebererkrankung dar. Langzeitergebnisse über Patienten- und Organüberleben stehen jedoch noch aus

Untersucht wurden die Daten von 534 Patienten, die anhand des „European Liver Transplantation Registry“ von November 1985 bis Juni 2007 mit der Diagnose „polyzystische Lebererkrankung“ transplantiert wurden. Nach Ausschluss von 193 Patienten mit kombinierter Leber- und Nierentransplantation und 42 Patienten mit „polyzystischer Lebererkrankung“, lediglich als weitere Nebenerkrankung, wurden standardisierte Fragebögen an 75 europäische Transplantationszentren versandt. Von 191 Patienten konnten letztendlich die Daten von 58 Fällen mit isolierter PCLD analysiert werden. Hauptindikation zur OLT waren mechanische Beeinträchtigungen der Patienten durch die Lebergröße, gefolgt von Invalidität und Schmerzen. Das 1-Jahres und 5-Jahres-Überleben war mit 94.8% bzw. 92.3% deutlich besser im Vergleich zu anderen OLT-Indikationen. Da PCLD Patienten überwiegend keine renalen und hepatischen Dysfunktionen aufweisen ist deren MELD score sehr niedrig. Unsere Kohorte hatte einen medianen MELD score von 6, was auf eine

Fehlselektion der PCLD Patienten hinweist, insbesondere unter dem Aspekt, dass diese Patientengruppe am meisten von einer OLT profitiert. Aus diesem Grund gab es den Versuch die Kriterien zur OLT bei PCLD auszuweiten. In Betracht kamen: Komplikationen durch die polyzystische Leber (Einblutungen, Infektionen, u.a.), nach Interventionen zur symptomatischen Behandlung, klinische Manifestationen eines Leberversagens bzw. -dekompensation wie Aszitesbildung, portale Hypertension, Obstruktion der Gallengänge oder der Lebervenen, Malnutrition oder eine Synthesestörung mit einem Serum-Albumin $<2.2\text{mg/dl}$.

Eine verminderte Körpermasse konnte an der mittleren Zirkumferenz des Unterarmes gemessen bzw. bestimmt werden. Frauen mit $<23.1\text{cm}$ und Männer mit $<23.8\text{cm}$ mittlerer Zirkumferenz des Unterarms sollten einen „except“ MELD score erhalten. Dabei könnte der MELD score bei Patienten mit oder ohne Niereninsuffizienz bei entsprechend 20 bzw. 15 Punkten beginnen und alle 3 Monate um 3 Punkte gesteigert werden. Die Untersuchung in einer Gruppe von 13 Patienten mit PCLD ergab eine mediane Unterarmzirkumferenz von 27cm, sodass der Einsatz des vorgeschlagenen „except“ MELD scores limitiert bleibt.

Für das ALV wurden in der Literatur mehrere Prognosefaktoren beschrieben. Um eine Validierung der genannten Parameter zu erzielen wurde 2010 eine Multicenteranalyse durchgeführt. Teilgenommen haben alle Universitätskliniken der „Acute Liver Failure Study Group Germany“, inklusive aller großen deutschen Lebertransplantationszentren. Die Ergebnisse wurden 2012 in „*Clinical Gastroenterology and Hepatology*“ unter dem Titel „*Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany.*“ (Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, Fikatas P, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G, Grünhage F, Umgelter A, Trautwein C, Canbay A) publiziert.

Die retrospektive Datenerfassung für den Zeitraum 2008-2009 umfasste 272 Patienten mit ALV. Davon mussten 80 Patienten mit präexistentem bzw. sekundärem Leberversagen und 37 Fälle aufgrund einer milden hepatischen Dysfunktion ($\text{INR}<1.5$) ausgeschlossen werden. Unter den untersuchten Parametern waren die King's College Criteria (KCC), der laborchemische lab-MELD score, und der Bilirubin-Laktat-Ätiologie (BiLE) score ($\text{Bilirubin } (\mu\text{mol/l})/100 + \text{Laktat } (\text{mmol/l}) + 4$ (für kryptogenes ALV, Budd-Chiari-Syndrom oder Phenprocoumon-Vergiftung)).

Die Werte wurden für den Tag der Verlegung auf die Intensivstation ermittelt. Verglichen wurden die Überlebenden ohne OLT mit transplantierten Patienten oder Verstorbenen unter konservativer Therapie.

Die KCC waren signifikant im log-rank Test der Kaplan-Meier Analyse ($p=0.0213$) mit einer Sensitivität von 51% und einer Spezifität von 72%. Der MELD score war signifikant erhöht bei Patienten, die eine OLT benötigten oder unter medikamentöser Therapie verstarben [26(20-31) vs. 32(26-37), $p=0.0007$]. Mit einem cut-off von 32 in der Kaplan-Meier Analyse konnte diese Beobachtung bestätigt werden ($p=0.003$). Die Sensitivität und Spezifität bei einem MELD score von 32 Punkten lag bei jeweils 44% bzw. 82%. Der BiLE score konnte sich ebenfalls als signifikanter und aussagekräftiger Prognoseparameter behaupten. Patienten, die ohne OLT überlebten, hatten einen signifikant niedrigeren BiLE score [4.6(1.6-8.1) vs. 9.8(6.5-13.1), $p=0.003$]. In der Kaplan-Meier Analyse mit einem Trennwert von 6.9 Punkten zeigte sich der BiLE score ebenfalls als signifikanter Prognosefaktor ($p=0.0023$) mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 67%. In der ROC-Analyse erreichte der BiLE score den höchsten AUC-Wert mit 0.777 (95%-Konfidenzintervall (CI): 0.652-0.901) im Vergleich zum MELD score (AUC: 0.707, 95%-CI: 0.570-0.844) und den KCC (AUC: 0.583, 95%-CI: 0.436-0.736) und hat somit die höchste prognostische Exaktheit bei Patienten mit ALV. Da diese Studie mit dem Design Überleben ohne OLT im Vergleich zu OLT oder Tod durchgeführt wurde, könnten die beschriebenen Ergebnisse durch die individuelle Entscheidung zur Transplantation verzerrt werden. Auffällig ist, dass die KCC und der MELD score niedrige Sensitivitäten aufweisen. Eine mögliche Ursache hierfür, könnte die eingeschränkte Anzahl an Werten, die zur Ermittlung dieser Evaluationssysteme verwendet werden, sein. Die hohe Inzidenz eines weiteren Organversagens, zusätzlich zum Leberversagen, zeichnet den schwierigen Verlauf der Therapie des akuten Leberversagens aus. Diese Lücke könnte durch den Einsatz von klinischen Evaluationsscores, die ein Multiorganversagen besser prognostizieren, geschlossen werden.

Weiten Einsatz in der objektiven Einschätzung von kritischen Patienten findet in der Intensivmedizin der APACHE score. Basierend auf der Erfassung mehrerer Laborwerte, Vitalparameter und dem neurologischen Status wurde er auch als ein potentielles Evaluationssystem bei Patienten mit akutem Leberversagen angewandt.

Zwischen 1988 und 2008 wurden in der Charité Campus Virchow Klinikum, 129 Patienten mit akutem Leberversagen transplantiert. Errechnet wurde der APACHE II und III score direkt vor OLT und mit der perioperativen Mortalität 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 dabei insgesamt 9.3%. In der Analyse des prä-OLT APACHE II scores konnte kein Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen festgestellt werden (12 ± 6 vs. 16 ± 5.3 , $p=ns$). Patienten, die diese kritische Phase überlebten, hatten einen signifikant niedrigeren APACHE III score im Vergleich zu den Verstorbenen (62 ± 19.4 vs. 82 ± 18 , $p < 0.01$).

In der ROC-Analyse zeigte der APACHE II score eine AUC von 0.686 mit einem niedrigen 95%-CI von 0.53-0.84. Der APACHE III score konnte in dieser Analyse seine prognostische Validität bestätigen. Er erreichte eine AUC von 0.784 mit einem 95%-CI von 0.64-0.93.

Mithilfe des Youden-Index wurden anhand der ROC-Analyse die cut-off Werte für beide scoring Systeme 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 ($p=0.001$). Mit diesen Grenzwerten erreichte der APACHE III score im Vergleich zum APACHE II eine etwas geringere Sensitivität (75% vs. 83%), bei höherer Spezifität (67% vs. 46%).

Diese Ergebnisse wurden durch die Cox-Regressionsanalyse untermauert. Der prä-OLT APACHE II Wert hatte keinen Einfluss auf das Überleben ($p=ns$), im Gegensatz zum APACHE III score, der sich als ein signifikanter Prognoseparameter bestätigte ($p < 0.001$). Jeder zusätzliche Punktwert im APACHE III score ergab eine Zunahme des Sterberisikos nach der Transplantation von 3.1%.

Der unterschiedliche prognostische Wert zwischen dem APACHE II und III score könnte durch die Verbesserung und Re-Kalibrierung des Punktevergabeprotokolls erklärt werden. In der 3. Generation 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 eine genauere Einschätzung des Multiorganversagens infolge eines ALV erzielt werden.

Ein großer Vorteil des APACHE III scores ist, dass er unabhängig von der Ätiologie des ALV angewandt werden kann. Durch seine Exaktheit und Reproduzierbarkeit könnte er bei der Identifizierung von Patienten mit schlechter Prognose behilflich sein um den Verlust von Organen zu vermeiden bzw. zu minimieren.

Die Zielsetzungen der Studien konnten mit den oben beschriebenen Resultaten erreicht werden. Durch die hohe Patientenzahl in den jeweiligen Analysen konnte eine valide Untersuchung der einzelnen Evaluationsparameter erreicht werden.

Akkurate und verlässliche Prognoseparameter bleiben in Anbetracht des weiterhin bestehenden Organmangels äußerst wichtig und von hohem Interesse.

Ein optimales Selektionssystem zur objektiven Organallokation ist derzeit nicht verfügbar. Unsere Analysen unterstreichen den Bedarf an individuellen Selektionskriterien, angepasst an die jeweilige Transplantationsindikation. Weiterführende Studien zur Prüfung der hier vorgestellten Ergebnisse sollten erfolgen.

II. Anteilserklärung

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

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Studiendesign, Patienteneinschluss, Aktendursicht, Datenerfassung, Auswertung, Literatursuche, Schreiben und Einreichen des Papers, Erstellen der Graphiken und Tabellen, Antwort auf die Fragen der Reviewer, Revision und Wiedereinreichen, Korrespondenz mit den Editoren bis zur Veröffentlichung.

Publikation 2: Weismüller TJ, **Fikatas P**, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP., *Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept.* Transplant International 2011 Jan;24(1):91-9.

20 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Patientenselektion, Aktendurchsicht, Datenerfassung, Überarbeitung und Korrekturlesen des Manuskripts bis zur Veröffentlichung.

Publikation 3: van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, **Fikatas P**, Becker T, Kirkegaard P, Metselaar HJ, Drenth JP; European Liver and Intestine Transplant Association., *Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study.* , Transplantation International 2011 Dec;24(12):1239-45.

20 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Patientenselektion, Aktendurchsicht, Datenerfassung, Follow-up der Patienten, Interpretation der Daten, Überarbeitung und Korrekturlesen des Manuskripts bis zur Veröffentlichung.

Publikation 4: Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, **Fikatas P**, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G, Grünhage F, Umgelter A, Trautwein C, Canbay A; Acute Liver Failure Study Group Germany., *Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany.*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012 Feb 25.

10 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Patientenselektion, Aktendurchsicht, Datenerfassung, Interpretation der Daten, Literaturhinweise, Überarbeitung und Korrekturlesen des Manuskripts bis zur Veröffentlichung.

Berlin, den 20.06.2012

Panagiotis Fikatas

IV. Lebenslauf

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

Berlin, den 30.11.2012

Panagiotis Fikatas

V. Publikationsliste

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.

„Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept.“

Weismüller TJ, **Fikatas P**, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP.

Transplant International. 2011 Jan;24(1):91-9

„Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study.“

van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, **Fikatas P**, Becker T, Kirkegaard P, Metselaar HJ, Drenth JP; European Liver and Intestine Transplant Association.

Transplant International. 2011 Dec;24(12):1239-45.

„Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany.“

Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, **Fikatas P**, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G, Grünhage F, Umgelter A, Trautwein C, Canbay A; Acute Liver Failure Study Group Germany.

Clinical Gastroenterology and Hepatol. 2012 Feb 25.

„Long-term outcome of ATG vs. Basiliximab induction.“

Ulrich F, Niedzwiecki S, Pascher A, Kohler S, Weiss S, **Fikatas P**, Schumacher G, May G, Reinke P, Neuhaus P, Tullius SG, Pratschke J.

European Journal of Clinical Investigations. 2011 Sep;41(9):971-8.

„Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration.“

Ulrich F, Niedzwiecki S, **Fikatas P**, Nebrig M, Schmidt SC, Kohler S, Weiss S, Schumacher G, Pascher A, Reinke P, Tullius SG, Pratschke J.

Clinical Transplantation. 2010 Mar-Apr;24(2):273-80.

„Endoscopic management of biliary obstruction after successful reuse of a liver graft.“

Olschewski P, **Fikatas P**, Pratschke J, Neumann U, Neuhaus P, Puhl G.

Annals of Transplantation. 2009 Apr-Jun;14(2):51-4.

„Evaluation of laparoscopic liver resection with two different Nd:YAG lasers for future use in a high-field open MRI.“

Chopra SS, Wiltberger G, Teichgraeber U, Papanikolaou I, Schwabe M, Schmidt S, **Fikatas P**, Streitparth F, Philipp C, Wichlas F, Seebauer C, Schumacher G.

Photomedicine and Laser Surgery. 2009 Apr;27(2):281-6.

„Heterotopic ileal pancreas with lipoma and coexisting fibromatosis associated with a rare case of gastrointestinal bleeding. A case report and review of the literature.“

Fikatas P, Sauer IM, Mogl M, Menenakos C, Luegering A, Schumacher G, Langrehr J, Neuhaus P.

Journal of Pancreas. 2008 Sep 2;9(5):640-3. Review

Kongressbeiträge

- 2007 Vortrag
„Heterotopes Pankreas mit Lipom bei Fibromatose“
Berliner Chirurgentreffen, Berlin, Deutschland
- 2008 Vortrag
„Wertigkeit des APACHE II und III Score als Prognosefaktor bei orthotoper Lebertransplantation nach akutem Leberversagen“
Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft, Mainz, Deutschland
- Poster
„APACHE II and III Score as Early Indicator of Prognosis in Orthotopic Liver Transplantation after Fulminant Hepatic Failure“
Congress of the International Liver Transplantation Society,
Paris, Frankreich
- 2009 Vortrag
„Meldung zur Transplantation bei akutem Leberversagen - Prognosewert des APACHE scores im Vergleich zum MELD score und King´s College Hospital Criteria“
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie,
München, Deutschland
- 2009 Poster
„20 Jahre Lebertransplantation bei akutem Leberversagen - Vorstellung der Ergebnisse unseres Zentrums“
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie,
München, Deutschland

Poster

„132 Liver Transplantations for Fulminant Hepatic Failure – Results of a High Volume Center”

American Transplant Congress, Boston, U.S.A

Poster

„Evaluation of the APACHE score in comparison to MELD score and King´s College Hospital Criteria in patients with fulminant hepatic failure”

American Transplant Congress, Boston, U.S.A

Vortrag

„132 Liver Transplantations for Fulminant Hepatic Failure – Results of a High Volume Center”

Congress of the European Hepato, Pancreato and Biliary Association, Athen, Griechenland

Poster

„Evaluation of the APACHE score in comparison to MELD score and King´s College Hospital Criteria for fulminant hepatic failure”

Congress of the European Hepato, Pancreato and Biliary Association, Athen, Griechenland

Poster

„132 Liver Transplantations for Fulminant Hepatic Failure – Results of a High Volume Center”

Congress of the European Society of Transplantation, Paris, Frankreich

Poster

„Evaluation of the APACHE score in comparison to MELD score and King´s College Hospital Criteria for fulminant hepatic failure”

Congress of the European Society of Transplantation, Paris, Frankreich

Poster

„132 Liver Transplantations for Fulminant Hepatic Failure – Results of a High Volume Center”

Congress of the International Liver Transplantation Society, New York, U.S.A.

2009

Poster

„Evaluation of the APACHE score in comparison to MELD score and King´s College Hospital Criteria for fulminant hepatic failure”

Congress of the International Liver Transplantation Society, New York, U.S.A.

Vortrag

*„Meldung zur Transplantation bei akutem Leberversagen -
Prognosewert des APACHE scores im Vergleich zum MELD score und
King´s College Hospital Criteria“*

Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft, Berlin,
Deutschland

Poster

*„Lebertransplantation bei akutem Leberversagen
Vorstellung der Zentrumsergebnisse und Analyse der
Prognosefaktoren“*

Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft, Berlin,
Deutschland

2010

Poster

*„Incisional Hernia after Liver Transplantation –
Causes, Treatment and Results“*

Congress of the International Liver Transplantation Society,
Hong Kong, China

Poster

*„The APACHE Score System Is Superior to MELD and King's College
Hospital Criteria“*

Congress of the International Liver Transplantation Society,
Hong Kong, China

2011

Vortrag

„Laparoscopic Ventral Hernia Repair after Liver Transplantation“

Congress of the European Association of Endoscopic Surgery, Turin,
Italien

2012

Vortrag

„Laparoscopic Ventral Hernia Repair after Liver Transplantation“

Congress of the International Liver Transplantation Society,
San Francisco, U.S.A.

Poster

*„Incisional Hernia Repair after Transplantation –
Incidence, Risk Factors and Management“*

Congress of the International Liver Transplantation Society,
San Francisco, U.S.A.

VI. Selbständigkeitserklärung

„Ich, Panagiotis Fikatas, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Physiologische Scoringsysteme als Evaluations- und Prognoseparameter der Lebertransplantation beim akuten und chronischen Leberversagen“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 20.06.2012

Panagiotis Fikatas

VII. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer und Doktorvater, PD Dr. med. Robert Pfitzmann, dem von der ersten Stunde an kein Weg zu weit und keine Erläuterung auch noch so komplexer Fragestellungen zuviel gewesen ist. Von der Bereitstellung des Themas, bis zum späteren Niederschreiben und Korrekturlesen, stand er mir mit Rat und Tat jederzeit zur Seite. Seinen Bemühungen ist es zu verdanken, dass ich als Arzt in der Klinik der Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie tätig werden konnte und diese Dissertation verfasste.

Zu großem Dank für bin ich Prof. Peter Neuhaus verpflichtet. Meine klinische und wissenschaftliche Laufbahn unter seiner Leitung ermöglichte es diese Studien zu veröffentlichen.

Besonders möchte allen Mitarbeitern der Klinik der Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie danken. Jeder einzelne stand gerne zur Verfügung und hat dazu beigetragen, dass eine beachtliche Menge an Daten zusammengetragen wurde. Herzlich möchte ich Herrn Michael Hipper-Benscheidt danken, für die Hilfe bei der Erstellung der Datenbank und der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinen Eltern danken. Sie haben meine Universitätsausbildung ermöglicht und standen mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite.