

Aus dem Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Infektiologie)
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

**Der transjuguläre intrahepatische portosystemische
Shunt (TIPS) in der Therapie der portalen
Hypertension: Indikation, Stentauswahl,
Langzeitverlauf, Komplikationen und prognostische
Faktoren in einer retrospektiven monozentrischen
Studie**

INAUGURAL–DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2016

von Markus Michael Muljono
geboren in Paderborn

Dekanin: Frau Prof. Dr. Kerstin Krieglstein

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. Robert Thimme

2. Herr PD Dr. Torben Pottgießer

Jahr der Promotion: 2016

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Leberzirrhose: Definition, Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2	Die portale Hypertension	3
1.2.1	Definition der portalen Hypertension	3
1.2.2	Pathophysiologie der portalen Hypertension	3
1.2.3	Diagnostik zum Nachweis der portalen Hypertension	5
1.2.4	Komplikationen der portalen Hypertension: Varizen und Aszites	5
1.2.5	Bedeutung des TIPS in der Therapie der portalen Hypertension	7
1.3	TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt)	9
1.3.1	Die Entwicklung des TIPS: Von 1969 bis heute	9
1.3.2	Indikationen und Kontraindikationen für die TIPS-Anlage	10
1.3.3	Beschreibung der TIPS-Implantation	12
1.3.4	Komplikationen der TIPS-Implantation	12
1.3.5	Prognostische Faktoren und Scores der TIPS-Anlage	15
2	Ziele der Arbeit	18
3	Methoden	19
3.1	Genehmigung durch die Ethik-Kommission	19
3.2	Patientenauswahl	19
3.2.1	Patientensuche und Patientenidentifikation	19
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2.3	Ergebnisse der Patientensuche	21
3.3	Analyse-Zeitpunkte und Parameter	21
3.3.1	Gewählte Analyse-Zeitpunkte	21
3.3.2	Erhobene Parameter	22
3.3.3	Definitionen und Erläuterungen einzelner Parameter	26
3.3.4	Erhebung der Überlebensdaten	28
3.4	Statistische Analysen	28
4	Ergebnisse	31
4.1	Baseline-Charakteristika der Studienkohorte	31
4.2	Technische Daten der TIPS-Anlage	35
4.3	Komplikationen der TIPS-Anlage	39
4.4	Laborwerte vor und nach TIPS-Anlage im Vergleich	41
4.5	Risikofaktoren für das Auftreten einer postinterventionellen hepatischen Enzephalopathie	44
4.6	TIPS-Revisionen	47

4.7 Overall Survival	50
4.7.1 Overall Survival aller Patienten.....	50
4.7.2 Overall survival von Patienten ohne TIPS-Revision	52
4.8 HCC-Entwicklung	56
4.9 TIPS-Anlage bei Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax	58
5 Diskussion	62
5.1 Effektivität der TIPS-Anlage	62
5.2 Laborwerte vor und nach TIPS-Anlage	64
5.3 Komplikationen der TIPS-Anlage	68
5.3.1 Shunt-Dysfunktionen und Revisionen	68
5.3.2 Postinterventionelle hepatische Enzephalopathie	73
5.3.3 Seltener peri- und postinterventionelle Komplikationen.....	79
5.4 Overall Survival nach TIPS-Anlage	80
5.5 HCC-Entwicklung	86
5.6 Besonderheiten bei TIPS-Patienten mit hepatischem Hydrothorax	86
6 Zusammenfassung	89
7 Literaturverzeichnis	90
Anhang: Abkürzungsverzeichnis	101
Anhang: Detaillierte Ergebnisse	103
Anhang: Tabellenverzeichnis	111
Anhang: Abbildungsverzeichnis	114
Anhang: Musterbrief an das Einwohnermeldeamt	116
Danksagung	117
Curriculum vitae	118

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose: Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Die Leberzirrhose ist eine Spätfolge verschiedener Lebererkrankungen. Eine chronische Leberschädigung führt dabei zur Entzündungsreaktion mit Untergang der Hepatozyten und fibrotischem Umbau der Läppchen- und Gefäßstruktur. Die histopathologische Trias der Parenchymzellnekrose, entzündlichen Fibrose und Ausbildung einer abnormalen nodulären Regeneration ist kennzeichnend für die Leberzirrhose (Anthony et al., 1978) (siehe Abbildung 1-1).

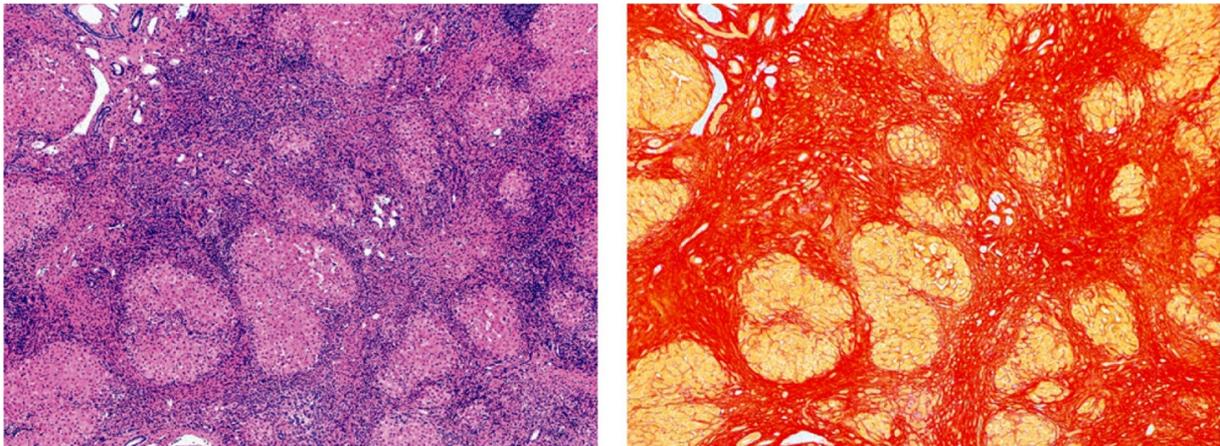


Abbildung 1-1: Histologisches Bild einer fortgeschrittenen Leberzirrhose: Links Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) zur Übersichtsdarstellung der abnormalen nodulären Regeneration. Rechts Picro-Sirius-Rot-Färbung (PSR-Färbung) zur Darstellung der diffusen Bindegewebsvermehrung durch fibrotischen Umbau (Kollagen rot gefärbt) (Tsochatzis et al., 2014).

In Abhängigkeit der Größe der Regeneratknoten lässt sich die Leberzirrhose morphologisch in drei Typen einteilen: die mikronoduläre Leberzirrhose (Durchmesser der Regeneratknoten < 3 mm), die makronoduläre Leberzirrhose (Durchmesser der Regeneratknoten 3 mm – 3 cm) und eine gemischtknotige Leberzirrhose mit einem Mischbild der beiden anderen Typen (Anthony et al., 1978).

Die beiden häufigsten Ursachen der Leberzirrhose sind der Alkoholabusus und die chronischen Virushepatitiden B (B/D) und C. Seltener Ursachen sind chronische Gallenwegserkrankungen wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Stoffwechselkrankheiten wie die Hämochromatose,

Morbus Wilson und der α 1-Antitrypsinmangel, das Budd-Chiari-Syndrom, die Autoimmunhepatitis, die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und die kardial-bedingte Zirrhose durch eine chronische Rechtsherzinsuffizienz mit Rückstau des Blutes in die Leber (Diehl and Kochsiek, 2003).

Die Leberzirrhose tritt in der Bundesrepublik Deutschland mit einer Inzidenz von ca. 250/100.000/Jahr auf. Männer erkranken häufiger als Frauen (Diehl and Kochsiek, 2003).

Die am weitesten verbreitete Klassifikation für die Leberzirrhose ist die Child-Pugh-Klassifikation, mit der die Leberzirrhose in 3 Stadien eingeteilt und prognostisch eingestuft werden kann (D'Amico et al., 2006; Schuppan and Afdhal, 2008) (siehe Tabelle 1-1).

Child-Pugh-Score	1-Jahres-Überleben	2-Jahres-Überleben
A	95%	90%
B	80%	70%
C	45%	38%

Tabelle 1-1: Child-Pugh-Score und Überlebensprognose

Funktionell führt die Leberzirrhose zur Leberinsuffizienz, welche sich vor allem mit einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren und von Albumin, einer eingeschränkten Entgiftungsfunktion und einer Abnahme der Bilirubin-Sekretion bemerkbar macht. Die Leberzirrhose prädisponiert auch zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) – vor allem wenn sie durch die chronischen Virushepatitiden B und C, Alkoholkonsum oder eine NASH bedingt ist (Gomaa et al., 2008). Wenn die Funktionseinschränkung nicht mehr kompensiert werden kann, spricht man von einer dekompensierten Leberzirrhose. Zwei hier hervorzuhebende Komplikationen einer dekompensierten Leberzirrhose sind das Auftreten einer portalen Hypertension und einer hepatischen Enzephalopathie.

1.2 Die portale Hypertension

1.2.1 Definition der portalen Hypertension

Abhängig vom Schweregrad der Leberzirrhose kommt es zu einer Zunahme des Drucks in der Pfortader (Vena portae). Als Goldstandard der Pfortaderdruckmessung wird der Lebervenenendruckgradient („hepatic venous pressure gradient [HVPG]“) verwendet. Bei Erhöhungen ≥ 5 mmHg spricht man von einer portalen Hypertension (Dietel, M. et al., 2009). Als klinisch relevant wird eine Druckerhöhung > 10 mmHg betrachtet, weil es ab diesem Schwellenwert zur Ausbildung von Varizen kommen kann (de Franchis, 2000; Ripoll, 2007).

1.2.2 Pathophysiologie der portalen Hypertension

Es wurden zwei verschiedene Theorien zur Erklärung der Zunahme des transhepatischen Druckgradienten bei Leberzirrhose postuliert: Die „backward flow“-Theorie und die „forward flow“-Theorie (Fernandez, 2014; Gupta et al., 1997; Schuppan and Afdhal, 2008)

Bei der „backward flow“-Theorie wird davon ausgegangen, dass es zu einer intrahepatischen Erhöhung des Gefäßwiderstandes kommt: Der gleichzeitige Zerfall der Hepatozyten und die Bildung von Regeneratknoten führen zu der in Kapitel 1.1 beschriebenen Veränderung der Leberarchitektur, in deren Folge es zur Störung der Mikrozirkulation kommt. Diese beruht auf der Einengung der Sinusoide durch Kollagenablagerung im Disse'schen Raum durch aktivierte hepatische Sternzellen, Veränderungen der Endothelzellen und der expansiven Bildung von Regeneratknoten, die die Sinusoide komprimieren und die Verbindung zwischen Portalvenen und Zentralvenen unterbinden (morphologische Komponente). Darüber hinaus induziert ein Mangel an intrahepatischen Vasodilatoren, vor allem durch verringerte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den dysfunktionalen Endothelzellen, und ein Überschuss an Vasokonstriktoren, vor allem Endothelin, Thromboxan A₂, Noradrenalin und Angiotensin II, eine sinusoidale Lumenreduktion (dynamische Komponente). Die Gefäßobliteration und Zunahme des sinusoidalen Strömungswiderstandes der verbleibenden Gefäße bedeuten eine Reduktion des

Gesamtgefäßquerschnitts der Leber. Dieser führt zur Widerstandserhöhung mit Rückstau des Blutes im portalen Stromgebiet („backward flow“).

Bei der „forward flow“-Theorie wird davon ausgegangen, dass die bei Leberzirrhose stets zu beobachtende hyperdynamische Kreislauftsituation mit vermindertem peripherem vaskulären Widerstand und gesteigertem Herzminutenvolumen bei gleichzeitiger Eröffnung portosystemischer Kollateralen die Ursache der portalen Hypertension ist. Obwohl zu erwarten wäre, dass durch Eröffnung der Kollateralen der transhepatische Druckgradient sinkt, kommt es durch Erhöhung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet zum Gegenteil. Diese Erhöhung beruht zum einen auf einer verstärkten mesenterialen Angiogenese, zum anderen auf der Dilatation der Mesenterialarterien. Diese Dilatation der Mesenterialarterien ist auf die erhöhte Produktion von Vasodilatoren, vor allem Stickstoffmonoxid (NO), im Splanchnikusgebiet und der verminderten Wirkung endogener Vasokonstriktoren auf die Mesenterialgefäße zurückzuführen. Dadurch kommt es zum vermehrten Zufluß von Blut in die Pfortader („forward flow“).

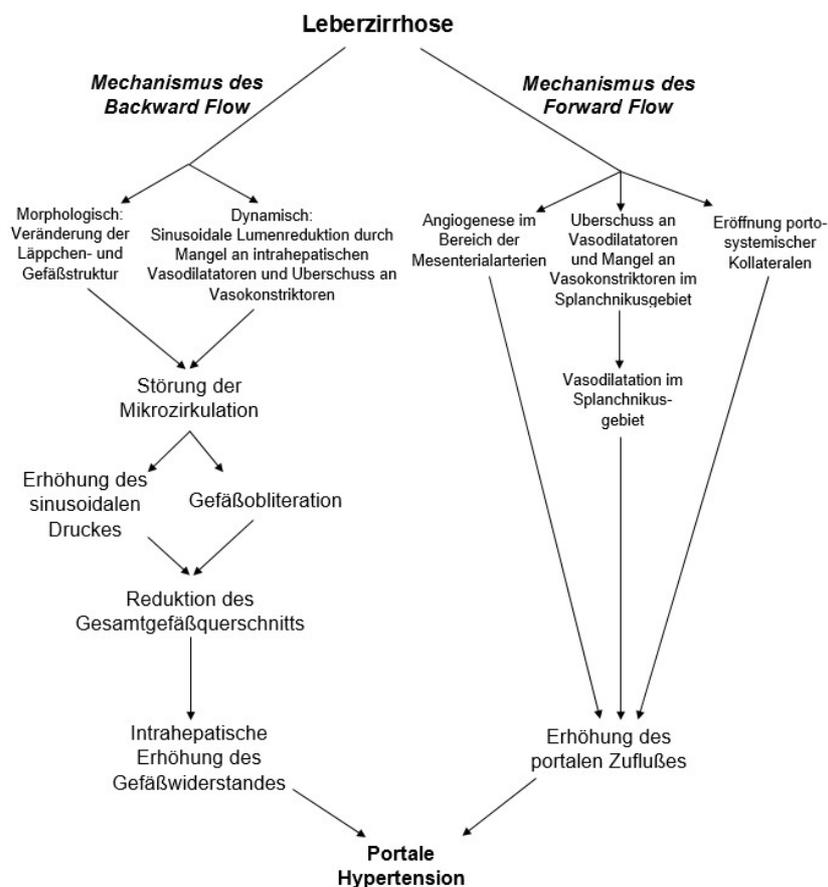


Abbildung 1-2: Pathophysiologie der Portalen Hypertension: Übersichts-Darstellung des Backward Flow- und Forward Flow-Mechanismus

1.2.3 Diagnostik zum Nachweis der portalen Hypertension

Der Pfortaderdruck wird entweder invasiv oder duplexsonographisch gemessen. Genauer ist die invasive Messung in Form eines transjugulär eingeschwemmten Ballonkatheters, mit dem der in den Lebersinusoiden vorherrschende Druck gemessen werden kann. Dieser gemessene Druckwert wird als Wedged Hepatic Vein Pressure (WHVP) bezeichnet und entspricht bei einer zirrhotisch veränderten Leberarchitektur dem Pfortaderdruck. Bei der duplexsonographischen Messung kann der Pfortaderdruck nur indirekt ermittelt werden. Dazu wird die maximale Flussgeschwindigkeit in der Pfortader gemessen. Erfahrungsgemäß weisen erniedrigte Flussgeschwindigkeiten auf eine Flussverlangsamung infolge portaler Hypertension hin. Normalerweise beträgt die Flussgeschwindigkeit in der Pfortader 20-40 cm/s. Bei einer Flussgeschwindigkeit von weniger als 15 cm/s gilt eine portale Hypertension als wahrscheinlich. Aufgrund eventuell vorhandener portokavaler Shunts ist die alleinige Verwendung der Flussgeschwindigkeit nicht empfehlenswert. Es müssen auch indirekte sonographische Zeichen der portalen Hypertension wie eine Dilatation der Pfortader (auf mehr als 15 mm), die Strömungsrichtung (eventuelle Strömungsumkehr), ein verändertes Flussprofil, eine Dilatation der Milzvene (auf mehr als 10 mm), der größte Milzdurchmesser (mehr als 12 cm), der Nachweis von portokavalen Kollateralen am Leberhilus und der Nachweis von Aszites zur Diagnosestellung berücksichtigt werden (Al-Nakshabandi, 2006; Iranpour et al., 2015; Rössle, 2013).

1.2.4 Komplikationen der portalen Hypertension: Varizen und Aszites

Die portale Hypertension bildet die Grundlage für rezidivierende Varizenblutungen und für die Bildung von therapierefraktärem Aszites.

Varizen entwickeln sich durch Rückstau des venösen Blutes von der Portalvene in die zuführenden Gefäße, wodurch Kollateralkreisläufe vom portalen zum kavalen Venensystem entstehen. Der porto-gastro-ösophageale Kollateralkreislauf, welcher zur Bildung von Ösophagus- und/oder Fundusvarizen führt, und der Umbilikal-Kollateralkreislauf, welcher eine Verbindung zwischen Umbilikalvenen und

epigastrischen Venen herstellt, sind am bedeutendsten. Bei einem transhepatischen Druckgradienten (HVPG) > 10 mmHg ist die Bildung von Ösophagusvarizen wahrscheinlich. Bei einem transhepatischen Druckgradienten (HVPG) > 12 mmHg besteht für diese erhöhte Rupturgefahr (Ripoll, 2007).

Aszites entsteht durch zwei Mechanismen:

- 1) Es kommt zu einer Zunahme des hydrostatischen Drucks in der Pfortader bei gleichzeitig gesunkenem kolloidosmotischem Druck. Der verringerte kolloidosmotische Druck ist auf die verminderte Plasmaproteinsynthese infolge der eingeschränkten Leberfunktion zurückzuführen. Maßgeblich ist dabei die verringerte Albuminsynthese.
- 2) Es kommt zu einer Steigerung der Natrium- und dadurch Wasserretention im proximalen Tubulus der Niere. Dies ist auf einen sekundären Hyperaldosteronismus durch verminderte hepatische Aldosteroninaktivierung und vermehrte Aldosteronsynthese zurückzuführen. Während die verminderte hepatische Aldosteroninaktivierung durch die Leberinsuffizienz bedingt ist, beruht die Zunahme der Aldosteronsynthese auf der splanchnischen Vasodilatation bei gleichzeitiger Hypovolämie der zentralen Arterien. In den zentralen Arterien wird das verminderte intravasale Volumen von Barorezeptoren registriert. Dadurch kommt es unter anderem zu einer kompensatorischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und einem erhöhten Sympathikotonus. Diese führen wiederum zu einer Verdünnungshyponatriämie.

Durch beide Mechanismen wird eine permanente Sequestration von Flüssigkeit aus dem intravasalen Raum in die Peritonealhöhle induziert. Dabei ist entscheidend, dass die Menge des gebildeten Transsudats die Menge der über das Lymphsystem abtransportierten Flüssigkeit übersteigt (Dietel et al., 2009; Moore and Van Thiel, 2013).

Das Vorliegen von Aszites ist mit einer erhöhten Infektionsgefahr in Form der spontan bakteriellen Peritonitis assoziiert. Diese tritt bei 10-30% der Patienten mit Aszites auf und ist ein Zeichen für eine schlechte Prognose der Patienten mit einer Letalität von bis zu 50% (Rimola et al., 2000).

Bei 10% der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites wird auch das hepatorenale Syndrom beobachtet, welches durch eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet ist. Es werden zwei klinische Erscheinungsformen unterschieden: Das hepatorenale Syndrom Typ 1 ist durch eine rasch-progressive Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer Verdoppelung des initialen Serumkreatinins auf $> 2,5$ mg/dl innerhalb von 2 Wochen gekennzeichnet. Das hepatorenale Syndrom Typ 2 hingegen ist durch eine langsam-progressive Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem erhöhten Serum-Kreatinin von 1,5-2,5 mg/dl gekennzeichnet. Das hepatorenale Syndrom beruht auf einer systemischen Vasodilatation („vascular underfilling“), welches über die Aktivierung neurohumoraler Mechanismen eine Natriumretention und renale Vasokonstriktion bewirkt. Das hepatorenale Syndrom tritt typischerweise bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites auf und erfordert den Ausschluss anderer Ursachen, wobei die Diagnose erst nach mindestens 72-stündiger Diuretika-Pause gestellt werden darf (Dietel, M. et al., 2009; Rössle and Gerbes, 2010).

Nach Literaturangaben wird bei 5-10% der Leberzirrhose-Patienten mit Aszites ein hepatischer Hydrothorax beobachtet. Ein hepatischer Hydrothorax entsteht durch Kommunikation der Peritonealhöhle (höherer Druck) mit der Pleurahöhle (geringerer Druck) durch kleinste Zwerchfelldefekte. Alle Patienten zeigen gleichzeitig eine deutliche Aszitesbildung (von Bierbrauer, 2010).

1.2.5 Bedeutung des TIPS in der Therapie der portalen Hypertension

Die Grundlage der Therapie der portalen Hypertension besteht – wenn auch selten möglich - in der Behandlung der ursächlichen Erkrankung. Darüber hinaus werden die Komplikationen der portalen Hypertension selbst behandelt: Aszites lässt sich zusätzlich medikamentös und Varizen medikamentös und endoskopisch therapieren. Wenn diese Therapieoptionen nicht wirksam genug sind, besteht vor allem für rezidivierende Varizenblutungen und therapierefraktären Aszites mit dem transjugulären portosystemischen Shunt (TIPS) eine weitere Behandlungsmöglichkeit. Der TIPS ist eine interventionelle Methode um eine Kurzschlussverbindung zwischen dem portal-venösen System (in der Regel dem rechten Pfortaderast) und dem

systemischen Blutkreislauf (in der Regel der rechten Lebervene) herzustellen. Dadurch wird der portosystemische (transhepatische) Druckgradient gesenkt. Rezidivierende Varizenblutungen und therapierefraktärer Aszites stellen die beiden häufigsten Indikationen für eine TIPS-Implantation dar.

Die Behandlung der Varizenblutungen lässt sich einteilen in die Primär- und die Sekundärprophylaxe. Zur Primärprophylaxe wird entweder die endoskopische Ligaturbehandlung oder die dauerhafte Gabe eines nichtselektiven Betablockers eingesetzt. Die endoskopische Ligaturbehandlung ist dabei das mittlerweile bevorzugte Verfahren, weil nur maximal 50% der Patienten unter der medikamentösen Therapie eine ausreichende langfristige Senkung des HVPG erreichen (Gluud and Krag, 2012; Turnes et al., 2006). Die Sekundärprophylaxe gegen Varizenblutungen erfolgt entweder interventionell mittels wiederholter endoskopischer Ligaturbehandlungen bis die Obliteration aller Varizen erreicht ist oder durch die Anlage eines TIPS. Der TIPS ist vor allem den Patienten vorbehalten, die durch endoskopisches oder medikamentöses Management nicht befriedigend einstellbar sind (Dietel, M. et al., 2009).

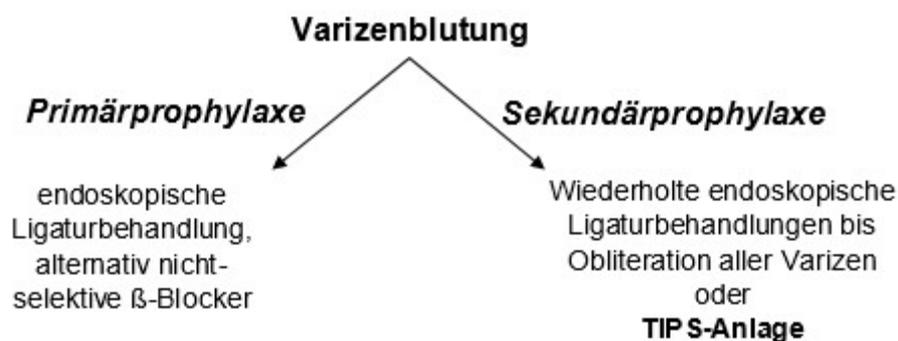


Abbildung 1-3: Bedeutung des TIPS in der Therapie der Varizenblutung

Patienten mit geringen Aszites-Mengen sollten zunächst durch Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion behandelt werden. Patienten mit mäßigen Aszites-Mengen erfordern meist die zusätzliche Gabe von Aldosteronantagonisten und/oder Diuretika. Bewährt hat sich die Gabe von Spironolacton und ggf. die zusätzlich Gabe von Schleifendiuretika. Besteht unter Einhaltung einer natriumarmen Diät und einer Höchstdosis von 400mg Spironolacton und weiterer Diuretika immer noch Aszites, wird dieser Aszites nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) als therapierefraktär eingestuft. In

diesem Fall sollte die Behandlung mittels wiederholter Parazentesen oder durch einen TIPS in Betracht gezogen werden (Dietel, M. et al., 2009).

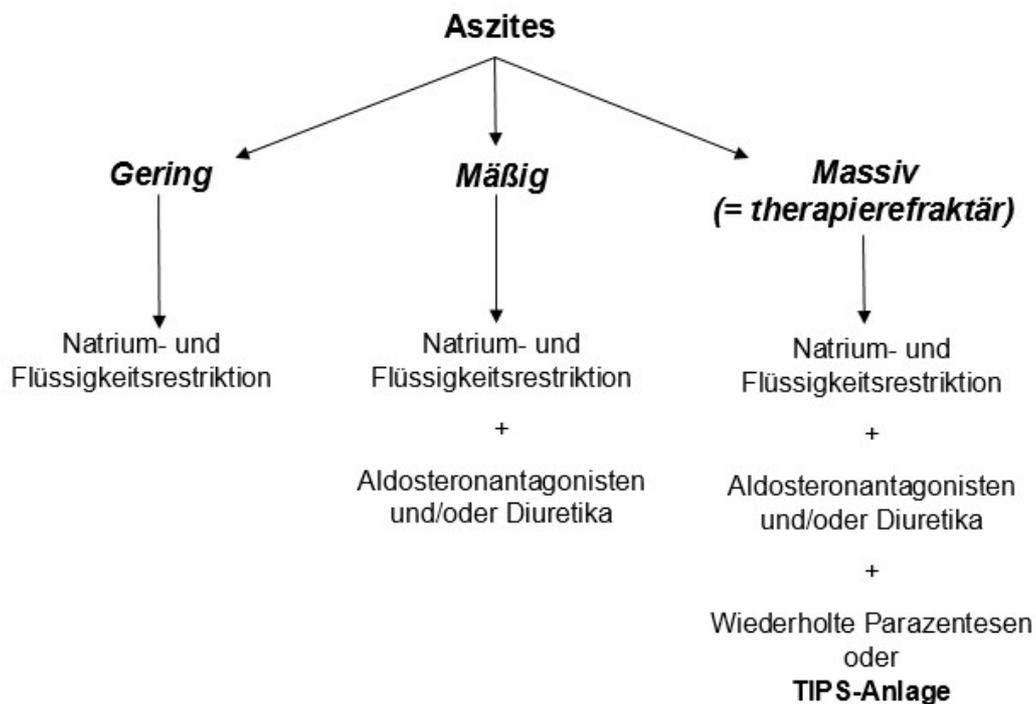


Abbildung 1-4: Bedeutung des TIPS in der Therapie des Aszites

Als definitive Therapie der Leberzirrhose und somit auch der Komplikationen der portalen Hypertension gilt die Lebertransplantation, die bei jedem Patienten evaluiert werden sollte (Dietel, M. et al., 2009).

1.3 TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt)

1.3.1 Die Entwicklung des TIPS: Von 1969 bis heute

Bereits im Jahre 1969 wurden von Joseph Rösch *et al.* erstmals eine interventionelle Technik beschrieben, mit der eine transjuguläre portosystemische Shunt-Verbindung in den Lebern von Hunden geschaffen wurde (Rösch *et al.*, 1969). 1982 beschrieben Colapinto *et al.* in einem Fallbericht als erste den Einsatz am Menschen (Colapinto *et al.*, 1982); 5 Jahre später bewiesen beide die klinische Anwendbarkeit in einem Versuch an 20 Patienten (Gordon *et al.*, 1987). 1985 etablierten Palmaz *et al.* expandierbare Metallstents zur Schaffung der portosystemischen Shunt-Verbindung (Palmaz *et al.*, 1985, 1986). Im Rahmen des Freiburger TIPS-Projekts wurde unter der

Leitung von Prof. Rössle und mit Unterstützung von Palmaz bereits 1987 in Freiburg der erste TIPS implantiert (Rössle, 2013). In den Folgejahren verringerte die verbesserte technische Durchführung, insbesondere die sonographisch gesteuerte Punktion der Pfortader, die Zeitdauer für eine TIPS-Anlage von den anfänglich häufigen 7-8 Stunden auf die heute typischen 1-2 Stunden (Perarnau et al., 1991). Der Einsatz Polytetrafluorethylen-beschichteter Stents half dabei die Rate der Shunt-Dysfunktionen zu verringern (Bureau et al., 2004; Perarnau et al., 2014). Nicht zuletzt trug auch die zunehmende klinische Erfahrung dazu bei diejenigen Patienten auszuwählen, bei denen die TIPS-Anlage die größten Erfolgsaussichten versprach (Bari and Garcia-Tsao, 2012; Boyer et al., 2010).

1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen für die TIPS-Anlage

Die beiden Indikationen, für die die Wirksamkeit des TIPS in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde, sind die Sekundärprävention einer Varizenblutung und der therapierefraktäre Aszites (Boyer, 2003; Colombato, 2007; Ochs et al., 1995; Rössle et al., 1994, 2000). Diese stellen heute auch die beiden häufigsten Indikationen für eine TIPS-Anlage dar. Weitere mögliche Indikationen für eine TIPS-Anlage umfassen unter anderem das hepatorenale Syndrom, der refraktäre hepatische Hydrothorax und das Budd-Chiari-Syndrom. Die portale Hypertension beim Budd-Chiari-Syndrom ist durch eine posthepatische Ausflußblockade bedingt, welche auf einen thrombotischen Verschluss der Lebervenen zurückzuführen ist. Bleibt unter einer therapeutischen Antikoagulation und medikamentösen diuretischen Therapie der Aszites refraktär, ist die Ballondilatation mittels Angioplastie oder die TIPS-Anlage die Therapie der Wahl.

Eine Übersicht über Indikationen und Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage findet sich in Tabelle 1-2 und Tabelle 1-3 (Boyer et al., 2010). Die Wirksamkeit der selteneren Indikationen wurde bisher nur durch Fallstudien beschrieben.

Wirksamkeit durch klinisch kontrollierte Studien belegt	Wirksamkeit durch Fallstudien beschrieben
Sekundärprävention einer Varizenblutung	Budd-Chiari-Syndrom
Refraktärer Aszites (durch Leberzirrhose)	Endoskopisch nicht beherrschbare akute Varizenblutung
	Refraktärer hepatischer Hydrothorax
	Portale hypertensive Gastropathie
	Vaskuläre Ektasien im Magenantrum
	Hepatorenales Syndrom
	Hepatopulmonales Syndrom und VOD (veno-occlusive disease)

Tabelle 1-2: Indikationen für die TIPS-Anlage

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Herzinsuffizienz	Serum-Bilirubin > 3 mg/dl
Multiple hepatische Zysten	Hepatische Enzephalopathie
Unkontrollierte systemische Infektion oder Sepsis	Verschluss der Arteria hepatica
Bestehende biliäre Obstruktion	HCC, besonders bei zentraler Lokalisation
Schwere pulmonale Hypertonie	Obstruktion aller hepatischen Venen
	Komplette portale Venenthrombose
	Schwere Koagulopathie (INR > 5)
	Thrombozytopenie mit <20.000/cm ³
	Mittel-schwere pulmonale Hypertonie

Tabelle 1-3: Kontraindikationen für die TIPS-Anlage

1.3.3 Beschreibung der TIPS-Implantation

Vor der Intervention wird die Pfortader sonographisch lokalisiert und entsprechend auf der Bauchwand markiert. In die rechte Vena jugularis interna wird eine 9-oder 11-French-Schleuse in Seldinger-Technik angelegt und ein Führungskatheter in die rechte oder mittlere Lebervene vorgeschoben, von der aus mit einer Ross-Nadel unter angiographischer Kontrolle ein intrahepatisch gelegener Abschnitt der rechten Portalvene punktiert wird. Nach erfolgreicher Punktion wird ein Führungsdraht vorgeschoben, über den ein Pigtail-Katheter platziert werden kann. Wenn erforderlich werden Varizen mit Histoacryl oder einem Amplatzer Plug okkludiert. Über einen Ballonkatheter wird der Parenchymtrakt in der Leber dilatiert und anschließend ein entsprechend der Länge des Parenchymtraktes ausgewählter Stent implantiert. Zur Vermeidung von Shunt-bedingten Komplikationen können die Stents mit einem nominalen Durchmesser von 10 mm auf 7/8/9 mm oder bei Bedarf auf 10 mm dilatiert werden. Die Wahl geringerer Dilatationsweiten erfolgen unter der Intention, dass die Häufigkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie reduziert werden kann – auch wenn die dabei erreichte Abnahme des transhepatischen Druckgradienten (HVPG) geringer ist (Casado et al., 1998; Rössle et al., 2001). Postinterventionell werden die Patienten auf der Normalstation engmaschig überwacht. Standardmäßig erhalten die Patienten während des stationären Aufenthalts niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe. Die Patienten erhalten keine periinterventionelle Antibiotika-Prophylaxe.

1.3.4 Komplikationen der TIPS-Implantation

Die häufigsten Komplikationen der TIPS-Anlage sind mit ihrer Auftretenswahrscheinlichkeit in Tabelle 1-4 aufgeführt (Boyer and Vargus; Boyer et al., 2010; Rössle et al., 1998).

Häufigkeit (%)

Interventionell-bedingte Komplikationen

Transkapsuläre Punktion	33
Intraperitoneale Blutung	1-2
Fistelbildung	selten
Hämolyse	10-15
Hämobilie	<5
Leberinfarkt	~1

Frühe Komplikationen

TIPS-Dysfunktion durch Thrombose	10-15
Sepsis	2-10

Späte Komplikationen

TIPS-Dysfunktion durch Pseudohyperplasie der Intima	18-78
Infektion des TIPS („Endotipsitis“)	Selten

Frühe und späte Komplikationen

Enzephalopathie neu / verschlimmert chronisch	10-44 5-20
--	-----------------------

Tabelle 1-4: Komplikationen der TIPS-Implantation

Das Vorkommen einer transkapsulären Punktion ist mit 33% häufig, führt aber nur in 1-2% zu einer intraperitonealen Blutung. Analog gilt die Bildung einer biliovenösen oder arterioportalen Fistel durch Fehlpunktion als selten und als prognostisch schlechter Faktor (Mallery et al., 1996; Pattynama et al., 1995).

Eine mechanische Zerstörung der Erythrozyten durch den Stent kann postinterventionell zur Hämolyse führen (Conn, 1996; Sanyal et al., 1996). Die

Häufigkeit einer postinterventionellen Hämolyse wird auf 10-15% beziffert. Ein postinterventionell starker Anstieg des Bilirubins gilt als prognostisch schlechter Faktor (Rouillard et al., 1998).

Ein Leberinfarkt ist mit ca. 1% eine seltene Komplikation, die durch Verletzung und/oder Thrombose der ein Lebersegment versorgenden Arterie entsteht (Haskal et al., 1993).

Bei einer TIPS-Dysfunktion kommt es zum Verlust der Senkung des portalvenösen Drucks. Die TIPS-Dysfunktion kann entweder auf eine Thrombose oder auf eine Pseudohyperplasie der Intima zurückgeführt werden. Ein Lumenverengung von mehr als 50% wird häufig als Definition einer TIPS-Dysfunktion verwendet. Hinweise auf eine TIPS-Dysfunktion können auch ein Anstieg des HVPG $> 12\text{mmHg}$ und / oder das erneute Auftreten einer Komplikation der portalen Hypertension sein.

Die Lumenverengung durch Thrombose tritt typischerweise früh innerhalb der ersten 24 Stunden auf. Allerdings bezieht sich obige Angabe der Thromboserate auf unbeschichtete Stents. Begünstigende Faktoren für eine Thrombose können eine Hyperkoagulabilität, der Übertritt von Galle in den Shunt (Saxon et al., 1996) und eine unzureichende Abdeckung der geschaffenen Kurzschlussverbindung mit Stentmaterial sein. Eine Antikoagulation scheint eine höhere Offenheitsrate im Kurzzeit-, aber nicht im Langzeitverlauf zu besitzen (Rössle et al., 1998; Sauer et al., 1996). Bei unklarer Datenlage zur Antikoagulation wird keine generelle Empfehlung zur Antikoagulation ausgesprochen (Boyer et al., 2010). Eine akut auftretende Thrombose im Stentbereich kann direkt interventionell mechanisch oder durch eine lokale Lysetherapie behandelt werden.

Die Lumenverengung durch Pseudohyperplasie der Intima stellt die häufigste Ursache einer Shunt-Stenose im Stent selbst oder in der ableitenden Lebervene dar. Die breite Streuung der Inzidenz dieser Stenoseart ist auf die in Studien unterschiedliche Definition einer TIPS-Dysfunktion zurückzuführen. Als Kriterien zur Diagnosestellung werden ein erhöhter HVPG, eine duplexsonographische Flußminderung oder eine Verringerung des Stentdurchmessers verwendet (Cabrera et al., 1996; Cello et al., 1997; García-Villarreal et al., 1999; Jalan et al., 1997; Merli et al., 1998; Rössle et al., 1994; Sanyal et al., 1997; Sauer et al., 1997).

Der Einsatz PTFE-beschichteter Stents reduziert signifikant die Häufigkeit der TIPS-

Dysfunktion: In einer 2014 veröffentlichten prospektiv geplanten, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie mit 129 Patienten verglichen Perarnau *et al.* (Perarnau et al., 2014) PTFE-beschichtete und -unbeschichtete Stents hinsichtlich TIPS-Dysfunktion. In der Nachuntersuchungszeit zeigten die Patienten mit PTFE-beschichteten Stents 39% weniger TIPS-Dysfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit unbeschichteten Stents. Die Häufigkeit einer ersten TIPS-Dysfunktion war nach 1 und 2 Jahren Nachbeobachtungszeit bei den Patienten mit beschichteten Stents niedriger als mit unbeschichteten (29,2% vs. 42,2% und 55,9% vs. 66,9%). Dies bestätigte die Ergebnisse einer analogen monozentrischen Studie von Bureau *et al.* (Bureau et al., 2004) von 2004 mit 80 Patienten, die bei einer medianen 300-tägigen Nachbeobachtungszeit erstmals eine signifikante geringere Rate an TIPS-Dysfunktion bei Verwendung PTFE-beschichteter Stents feststellten (13% vs. 44%).

Die hepatische Enzephalopathie ist neben der TIPS-Dysfunktion die bedeutendste Komplikation, die den Einsatz eines TIPS begrenzt. In Studien beschriebene Faktoren, die mit einem häufigeren Auftreten einer postinterventionellen hepatischen Enzephalopathie (post-TIPS-HE) assoziiert sind, sind höheres Alter, weibliches Geschlecht, eine nicht-äthyltoxisch-bedingte Lebererkrankung, Hypoalbuminämie, Episoden einer hepatischen Enzephalopathie in der Vorgeschichte und eine hepatische Enzephalopathie zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation (Sanyal et al., 1997; Somberg et al., 1995). Wenn eine hepatische Enzephalopathie medikamentös nicht beherrscht werden kann, ist die Implantation eines uhrglass-förmigen Reduzierstents möglich, der den Stentdurchmesser verringert, dabei aber wieder einen Anstieg des HVPG bewirkt (Fanelli et al., 2009).

1.3.5 Prognostische Faktoren und Scores der TIPS-Anlage

Ein höheres Lebensalter von 60 Jahren oder mehr, eine präinterventionell bestehende hepatische Enzephalopathie, ein Bilirubin > 3 mg/dl und eine Hyponatriämie mit einem Serum-Natrium < 125 mmol/l sind die wichtigsten negativen prognostischen Einzelfaktoren für das Gesamt-Überleben (Rössle, 2013; Rössle et al., 2000). Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Frauen nach TIPS-Anlage eine bessere Überlebensrate hatten als Männer. Diese Assoziation ist potentiell auf die bessere Prognose der bei Frauen häufigeren, zugrundeliegenden nicht-alkoholischen

Lebererkrankungen zurückzuführen (Rössle et al., 2000). Darüber hinaus beeinflusst das Vorliegen einer kardialen Erkrankung das Überleben: Eine diastolische Dysfunktion – gemessen an einem E-/A-Verhältnis ≤ 1 vor einer Intervention (Rabie et al., 2009) und 28 Tage nach Intervention (Cazzaniga et al., 2007) – ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Prognostische Scores, welcher bei TIPS-Patienten eingesetzt werden und in der hier vorgelegten Arbeit Verwendung finden, sind der Child-Pugh-Score, der MELD-Score und MELD(Na)-Score.

Der Child-Pugh-Score wurde ursprünglich zur Abschätzung des Überlebens bei Patienten eingesetzt, bei denen ein chirurgischer Eingriff zur Senkung der portalen Hypertension erforderlich wurde (Child and Turcotte, 1964). Seit 1989 wird der Child-Pugh-Score auch zur Abschätzung des Überlebens bei TIPS-Patienten eingesetzt (Richter et al., 1990).

Der MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease) wird heute vor allem als prognostisches Modell für Lebertransplantationen verwendet. Initial wurde der MELD-Score von Malinchoc *et al.* 2000 entwickelt um das Mortalitätsrisiko nach einer TIPS-Anlage vorherzusagen (Malinchoc et al., 2000). Mit dem MELD-Score sollten diejenigen Patienten identifiziert werden, deren leberbedingte Mortalität postinterventionell weniger als 3 Monate beträgt (Brensing et al., 2002; Chalasani et al., 2000; Ferral et al., 2002; Jalan et al., 1995; Malinchoc et al., 2000; Patch et al., 1998). Ein modifizierter MELD-Score ohne Berücksichtigung der Ursache der Leberzirrhose, findet heute Anwendung zur Abschätzung des Überlebens bei einer Vielzahl anderer Lebererkrankungen (Kamath et al., 2001, 2007; Said et al., 2004) einschließlich Lebertransplantation (Wiesner et al., 2001). In Malinchocs Studie wurden 231 Patienten mit elektiver TIPS-Anlage für die Indikation therapierefraktärer Aszites und die Sekundärprävention einer Varizenblutung eingeschlossen. In einer Cox-Regressionsanalyse wurden die vier Variablen Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, INR und die Ursache der Lebererkrankung als prognostische Faktoren für das Überleben identifiziert. Aus diesen Variablen wurde der MELD-Score entwickelt. Nach Angermayr *et al.*, welche den MELD-Score an einem größeren Patientenkollektiv von 475 Patienten validierten, ist bei Patienten mit elektiver TIPS-Anlage ein modifizierter MELD-Score > 14 mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (Angermayr

et al., 2003a). Die hohe Mortalität nach TIPS-Anlage lässt sich daran erkennen, dass in der retrospektiven Studie von Angermayr *et al.* 16% der Patienten in die Gruppe der früh verstorbenen Patienten fielen.

Der MELD(Na)-Score erweitert den MELD-Score um die Berücksichtigung des Natrium-Wertes. Eine Hyponatriämie (Serum-Natrium zwischen 120-135 mmol/l) ist bei Patienten mit Leberzirrhose mit einer schlechten Prognose assoziiert (Borroni et al., 2000; Porcel et al., 2002). Eine Hyponatriämie geht einem Anstieg des Serum-Kreatinins häufig voraus. Ruf *et al.* (Ruf et al., 2005) untersuchten 2005 an 262 Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die auf eine Lebertransplantation warteten, die prognostische Aussagekraft einer Hyponatriämie. Hierbei zeigte sich, dass die Berücksichtigung des Serum-Natriums in Kombination mit dem MELD-Score ein früheres und sensitiveres Erkennen einer renalen und hämodynamischen Einschränkung ermöglicht als die alleinige Verwendung des MELD-Scores.

2 Ziele der Arbeit

In der hier vorliegenden Arbeit sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

1. Analyse der TIPS-Funktion im Langzeitverlauf

- Untersuchung der Wirksamkeit des TIPS in den ersten 12 Monaten
- Untersuchung des Verlaufs der klinischen und laborchemischen Parameter in den ersten 12 Monaten

2. Analyse des Überlebens nach TIPS-Anlage

- Untersuchung des Overall Survival
- Suche nach Faktoren, die einen prognostischen Einfluß besitzen

3. Analyse der peri- und postinterventionellen Komplikationen

- Untersuchung der peri- und postinterventionellen Komplikationsrate mit einem Schwerpunkt auf den beiden häufigsten postinterventionellen Komplikationen, der TIPS-Dysfunktion und der hepatischen Enzephalopathie
- Suche nach prädiktiven Faktoren, welche die Notwendigkeit einer TIPS-Revision sowie das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage determinieren

4. Analyse der HCC-Entwicklung bei TIPS-Patienten

Hierzu wurden die Patienten, die im Universitätsklinikum Freiburg zwischen dem 01.01.2004 und 01.01.2014 einen TIPS implantiert bekamen, untersucht. Es wurden sowohl Patienten, welche den TIPS unter der Indikation eines therapierefraktären Aszites bzw. rezidivierenden Varizenblutungen implantiert bekamen, als auch Patienten mit den seltenen Indikationen hepatischer Hydrothorax, hepatorenales Syndrom und Budd-Chiari-Syndrom in die Untersuchung einbezogen. Zunächst wurden die Baseline-Charakteristika und die technischen Daten der TIPS-Anlage untersucht bevor die oben genannten spezifischen Analysen durchgeführt wurden. Für die Patienten mit der Indikation hepatischer Hydrothorax, welche eine Subgruppe der Patienten mit therapierefraktärem Aszites darstellen, wurden alle Analysen analog wiederholt. Die HCC-Entwicklung wurde an der Patientenkohorte ohne Budd-Chiari-Syndrom untersucht.

3 Methoden

3.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Das hier im Rahmen der Doktorarbeit präsentierte Forschungsvorhaben einer retrospektiven Untersuchung an TIPS-Patienten wurde der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg vorgelegt und von dieser genehmigt (Ek 428/14).

3.2 Patientenauswahl

3.2.1 Patientensuche und Patientenidentifikation

In dieser retrospektiv angelegten Analyse wurden alle TIPS-Patienten, die in den letzten 10 Jahren am Universitätsklinikum Freiburg behandelt wurden, untersucht. Es wurden TIPS-Implantationen vom 01.01.2004 bis zum 01.01.2014 evaluiert. Die Patienten dieses Zeitraums wurden über den OPS-Schlüssel 8-839 „Andere therapeutische Katheterisierung und Kanüleneinlage in Herz und Blutgefäße“ gesucht. Da die OPS-Codes im Laufe der Jahre geändert und Unterschlüssel hinzugefügt wurden, wurde die Suche mit allen, in diesem Zeitraum verwendeten Unterschlüsseln durchgeführt. Die verwendeten OPS-Unterschlüssel sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Bis 2006	8-839.2	Perkutanes Anlegen eines portosystemischen Shuntes (TIPSS)
2007-2012	8-839.80	Portosystemischer Shunt (TIPSS): Perkutanes Anlegen
Ab 2013	8-839.87	Portosystemischer Shunt (TIPSS): Perkutanes Anlegen eines ungedeckten Stents
	8-839.88	Portosystemischer Shunt (TIPSS): Perkutanes Anlegen eines gedeckten Stents

Tabelle 3-1: Verwendete OPS-Unterschlüssel zur Patientensuche

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie sind in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 dargestellt.

Alter der Patienten bei TIPS-Implantation	18-85 Jahre
Nachweis der Leberzirrhose	Diagnose der Leberzirrhose mittels Leberbiopsie, Bildgebung (Sonographie, CT, MRT), klinischen Befunden und Parametern der klinischen Chemie ¹
Nachweis der portalen Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> i. Nachweisbarer Aszites ii. Endoskopischer Nachweis von Ösophagus- und/oder Fundusvarizen iii. Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/μl) in Verbindung mit Splenomegalie.

Tabelle 3-2: Einschlusskriterien für die Studie. ¹: Patienten, die eine nicht-zirrhose Lebererkrankung hatten, die zu einer portalen Hypertension führte, und für die auch eine Indikation zur TIPS-Implantation gestellt wurde, wurden gesondert aufgenommen.

Portale Hypertension bei Pfortaderthrombose

Tumorerkrankung: hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder Metastasen einer Tumorerkrankung

Vorliegen einer veno-occlusive disease (VOD)

TIPS-Revision mit ursprünglicher TIPS-Anlage vor 01.01.2004

Tabelle 3-3: Ausschlusskriterien für die Studie

3.2.3 Ergebnisse der Patientensuche

Die in Kapitel 3.2.1 und Kapitel 3.2.2 beschriebene Suche ist in Abbildung 3-1 schematisch dargestellt.

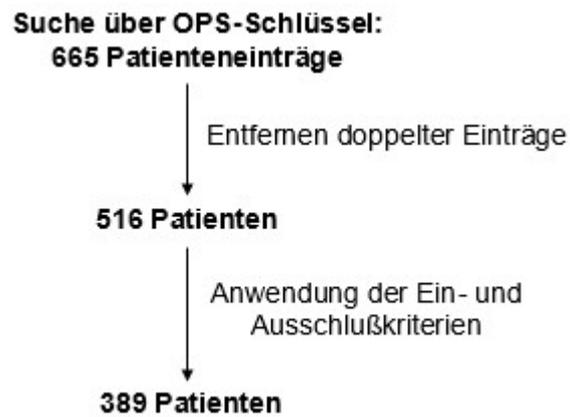


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Patientensuche

3.3 Analyse-Zeitpunkte und Parameter

3.3.1 Gewählte Analyse-Zeitpunkte

Die Zeitpunkte, an denen Daten erhoben wurden, sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Zeitpunkt	Beschreibung
1	<p>Tag vor der TIPS-Anlage (Regelfall)</p> <p><u>oder</u></p> <p>Aufnahmetag zur TIPS-Anlage (bei Notfallpatienten, wenn Tag der stationären Aufnahme und Implantationstag gleich waren)</p> <p><u>oder</u></p> <p>Tag der letzten Untersuchung in Vorbereitung für die TIPS-Implantation (bei Patienten mit längerem stationären Aufenthalt, bei denen nicht am Tag vor der TIPS-Anlage, sondern in den Tagen zuvor abgeklärt wurde, ob der Patient zur Intervention geeignet ist oder nicht)</p>
2	Kontrolluntersuchung 2.-5.Tag nach TIPS-Anlage
3	Kontrolluntersuchung 4 Wochen nach TIPS-Anlage
4	Kontrolluntersuchung 12 Monate nach TIPS-Anlage
5	letzter Kontakt mit Patient oder Zeitpunkt der TIPS-Revision, wenn diese erforderlich sein sollte

Tabelle 3-4: Zeitpunkte, zu denen Daten erhoben wurden.

3.3.2 Erhobene Parameter

In Tabelle 3-5, Tabelle 3-6, Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 sind die zu verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Parameter genannt.

Klinische Daten	Laborparameter
<u>Baseline-Charakteristika:</u> Alter Körpergewicht	<u>Hämatologie:</u> Hämoglobin Leukozyten Thrombozyten
<u>Klinische Untersuchung:</u> hepatische Enzephalopathie nach West Haven-Kriterien Blutdruck nach Riva Rocci Herzfrequenz	<u>Gerinnungsstatus:</u> INR
<u>Sonographie:</u> Aszites-Menge	<u>Klinische Chemie:</u> Serum-Natrium Serum-Kalium Alaninaminotransferase (ALT, GPT) Aspartataminotransferase (AST, GOT) Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) alkalische Phosphatase (AP) Bilirubin im Serum Albumin im Serum Serum-Kreatinin GFR nach MDRD
<u>Duplexsonographie:</u> Maximale Flussgeschwindigkeit in der Pfortader	<u>Scores:</u> MELD-Score MELD(Na)-Score Child-Pugh-Score und Child-Pugh- Stadium

Tabelle 3-5: Zu jedem Zeitpunkt erhobene klinische Daten und Laborparameter

Klinische Daten	Laborparameter
<p><u>Baseline-Charakteristika:</u> Geschlecht</p>	-
<p><u>Ätiologie der Leberzirrhose:</u> Alkohol / chronische HCV / chronische HBV / NASH / krpytogen / Budd-Chiari-Syndrom / sonstige Ätiologie, Pathologische Sicherung der Leberzirrhose</p>	
<p><u>Indikation für die TIPS-Anlage:</u> Aszites, Varizen, Kombination von Aszites und Varizen, hepatischer Hydrothorax, Hepatorenales Syndrom, Budd-Chiari-Syndrom, sonstige Indikation</p>	
<p><u>Grad der Ösophagusvarizen</u></p> <p><u>Transthorakale Echokardiographie:</u> Durchmesser des linken Ventrikels in der Systole (LV-ESD) / Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole (LV-EDD) / Durchmesser des rechten Ventrikels in Diastole (RV-EDD) / Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (EF) / E/A-Quotient</p>	

Tabelle 3-6: Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage zusätzlich erhobene Parameter

Klinische Daten	Laborparameter
<u>Duplexsonographie:</u> Maximale Flussgeschwindigkeit in Pfortader und Stent	-
<u>Komplikationen:</u> intraperitoneale Nachblutung, Abszess, Sepsis, TIPS-Infektion („Endotipsitis“), TIPS-Dysfunktion, Fistelbildung biliovenös oder arterioportal, Stent- Migration, andere Komplikationen im Freitext	

Tabelle 3-7: Zu allen Zeitpunkten nach TIPS-Anlage erhobene Parameter

Klinische Daten	Laborparameter
<u>Indikation für TIPS-Anlage bzw. TIPS-Revision</u>	-
<u>Form der TIPS-Revision</u>	
<u>Druckmessungen:</u> prä- und postinterventionell portalvenöser Druck, zentralvenöser Druck, Berechnung des portosystemischen Gradienten HVPG	
<u>Stent:</u> Anzahl der implantierten Stents, Beschichtung (unbeschichtet, beschichtet, Name des Stents), dilatierter Durchmesser, Länge des Stents	
<u>Interventionsdaten:</u> Dauer des Eingriffs, verwendete Kontrastmittelmenge, Varizenembolisation (Nein. / Ja.), periinterventionelle Komplikationen	

Tabelle 3-8: Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage und TIPS-Revision zusätzlich erhobene Parameter

Außerdem wurde zeitpunkt-unabhängig erhoben, ob und wann sich nach TIPS-Anlage ein HCC entwickelte.

3.3.3 Definitionen und Erläuterungen einzelner Parameter

Im Folgenden sollen einzelne Parameter definiert und erläutert werden:

Die **TIPS-Dysfunktion** wurde definiert als $\geq 50\%$ Lumeneinengung durch Thrombose oder Pseudo-Hyperplasie der Intima. Als verlässliche Methode der Wahl zur Nachuntersuchung auf TIPS-Dysfunktionen hat sich die Duplex-Sonographie erwiesen (Zizka et al., 2000). Ein Verdacht auf TIPS-Dysfunktion wurde daher immer

duplexsonographisch bestätigt oder ausgeschlossen. Eine solche TIPS-Dysfunktion wurde sonographisch auffällig durch sehr niedrige maximale Flussgeschwindigkeiten in Pfortader und Stent infolge einer Flußverlangsamung oder eine sehr hohe maximale Flußgeschwindigkeit im Stent infolge einer Flußbeschleunigung an einer Engstelle. Auch Veränderungen zu vorherigen duplexsonographischen Kontrollen gaben Hinweise auf eine Shunt-Dysfunktion. Die Diagnose einer TIPS-Dysfunktion wurde nur nach sicherem duplexsonographischem Nachweis oder (in seltenen Fällen) bei unklarem duplexsonographischen Befund nach Bestätigung des Verdachts in einer invasiven Druckmessung mit Portographie gestellt. In der Literatur finden sich variierende Angaben für die Normwerte der Flüsse. Dies ist in der unterschiedlichen Definition einer TIPS-Dysfunktion und der Lokalisation der sonographischen Messung begründet. Ein typischer präinterventioneller v_{max} -Wert in der Pfortader beträgt ca. 10-20 cm/s, der sich durch den TIPS auf ca. 40-60 cm/s vergrößert. Ein postinterventioneller v_{max} -Wert in der Pfortader von weniger als 30 cm/s ist hinweisend auf eine TIPS-Dysfunktion. Der v_{max} -Wert im Stent kann bei 80-160 cm/s liegen, wobei Werte von weniger als 60 cm/s und über 180 cm/s als Indikatoren einer Shunt-Dysfunktion gewertet werden können (Rössle, 2013).

Die möglichen Indikationen und Formen einer TIPS-Revision, die erhoben wurden, sind in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-10 genannt.

Indikationen für die TIPS-Revision

TIPS-Dysfunktion

Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (durch Überfunktion des Shunts)

TIPS-Infektion („Endotipsitis“)

TIPS-Dislokation

Tabelle 3-9: Indikationen der TIPS-Revision

Formen der TIPS-Revision

Ballon-Dilatation des alten Stents

Neuer Stent (zur Shunt-Vergrößerung)

Ballon-Dilatation des alten Stents

und

neuer Stent (zur Shunt-Vergrößerung)

Lyse eines Thrombus im alten Stent

Neuer Stent (zur Shunt-Verkleinerung)

Keine TIPS-Revision durchgeführt (bei guten Druckmessungen während TIPS-Revision trotz Erfüllung der Definition der TIPS-Dysfunktion)

TIPS-Revision fehlgeschlagen

Komplett-Okklusion des TIPS

Tabelle 3-10: Formen der TIPS-Revision

3.3.4 Erhebung der Überlebensdaten

Das Überleben zum Ende der Beobachtungszeit am 01.01.2014, wurde mit dem Patientendatenbanksystem des Universitätsklinikums Freiburg (Medoc-System) abgeglichen. Bei Patienten, bei denen keine Überlebensdaten zu ermitteln waren, erfolgte eine Abfrage des Überlebensstatus bei den für den Wohnort des Patienten zuständigen Einwohnermeldeamt. Das für diese Anfrage verwendete Anschreiben findet sich im Anhang.

3.4 Statistische Analysen

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2013. Die Analyse der Daten wurde mit SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) und GraphPad Prism Version 5 (GraphPad Software, San Diego, CA) durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen sind entweder als Mittelwerte mit der entsprechenden Standardabweichung oder als Median mit dem minimalen und maximalen Wert angegeben. Kategoriale Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten

aufgeführt. Sollten Variablen mit anderen statistischen Kenngrößen aufgeführt werden, so wird entsprechend darauf hingewiesen.

Aufgrund einer fehlenden Normalverteilung der Werte, welche mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft wurden, erfolgte die Anwendung nicht-parametrischer Tests. Dabei kamen bei kontinuierlichen Variablen der Friedman-Test, der Wilcoxon-Rangsummen-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test entsprechend den Testvoraussetzungen zum Einsatz. Unterschiede zwischen kategorialen Variablen wurden mit dem Chi square-Test berechnet.

Zur Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren für das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie nach der TIPS-Anlage erfolgte initial eine univariate Analyse möglicher Faktoren. Um die möglichen Faktoren in einem Modell gemeinsam untersuchen zu können, wurde daraufhin ein multivariates logistisches Regressionsmodell (Variablenselektion über eine „backward selection“) aufgestellt, dessen Bewertung anhand des Likelihood Ratio-Test und dem Hosmer-Lemeshow-Test erfolgte.

Das mediane Überleben der Patienten, die mediane Zeit bis zu einer TIPS-Revision sowie die mediane Zeit bis zur Entwicklung eines HCC wurde nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzt. Unterschiede zwischen einzelnen Patientengruppen wurden mit dem LogRank-Test untersucht. Zur Untersuchung möglicher prognostischer Faktoren wurden uni- und multivariate Cox- Regressionsmodelle aufgestellt, deren Gültigkeit anhand der Schönfeld-Residuen überprüft wurden.

Bei den Boxplots nach Tukey stellen die obere und untere Begrenzung der Box die 25. bzw. die 75. Perzentile dar. Der Median wird innerhalb der Box durch eine dickgedruckte Linie dargestellt. Die Länge der Fühler gibt jeweils den letzten Wert an, der sich noch innerhalb des 1,5-fachen Interquartilenabstandes befindet. Als Ausreißer werden alle diejenigen Werte bezeichnet, die außerhalb des 1,5-fachen Interquartilenabstandes liegen. Diese sind als Punkte gekennzeichnet. Werte, die außerhalb des 3-fachen Interquartilenabstandes liegen, sind als Sternchen gekennzeichnet und gelten als Extremwerte.

Bei allen statistischen Testverfahren wurde das Signifikanzniveau α bei 0,05 festgelegt. P-Werte kleiner als 0,05 galten als statistisch signifikant. Alle p-Werte wurden exakt und zweiseitig berechnet. Bei der Anwendung von multiplen Tests wurden die p-Werte nach der Bonferroni-Methode korrigiert.

4 Ergebnisse

4.1 Baseline-Charakteristika der Studienkohorte

Es wurden 389 Patienten in die Analyse aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug $58,5 \pm 12,0$ Jahre. 67,1% der Patienten waren Männer, 32,9% waren Frauen. Die Ursache der Leberzirrhose war am häufigsten äthyltoxisch (59,1%) und am zweithäufigsten viral (14,9%).

Der therapierefraktäre Aszites ($n = 179, 46,0\%$) und die Varizenblutung ($n = 86, 22,1\%$) stellten die beiden führenden Indikationen für eine TIPS-Anlage dar. Ein therapierefraktärer Aszites und eine Varizenblutung als gemeinsame Indikation lag bei 58 Patienten (14,9%) vor. Weitere Indikationen waren das hepatorenale Syndrom ($n = 23, 5,9\%$), der hepatische Hydrothorax ($n = 21, 5,4\%$) und das Budd-Chiari-Syndrom ($n = 17, 4,4\%$).

Bei 335 Patienten (86,1%) lag nach den West Haven-Kriterien präinterventionell keine hepatische Enzephalopathie (Stadium 0) vor. Bei 38 Patienten (9,8%) lag das Stadium I und bei 14 Patienten (3,6%) das Stadium II vor. Bei einem Patienten (0,3%) lag präinterventionell ein Stadium IV vor. Bei diesem Patienten wurde die Indikation zur TIPS-Anlage bei endoskopisch nicht stillbarer Varizenblutung individuell gestellt.

48 Patienten (12,3%) hatten ein Child-Pugh-Stadium A, 272 Patienten (69,9%) ein Child-Pugh Stadium B und 68 Patienten (17,5%) ein Child-Pugh Stadium C. Der mittlere Child-Pugh-Score betrug $8,2 \pm 1,6$ (median 8,0 (5-13)) Punkte. Der MELD-Score betrug im Mittel $13,3 \pm 5,0$ (median 12,0 (6-29)) und der MELD(Na)-Score $16,5 \pm 5,8$ (median 16,0 (6-31)).

Tabelle 4-1 fasst die Baseline-Charakteristika zusammen.

Variable	Häufigkeit
Anzahl Patienten [n]	389
Alter [in Jahren]	58,5 ± 12,0
Geschlecht: m [n, (%)] / w [n, (%)]	261 (67,1%) / 128 (32,9%)
Ätiologie der Leberzirrhose [n, (%)]	
Äthyltoxisch	230 (59,1%)
Viral: chronische HBV / HCV	14 (3,6%) / 44 (11,3%)
NASH	9 (2,3%)
Kryptogen	41 (10,5%)
Budd-Chiari-Syndrom	17 (4,4%)
Sonstige	34 (8,7%)
Indikation für TIPS [n, (%)]	
Therapieresistenter Aszites	179 (46,0%)
Varizenblutung	86 (22,1%)
Therapieresistenter Aszites und Varizenblutung	58 (14,9%)
Hepatischer Hydrothorax	21 (5,4%)
HRS	23 (5,9%)
Budd-Chiari-Syndrom	17 (4,4%)
Sonstiges	5 (1,3%)
Budd-Chiari-Syndrom [n, (%)]	17 (4,4%)
Ösophagusvarizen [n, (%)]	277 (71,2%)
Grad der Ösophagusvarizen [n, (%)]	
Grad I	96 (37,1%)
Grad II	98 (37,8%)
Grad III	54 (20,8%)
Grad IV	11 (4,2%)
Prä-TIPS Aszites [n, (%)]	326 (83,8%)
Ausmaß des prä-TIPS Aszites [n, (%)]	
Kein Aszites	63 (16,2%)
Mäßiger Aszites	25 (6,4%)
Massiver Aszites	301 (77,4%)
Prä-TIPS hepatische Enzephalopathie [n, (%)]¹	53 (13,6%) ¹
Stadium der prä-TIPS hepatischen Enzephalopathie [n, (%)]¹	
Stadium 0	335 (86,1%)
Stadium I	38 (9,8%)
Stadium II	14 (3,6%)

Stadium III	0 (0%)
Stadium IV	1 (0,3%) ²
Körpergewicht [kg]	74,7 ± 16,3
Körpergröße [cm]	171,1 ± 10,3
BMI [kg/m²]	25,8 ± 8,8
RRsys / RRdiast [mmHg]	113 ± 20 / 66 ± 11
Herzfrequenz [1/min]	80 ± 13
Child-Pugh-Score (Punktzahl)	8,2 ± 1,6 (median 8,0 (5-13))
Child-Pugh-Score (Stadium) [n, (%)]³	
A	48 (12,3%)
B	272 (69,9%)
C	68 (17,5%)
Fibro-Scan [n, (%)]	15 (3,9%)
Wert des Fibro-Scans [kPa]	31,5 ± 19,0
MELD-Score	13,3 ± 5,0 (median 12,0 (6-29))
MELD(Na)-Score	16,6 ± 5,8 (median 16,0 (6-31))
Leukozyten [1000/μl]	7,4 ± 4,6
Hämoglobin [mg/dl]	10,6 ± 2,1
Thrombozyten [1000/μl]	148,5 ± 91,7
INR	1,20 ± 0,24
Na⁺ [mmol/l]	135,0 ± 5,6
K⁺ [mmol/l]	4,3 ± 0,7
Kreatinin [mg/dl]	1,6 ± 1,2
Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) [U/l]	69 ± 169
Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT) [U/l]	40 ± 108

Alkalische Phosphatase (AP) [U/l]	153 ± 101
Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) [U/l]	168 ± 182
Bilirubin gesamt [mg/l]	1,5 ± 1,2
Albumin [g/l]	3,1 ± 0,8
Urin-Natrium [mmol/l]	40,9 ± 33,9
TTE Prä-TIPS [n, (%)]	98 (25,2%)
LVESD [mm]	29,7 ± 6,6
LVESD [n, (%)]⁴	
≤ 40 mm	76 (77,6%)
> 40 mm	4 (4,1%)
LVEDD [mm]	49,4 ± 6,5
LVEDD [n, (%)]⁵	
≤ 55 mm	67 (68,4%)
> 55 mm	10 (10,2%)
EF [%]	56,6 ± 6,1
EF [n, (%)]⁶	
< 60%	47 (48,0%)
≥ 60%	47 (48,0%)
E-/A-Quotient [n, (%)]⁷	
< 1	30 (30,6%)
≥ 1	45 (45,9%)

Tabelle 4-1: Baseline-Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage

¹: Vor der TIPS-Anlage hatten 335 Patienten (86,1%) keine und 53 Patienten (13,6%) eine hepatische Enzephalopathie. Bei einer Patientin war die Bestimmung des Stadiums der hepatischen Enzephalopathie vor TIPS-Anlage nicht möglich, weil die Patientin im intubierten Zustand aufgenommen wurde und einen TIPS implantiert bekam.²: Entscheidung zur TIPS-Anlage bei unkontrollierbarer akuter Varizenblutung. ³: Bei einem Patienten (0,3%) wurde kein Albumin-Wert bestimmt, so dass der Child-Pugh-Score und das Child-Pugh-Stadium nicht verifiziert werden konnten. ⁴: Bei 18 Patienten (18,4%), welche eine TTE präinterventionell erhielten, wurde kein LVESD bestimmt. ⁵: Bei 22 Patienten (22,4%), welche eine TTE präinterventionell erhielten, wurde kein LVEDD bestimmt. ⁶: Bei 4 Patienten (4,0%), welche eine TTE präinterventionell erhielten, wurde keine EF bestimmt. ⁷: Bei 23 Patienten (23,5%), welche eine TTE präinterventionell erhielten, wurde kein E-/A-Quotient bestimmt.

4.2 Technische Daten der TIPS-Anlage

357 Patienten (91,8%) wurde 1 Stent, 32 Patienten (8,2%) wurden 2 oder mehr Stents implantiert. Bei 205 Patienten (52,7%) war der Stent unbeschichtet. Bei 184 Patienten (47,3%) war der Stent beschichtet. Der dilatierte Durchmesser betrug im Mittel $8,79 \pm 1,0$ mm.

Tabelle 4-2 fasst die technischen Daten der TIPS-Anlage zusammen.

Variable	Häufigkeit
Anzahl der bei TIPS-Anlage implantierten Stents [n, (%)]	
1 Stent	357 (91,8%)
2 oder mehr Stents	32 (8,2%)
Beschichtung des Stents [n, (%)]	
Unbeschichteter Stent	205 (52,7%)
Beschichteter Stent	184 (47,3%)
Dilatierter Durchmesser [mm]	$8,8 \pm 1,0$
Länge des Stents [mm]	$58,9 \pm 9,2$
Dauer der TIPS-Anlage [min]	$59,3 \pm 18,1$
Verwendete Kontrastmittel-Menge [ml]	$72,3 \pm 30,2$
Häufigkeit der Varizen-Embolisation [n, (%)]	75 (19,3%)

Tabelle 4-2: Technische Daten der TIPS-Anlage

Der portalvenöse Druck sank von $28,2 \pm 6,3$ mmHg auf $20,7 \pm 5,1$ mmHg ($p < 0,001$), während der zentralvenöse Druck von $6,7 \pm 4,9$ mmHg auf $11,5 \pm 5,0$ mmHg anstieg ($p < 0,001$). Dadurch sank der portosystemische Druckgradient von $21,6 \pm 5,7$ mmHg auf $9,3 \pm 3,5$ mmHg ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 4-3, Abbildung 4-1).

Parameter	Vor TIPS [mmHg]	Nach TIPS [mmHg]	p-Wert
Portalvenöser Druck	28,2 ± 6,3	20,7 ± 5,1	< 0,001
Zentralvenöser Druck	6,7 ± 4,9	11,5 ± 5,0	< 0,001
Portosystemischer Druckgradient	21,6 ± 5,7	9,3 ± 3,5	< 0,001

Tabelle 4-3: Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage

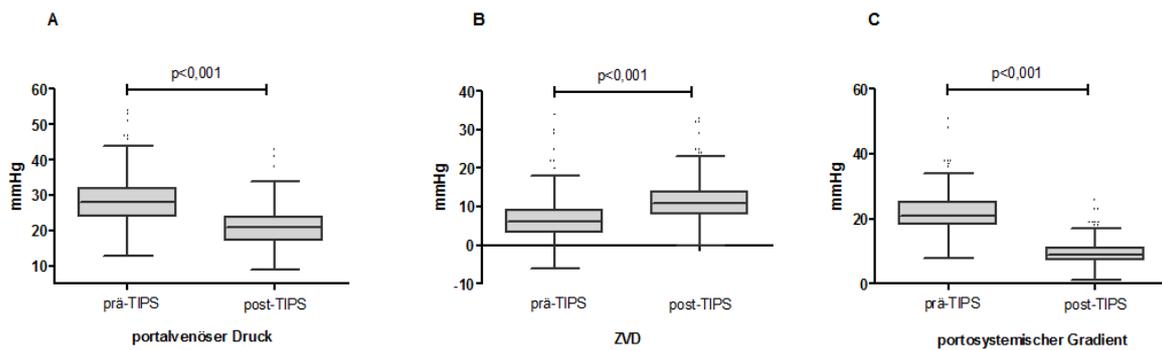


Abbildung 4-1: Änderung des portalvenösen Druck (A), Änderung des zentralvenösen Drucks (B) und Änderung des portosystemischen Druckgradienten (C)

In einer 12-monatigen Nachbeobachtung zeigten die maximale Flussgeschwindigkeit in Pfortader und Stent jeweils eine signifikante Änderung (jeweils $p < 0,001$) (siehe Tabelle 4-4, Abbildung 4-2, Abbildung 4-3).

Parameter	Vor TIPS	2-5 Tage nach TIPS	1 Monat nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
Pfortader v_{max} [cm/s]	16,4 ± 6,8	36,7 ± 12,5	36,3 ± 14,2	28,5 ± 6,2	<0,001
Stent v_{max} [cm/s]	-	106,3 ± 37,3	108,8 ± 36,6	82,3 ± 30,7	<0,001

Tabelle 4-4: Maximale Flussgeschwindigkeit v_{max} in Pfortader und Stent in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage

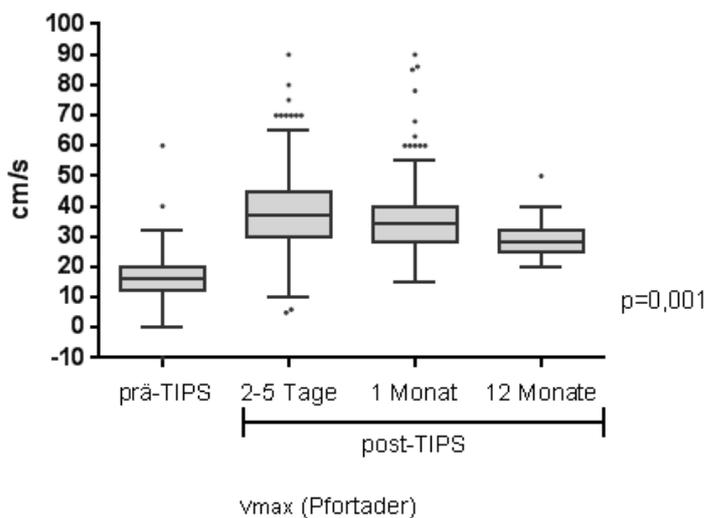


Abbildung 4-2: Verlauf der maximalen Flussgeschwindigkeit v_{max} in der Pfortader in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage. In der Beobachtung des Gesamtverlaufs zeigte die maximale Flussgeschwindigkeit in der Pfortader eine signifikante Änderung ($p < 0,001$): Dabei stieg zwischen dem Zeitpunkt vor TIPS und den Nachuntersuchungszeitpunkten 2-5 Tage nach TIPS, 1 Monat nach TIPS und 1 Jahr nach TIPS die Flussgeschwindigkeit signifikant an (jeweils $p < 0,001$). Zwischen den Zeitpunkten 2-5 Tage nach TIPS und 1 Jahr nach TIPS sank die Flussgeschwindigkeit signifikant ab ($p = 0,029$). Zwischen den Zeitpunkten 2-5 Tage nach TIPS und 1 Monat nach TIPS ($p = 0,999$) und den Zeitpunkten 1 Monat nach TIPS und 1 Jahr nach TIPS ($p = 0,455$) war die Abnahme der gemessenen Flussgeschwindigkeit nicht signifikant.

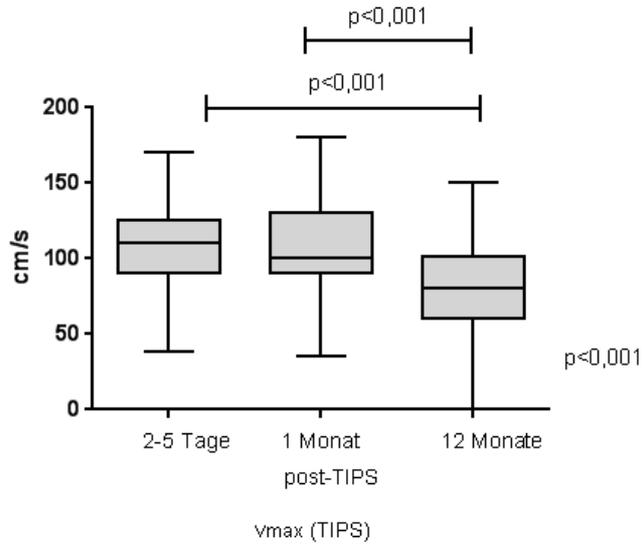


Abbildung 4-3: Verlauf der maximalen Flussgeschwindigkeit v_{\max} im Stent in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage. In der Beobachtung des Gesamtverlaufs zeigte die maximale Flussgeschwindigkeit im Stent eine signifikante Änderung ($p < 0,001$): Dabei wurde zwischen den Zeitpunkten 2-5 Tage nach TIPS und 1 Jahr nach TIPS ($p < 0,001$) und Zeitpunkten 1 Monat nach TIPS und 1 Jahr nach TIPS ($p < 0,001$) eine signifikante Abnahme der Flussgeschwindigkeit beobachtet. Zwischen den Zeitpunkten 2-5 Tage nach TIPS und 1 Monat nach TIPS war die Abnahme der Flussgeschwindigkeit nicht-signifikant ($p = 0,999$).

4.3 Komplikationen der TIPS-Anlage

Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage trat bei 63 der 389 Patienten (16,2%) eine Komplikation auf (siehe Tabelle 4-5), welche jeweils unmittelbar punktions-assoziiert war: Bei 18 Patienten (4,6%) wurde die Leberkapsel perforiert. Bei 24 Patienten (6,2%) wurden die Gallenwege, bei 12 Patienten (3,1%) die Arteria hepatica, bei 3 Patienten (0,8%) sowohl die Gallenwege als auch die Arteria hepatica sowie bei 1 Patienten (0,3%) die Gallenblase selbst punktiert.

Komplikation	Häufigkeit
Leberkapselperforation	18 (4,6%)
Punktion der Gallenwege mit Darstellung der Gallenwege	24 (6,2%)
Punktion der Arteria hepatica	12 (3,1%)
Punktion der Gallenwege und der Arteria hepatica	3 (0,8%)
Punktion der Arteria carotis	3 (0,8%)
Punktion der Gallenblase	1 (0,3%)
Sonstige und Kombinationen	2 (0,5%)

Tabelle 4-5: Komplikationen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage

Zwei bis fünf Tage nach TIPS-Anlage trat bei 22 Patienten (5,6%) eine Komplikation auf (siehe Tabelle 4-6). Die häufigste Komplikation stellte die TIPS-Dysfunktion mit 13 Fällen dar (3,3%) vor. Bei 5 Patienten (1,3%) wurde die Diagnose einer Sepsis gestellt. 2 Patienten (0,5%) hatten eine intraperitoneale Nachblutung. In 2 Fällen (0,5%) wurde die Bildung einer Fistel (biliovenös oder arteriovenös) nachgewiesen.

Komplikation	Häufigkeit
TIPS-Dysfunktion	13 (3,3%)
Intraperitoneale Nachblutung	2 (0,5%)
Sepsis	5 (1,3%)
Fistel (biliovenös oder arterioportal)	2 (0,5%)

Tabelle 4-6: Komplikationen zum Zeitpunkt 2 bis 5 Tage nach TIPS-Anlage

Innerhalb des ersten Monats nach TIPS-Anlage wurde bei 13 Patienten (3,4%) eine Komplikation beobachtet (siehe Tabelle 4-7). Wie bei der vorangegangenen Nachuntersuchung war die TIPS-Dysfunktion mit 8 Fällen (2,1%) die häufigste Komplikation. Bei 2 Patienten (0,5%) trat eine Sepsis auf. Bei 3 Patienten (0,8%) kam es zur Bildung einer Fistel (biliovenös oder arterioportal).

Komplikation	Häufigkeit
TIPS-Dysfunktion	8 (2,1%)
Sepsis	2 (0,5%)
Fistel (biliovenös oder arterioportal)	3 (0,8%)

Tabelle 4-7: Komplikationen zum Zeitpunkt 1 Monat nach TIPS-Anlage

Zwölf Monate nach TIPS-Anlage wurde bei 6 Patienten (1,5%) eine Komplikation festgestellt, welche bei allen Patienten eine TIPS-Dysfunktion darstellte.

4.4 Laborwerte vor und nach TIPS-Anlage im Vergleich

Es wurden die vor TIPS-Anlage, 2-5 Tage nach TIPS-Anlage, 1 Monat nach TIPS-Anlage und 12 Monate nach TIPS-Anlage bestimmten laborchemischen Parameter und die daraus gebildeten Scores untersucht: Die Parameter MELD(Na)-Score, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, ALT, GGT, Bilirubin und Child-Score zeigten eine signifikante Änderung im Verlauf (jeweils $p < 0,05$) (siehe Tabelle 4-8 und Abbildung 4-4).

Man erkennt, dass der MELD(Na-)Score ($p = 0,04$) und Child-Score ($p < 0,001$) im Verlauf der Nachbeobachtung kontinuierlich abfielen. Ebenso wies der Kreatinin-Wert als Marker der Nierenfunktion eine stetige Abnahme über 12 Monate hinweg auf ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu stiegen postpunktionell die Werte von ALT ($p = 0,01$), GGT ($p = 0,02$) und Bilirubin ($p = 0,003$) signifikant an. Nach 12 Monaten lagen aber sowohl ALT- und GGT-Werte unterhalb des initialen Ausgangsniveaus. Dieses neu-niedrige Wertenniveau war bei ALT bereits nach 1 Monat, bei GGT nach 12 Monaten erreicht. Der Bilirubin-Wert hingegen stieg bis 1 Monat nach TIPS-Anlage an und war auch bei der 12 Monate-Nachuntersuchung weiterhin erhöht. Auch der Albumin-Wert als Marker der hepatischen Proteinsynthese zeigte eine Zunahme, welche verzögert zwischen der 1 Monat- und 12 Monate-Nachuntersuchung zu verzeichnen war. Die INR-Werte zeigten bis 1 Monat nach TIPS-Anlage eine tendenzielle Erhöhung mit anschließendem Abfall auf initiale Werte ohne jedoch im Gesamtverlauf signifikante Änderungen vorzuweisen.

Im Verlauf untersuchter Parameter	Vor TIPS	2-5 Tage nach TIPS	1 Monat nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
MELD-Score	13,3 ± 5,0	13,7 ± 5,4	13,1 ± 5,2	11,6 ± 5,0	0,75
MELD(Na)-Score	16,6 ± 5,8	16,5 ± 5,8	15,1 ± 5,6	12,6 ± 5,5	0,04
Leukozyten [1000/μl]	7,4 ± 4,6	8,6 ± 4,6	6,6 ± 3,2	5,6 ± 2,8	<0,001
Hämoglobin [g/dl]	10,6 ± 2,1	10,3 ± 1,9	10,4 ± 1,8	11,9 ± 2,0	<0,001
Thromobzyten [1000/μl]	149 ± 91,7	133 ± 76	138 ± 85	111 ± 60	0,002
INR	1,20 ± 0,24	1,25 ± 0,31	1,30 ± 0,68	1,20 ± 0,20	0,42
Natrium [mmol/l]	135 ± 6	136 ± 5	137 ± 11	139 ± 3	0,03
Kalium [mmol/l]	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,6	4,2 ± 0,6	0,82
Kreatinin [mg/dl]	1,6 ± 1,2	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,7	1,0 ± 0,6	<0,001
AST [U/l]	69 ± 169	230 ± 777	55 ± 30	52 ± 23	0,14
ALT [U/l]	40 ± 108	137 ± 526	29 ± 20	32 ± 18	0,01
AP [U/l]	153 ± 101	191 ± 133	191 ± 148	154 ± 68	0,22
GGT [U/l]	168 ± 182	207 ± 229	208 ± 388	154 ± 159	0,02
Bilirubin [mg/dl]	1,5 ± 1,2	2,1 ± 1,9	2,4 ± 3,5	2,3 ± 3,4	0,003
Albumin [g/l]	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,6	3,6 ± 0,6	0,03
Child-Score	8,2 ± 1,6	8,2 ± 1,7	8,0 ± 1,9	6,6 ± 1,6	<0,001

Tabelle 4-8: Änderungen der laborchemischen Parameter im Verlauf nach TIPS-Anlage.

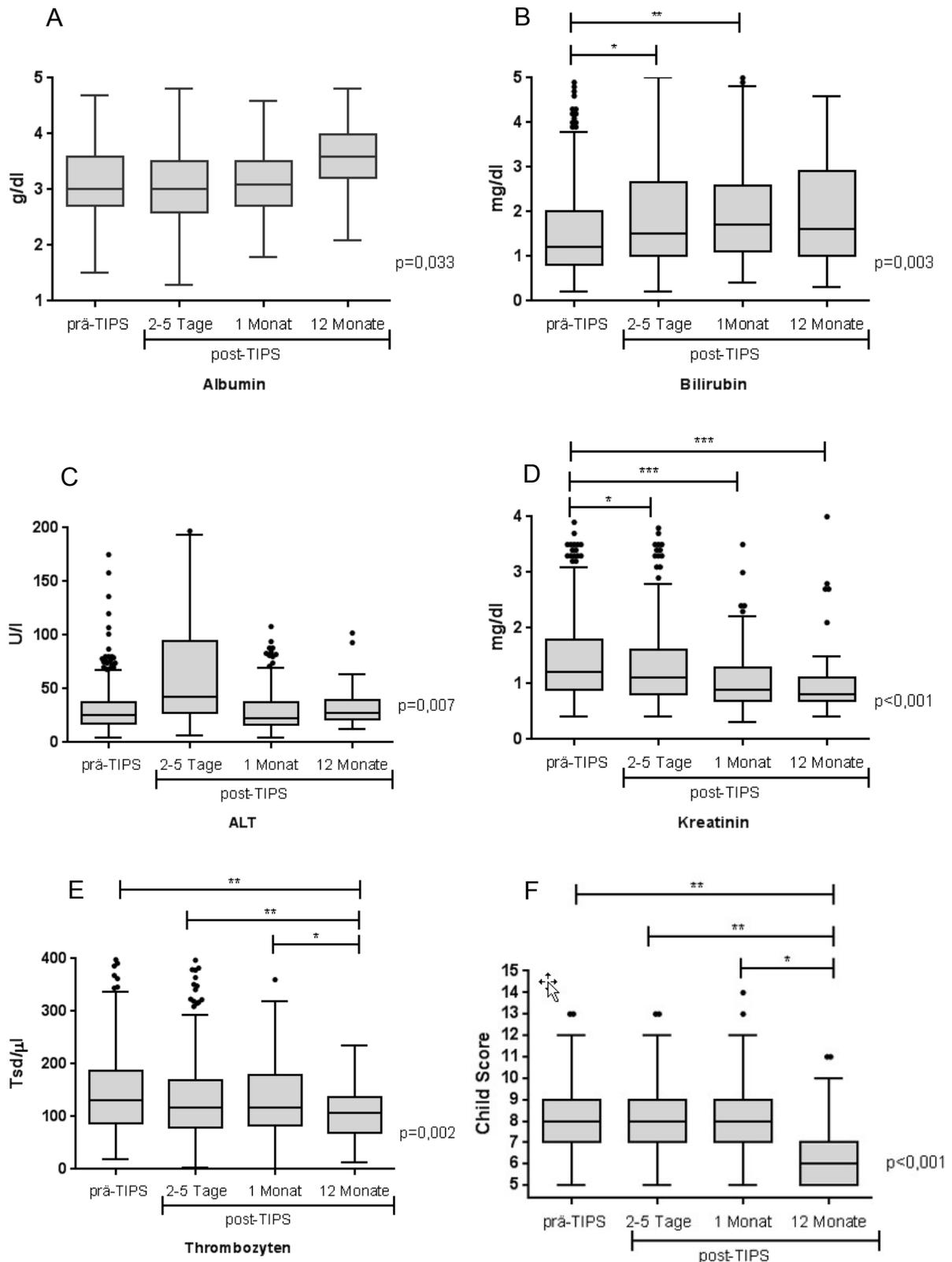


Abbildung 4-4: Laborwerte im Verlauf: Albumin (A), Bilirubin (B), ALT (C), Kreatinin (D), Thrombozyten (E) und Child-Score (F) vor und nach TIPS-Anlage

4.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer postinterventionellen hepatischen Enzephalopathie

In den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage wurde bei 110 Patienten (28,3%) die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie gestellt (siehe Tabelle 4-9). Bei 72 Patienten (18,5%) lag dabei maximal ein Stadium I, bei 27 Patienten (6,9%) maximal ein Stadium II, bei 7 Patienten (1,8%) maximal ein Stadium III und bei 4 Patienten (1,0%) maximal ein Stadium IV vor.

Maximales Stadium der Hepatischen Enzephalopathie nach West Haven	Häufigkeit
Stadium I	72 (18,5%)
Stadium II	27 (6,9%)
Stadium III	7 (1,8%)
Stadium IV	4 (1,0%)

Tabelle 4-9: Maximales Stadium der hepatischen Enzephalopathie nach West Haven nach TIPS-Anlage

Unter den präinterventionell erhobenen Faktoren wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer postinterventionellen hepatischen Enzephalopathie gesucht (siehe Tabelle 4-10): In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden ein höheres Lebensalter (OR 1,03, 95% KI 1,00-1,06, $p = 0,03$), das präinterventionelle Vorliegen von Ösophagusvarizen (OR 2,17, 95% KI 1,12-4,19, $p = 0,02$) und das präinterventionelle Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (OR 38,5, 95% KI 15,0-98,4, $p < 0,001$) (siehe Abbildung 4-5) als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer post-TIPS-HE identifiziert.

Parameter	Univariat			Multivariat		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alter	1,03	1,01-1,05	0,01	1,03	1,00-1,06	0,03
Geschlecht (weiblich zu männlich)	1,24	0,78-1,97	0,36			
Ätiologie der Leberzirrhose						
Alkohol	1					
Chronische HCV	1,74	0,89-3,42	0,11			
Chronische HBV	1,54	0,50-4,77	0,46			
NASH	0,35	0,04-2,83	0,32			
Krpytogen	1,29	0,63-2,64	0,49			
Budd-Chiari-Syndrom ¹	-	-	-			
Sonstige	1,72	0,81-3,64	0,16			
Indikation für TIPS						
Therapierefraktärer Aszites	1					
Varizenblutung	1,03	0,59-1,81	0,92			
Aszites und Varizen	0,91	0,47-1,75	0,77			
Hepatischer Hydrothorax	0,95	0,35-2,58	0,92			
Hepatorenales Syndrom	1,53	0,62-3,75	0,35			
Budd-Chiari-Syndrom ¹	-	-	-			
Sonstiges	-	-	-			
Aszites prä-TIPS	1,19	0,64-2,20	0,58			
Ösophagusvarizen	1,54	0,92-2,57	0,099	2,17	1,12-4,19	0,02
HE prä-TIPS	33,82	13,85-82,59	<0,001	38,5	15,0-98,4	<0,001
BMI	1,01	0,99-1,04	0,31			
RRsys	1,01	1,00-1,02	0,23			
HF	1,00	0,99-1,02	0,71			

MELD	1,05	1,01-1,10	0,02	1,05	0,99-1,11	0,12
Bilirubin	1,17	0,98-1,41	0,09	0,95	0,73-1,24	0,72
Kreatinin	1,06	0,89-1,27	0,52			
Albumin	0,85	0,64-1,15	0,29			
Stenttyp (beschichtet vs. unbeschichtet)	0,60	0,38-0,94	0,02	0,83	0,47-1,47	0,53
Dauer des Eingriffs	0,99	0,98-1,00	0,17			
Δ HVPG prä- und post-TIPS	0,98	0,94-1,02	0,30			
E/A-Verhältnis	0,86	0,33-2,27	0,77			

Tabelle 4-10: Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse zum Auftreten einer post-TIPS-HE bei allen Patienten. I¹: Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom hatten nie eine hepatische Enzephalopathie.

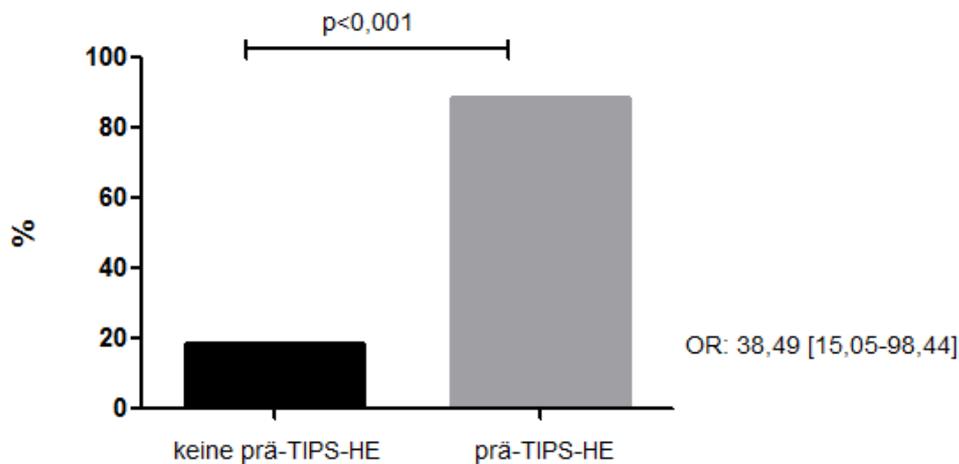


Abbildung 4-5: Auftreten einer post-TIPS-HE in Abhängigkeit vom Vorliegen einer HE vor der TIPS-Anlage

4.6 TIPS-Revisionen

Bei 90 der 389 Patienten (23,1%) war im Verlauf eine TIPS-Revision notwendig. 81 der 90 Revisionen (90%) wurden aufgrund einer Unterfunktion des Shunts, welche als TIPS-Dysfunktion bezeichnet wird, durchgeführt. 9 der 90 Revisionen (10%) wurden aufgrund einer Überfunktion des Shunts durchgeführt um das Ausmaß einer hepatischen Enzephalopathie zu begrenzen. In diesem Kapitel werden die Daten der 81 Patienten mit einer TIPS-Revisionen aufgrund einer TIPS-Dysfunktion dargestellt.

Die mediane Zeit von TIPS-Anlage bis zur TIPS-Revision betrug 54,0 (95% KI 26,1-82,9) Monate (siehe Abbildung 4-6).

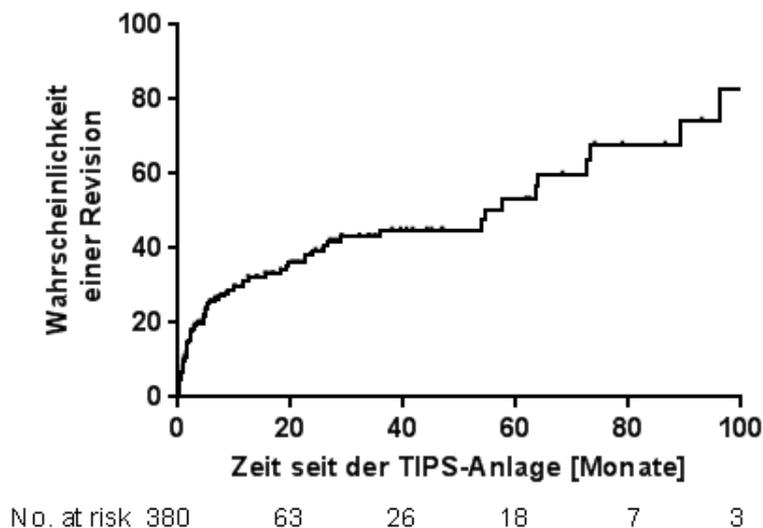


Abbildung 4-6: Zeit von der TIPS-Anlage bis zur TIPS-Revision

Innerhalb von 1 Monat nach TIPS-Anlage benötigten 25 Patienten eine TIPS-Revision. Analog benötigten 53 Patienten innerhalb von 6 Monaten, 60 Patienten innerhalb von 12 Monaten und 68 Patienten innerhalb von 24 Monaten eine Revision.

Zeitraum nach TIPS-Anlage	Anzahl der innerhalb dieses Zeitraums durchgeführten TIPS-Revisionen
1 Monat	25
6 Monate	53
12 Monate	60
24 Monate	68

Tabelle 4-11: Anzahl der durchgeführten TIPS-Revisionen innerhalb von 1, 6, 12 und 24 Monaten nach TIPS-Anlage

Die Verwendung PTFE-beschichteter Stents (HR 0,41, 95% KI 0,25-0,69, $p < 0,001$) und der Thrombozytenwert (HR 1,00, 95% KI 1,00-1,00, $p < 0,001$) vor TIPS-Anlage waren Prädiktoren für die Notwendigkeit einer TIPS-Revision (siehe Tabelle 4-12).

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter	0,99	0,98-1,02	0,998			
Geschlecht (weiblich zu männlich)	0,61	0,36-1,04	0,07	0,61	0,36-1,07	0,08
MELD-Score	1,04	0,99-1,09	0,054	1,07	0,95-1,15	0,08
Bilirubin	1,14	0,94-1,39	0,19			
Kreatinin	1,04	0,83-1,30	0,75	0,69	0,46-1,07	0,10
Albumin	0,84	0,63-1,13	0,24			
Stenttyp (beschichtet vs. unbeschichtet)	0,39	0,24-0,63	<0,001	0,41	0,25-0,69	<0,001
Thrombozyten	1,00	1,00-1,00	<0,001	1,00	1,00-1,00	<0,001
Ösophagusvarizen	0,69	0,43-1,09	0,12			
Aszites	2,98	1,49-5,97	0,002	9,94	0,997-99,02	0,05

Tabelle 4-12: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Notwendigkeit einer TIPS-Revision bei allen Patienten

Auch im Log Rank-Test zeigte sich, dass Patienten, denen ein beschichteter Stent implantiert wurde, im Verlauf mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit eine TIPS-Revision benötigen ($p < 0,001$). Patienten mit unbeschichteten Stents benötigten im Median eine TIPS-Revision nach 29,0 (95% KI 0 - 74,6) Monaten und Patienten mit beschichteten Stents nach 89,0 (95% KI 28,9 – 149,5) Monaten (siehe Abbildung 4-7).

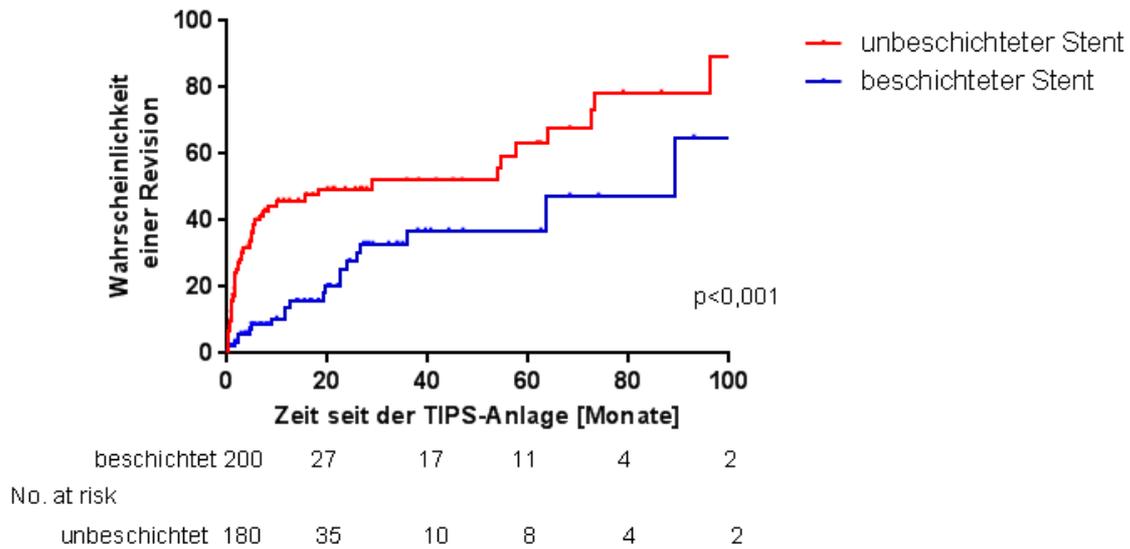


Abbildung 4-7: Zeit von TIPS-Anlage bis TIPS-Revision in Abhängigkeit vom Stenttyp bei allen Patienten

4.7 Overall Survival

4.7.1 Overall Survival aller Patienten

Von 389 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit 213 Patienten (54,8%) verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 33,9 (95% KI 25,4 – 42,4) Monate (siehe Abbildung 4-8).

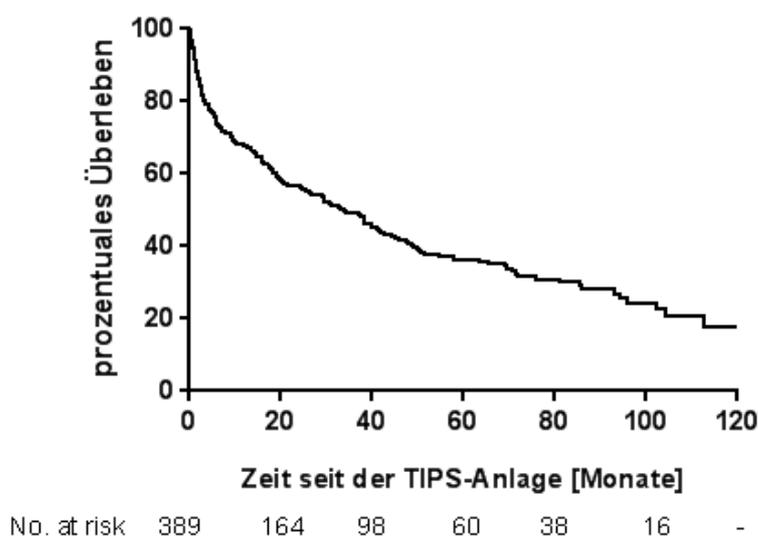


Abbildung 4-8: Overall survival nach TIPS-Anlage

Die zu den Nachuntersuchungen erhobenen Daten wurden auf prognostische Faktoren für das Overall Survival untersucht (siehe Tabelle 4-13): In der multivariaten Analyse wurden das Alter bei TIPS-Anlage (HR 1,04, 95% KI 1,00-1,07, $p = 0,04$), der Bilirubin-Wert (HR 1,26, 95% KI 1,01-1,58, $p = 0,04$) und der Kreatinin-Wert (HR 1,47, 95% KI 1,14-1,88, $p = 0,002$) als signifikante, unabhängige negative prognostische Faktoren für das Overall Survival von allen Patienten identifiziert. Auch die Notwendigkeit einer TIPS-Revision (HR 0,31, 95% KI 0,10-0,94, $p = 0,04$) war ein prognostischer Faktor.

Der Stenttyp konnte nur in dem univariaten Modell als signifikanter Faktor identifiziert werden ($p < 0,001$). Betrachtet man das Überleben von Patienten je nach Stenttyp, so zeigt sich, dass die mediane Überlebenszeit von Patienten mit unbeschichteten Stents

mit 19,3 (95% KI 9,6 – 29,0) Monate kürzer war als diejenige von Patienten mit beschichteten Stents mit 45,0 (95% KI 34,8 – 55,1) Monaten (siehe Abbildung 4-9).

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter	1,04	1,03-1,06	<0,001	1,04	1,00-1,07	0,04
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	1,06	0,80-1,41	0,69	0,36	0,16-0,82	0,14
BMI	1,00	0,99-1,01	0,88			
Prä-TIPS HE	1,17	0,80-1,71	0,41			
MELD-Score	1,07	1,05-1,10	<0,001			
Bilirubin	1,06	0,94-1,19	0,36	1,26	1,01-1,58	0,04
Kreatinin	1,28	1,18-1,39	<0,001	1,47	1,14-1,88	0,002
Albumin	0,70	0,59-0,84	<0,001			
Stenttyp (beschichtet vs. unbeschichtet)	0,56	0,42-0,75	<0,001			
Revision	0,71	0,52-0,98	0,04	0,31	0,10-0,94	0,04
Post-TIPS HE	1,52	1,14-2,03	0,004			
ΔSenkung des HVP	0,98	0,95-1,00	0,07			
E/A-Verhältnis	0,58	0,31-1,09	0,09			
Periinterventionelle Komplikationen	0,95	0,83-1,08	0,41			
Ösophagusvarizen	1,18	0,87-1,59	0,29			
Aszites prä-TIPS	2,19	1,39-3,43	0,001	2,86	0,79-10,43	0,11

Tabelle 4-13: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zum Overall Survival von allen Patienten

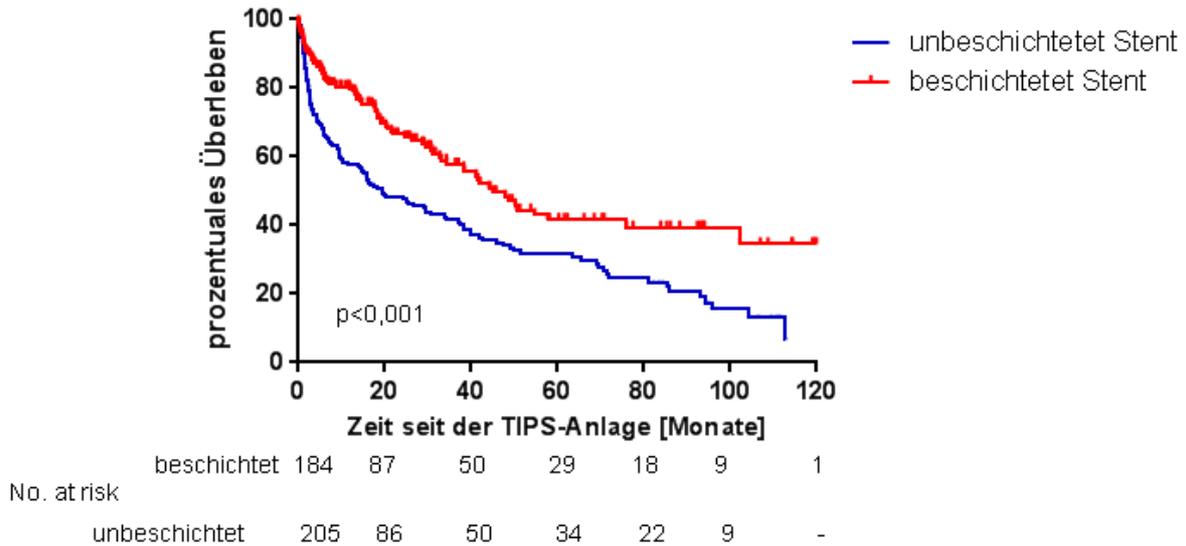


Abbildung 4-9: Overall Survival nach TIPS-Anlage in Abhängigkeit vom Stenttyp

4.7.2 Overall survival von Patienten ohne TIPS-Revision

Analog zur gesamten Patientenkohorte wurde das Überleben auch für die Patienten ohne TIPS-Revision untersucht. Die mediane Überlebenszeit für Patienten, die keine TIPS-Revision benötigten, betrug 28,6 (95% KI 17,8 – 39,4) Monate (siehe Abbildung 4-10).

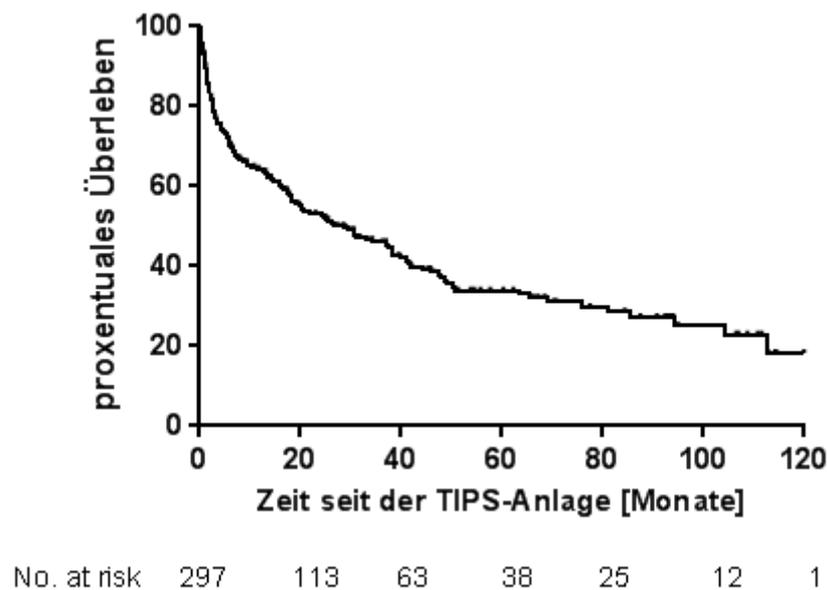


Abbildung 4-10: Overall survival für alle Patienten ohne TIPS-Revision

In der multivariaten Analyse wurden das präinterventionelle Vorliegen von Aszites vor TIPS-Anlage (HR 5,10, 95% KI 1,12-23,20, $p = 0,01$), der Bilirubin-Wert (HR 1,32, 95% KI 1,08-1,62, $p = 0,01$) und der Kreatinin-Wert (HR 1,65, 95% KI 1,25-2,17, $p < 0,001$) als signifikante negative prognostische Faktoren für das Overall Survival von Patienten ohne TIPS-Revision identifiziert. Das weibliche Geschlecht (HR 0,30, 95% KI 0,13-0,71, $p = 0,01$) war der einzige Faktor, der eine positive prognostische Bedeutung hatte.

Wie bei der gesamten Patientenpopulation war bei den Patienten ohne TIPS-Revision der Stenttyp nur in dem univariaten Modell ein signifikanter prognostischer Faktor ($p < 0,001$). Dabei zeigte sich auch in dieser Patientenkohorte bei Patienten mit unbeschichteten Stents eine Tendenz zu kürzeren Überlebenszeiten mit 10,5 (95% KI 3,3 – 17,6) Monaten gegenüber einer Überlebenszeit von 41,9 (95% KI 30,0 – 53,8) Monaten bei Patienten mit beschichteten Stents (siehe Abbildung 4-11).

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter	1,04	1,02-1,05	<0,001			
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	1,02	0,74-1,41	0,91	0,30	0,13-0,71	0,01
Ösophagusvarizen	1,06	0,75-1,49	0,75			
Aszites prä-TIPS	2,66	1,59-4,46	<0,001	5,10	1,12-23,20	0,04
BMI	1,00	0,99-1,01	0,91			
MELD-Score	1,09	1,06-1,12	<0,001			
Bilirubin	1,13	0,99-1,28	0,06	1,32	1,08-1,62	0,01
Kreatinin	1,26	1,16-1,37	<0,001	1,65	1,25-2,17	<0,001
Albumin	0,71	0,57-0,87	0,001			
Stenttyp (beschichtet vs. unbeschichtet)	0,49	0,36-0,68	<0,001			
Post-TIPS-HE	1,60	1,16-2,21	0,004			
E/A-Verhältnis	0,69	0,35-1,34	0,27	0,52	0,24-1,13	0,10

Periinterventionelle Komplikationen			
Leberkapsel-perforation	1,35	0,71-2,57	0,37
Punktion der Gallenwege	0,74	0,41-1,35	0,33
Punktion der Arteria hepatica	0,65	0,24-1,78	0,40
Punktion Gallenwege und Arteria hepatica	1,23	0,30-4,97	0,78
Punktion der Arteria carotis	0,54	0,08-3,84	0,54
Sonstige und Kombinationen	0,58	0,08-4,15	0,59
ΔSenkung des HVPG	0,98	0,95-1,01	0,17

Tabelle 4-14: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zum Overall Survival von Patienten, die keine TIPS-Revision benötigen

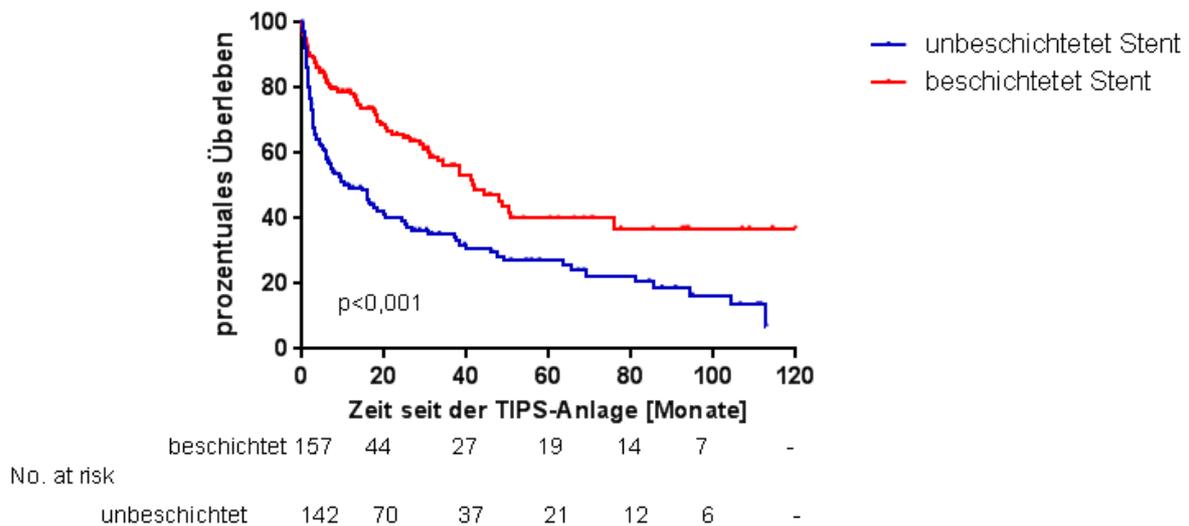


Abbildung 4-11: Overall Survival von Patienten ohne TIPS-Revision in Abhängigkeit vom Stenttyp

Von den präinterventionell erhobenen Variablen sind das Alter ($p < 0,001$), die Ätiologie der Leberzirrhose ($p = 0,001$), die TIPS-Indikation ($p < 0,001$), das Vorliegen einer Budd-Chiari-Syndroms ($p < 0,001$), das Vorliegen von Ösophagusvarizen ($p = 0,03$),

die Thrombozyten ($p = 0,02$) und der INR ($p = 0,047$) signifikant mit dem 5-Jahres-Überleben assoziiert (siehe Tabelle A-7-1 im Anhang). Dabei hatten Patienten, welche ein Overall Survival von mehr als 5 Jahren hatten, ein signifikant geringeres Alter, signifikant höhere Thrombozyten und einen signifikant niedrigeren INR-Wert (siehe Abbildung 4-12). Bei einem Vergleich der Indikation zur TIPS-Anlage fiel auf, dass bei den Patienten mit einem längeren Überleben die TIPS-Indikation Budd-Chiari-Syndrom häufiger war, während die Kombination aus therapierefraktärem Aszites und Varizenblutung sowie das hepatorenale Syndrom seltener vorlagen.

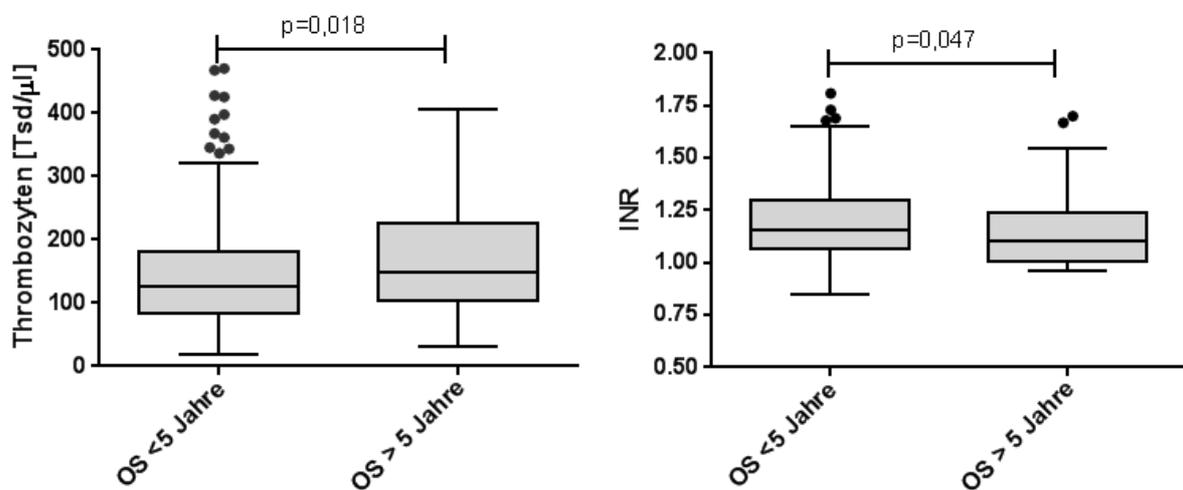
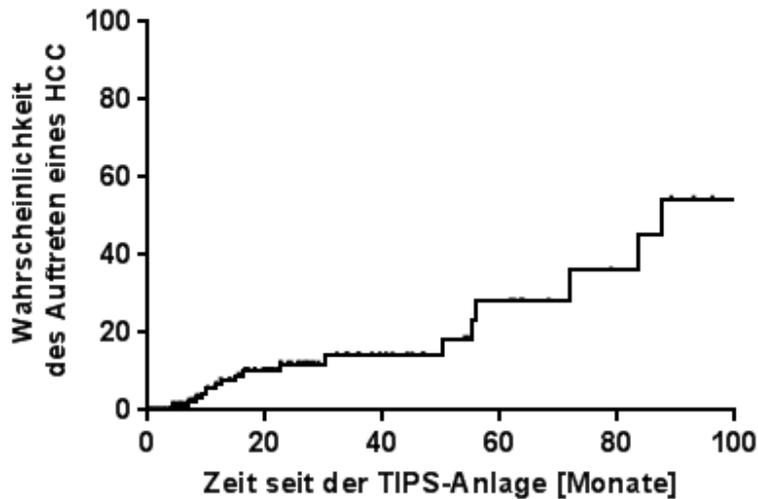


Abbildung 4-12: Overall Survival in Abhängigkeit von den präinterventionellen Faktoren Thrombozyten und INR

4.8 HCC-Entwicklung

Bei 18 von 372 Patienten ohne Budd-Chiari-Syndrom (4,8%) entwickelte sich postinterventionell innerhalb der Beobachtungszeit ein hepatozelluläres Karzinom. Die mediane Zeit von TIPS-Anlage bis zur Entwicklung eines HCC betrug 87,5 (95% KI 66,9 – 108,1) Monate (siehe Abbildung 4-13).



No. at risk 372 62 17 11 4 2

Abbildung 4-13: Zeit von TIPS-Anlage bis zur HCC-Entwicklung bei Patienten ohne Budd-Chiari-Syndrom

Der Bilirubin-Wert (HR 0,18, 95% KI 0,06 - 0,56, $p = 0,003$) und der Child-Score (HR 1,54, 95% KI 1,02 - 2,32, $p = 0,04$) ließen sich als signifikante prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines HCC identifizieren (siehe Tabelle 4-15).

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter	1,03	0,98-1,09	0,20	1,05	0,98-1,12	0,14
Geschlecht	0,03	0,0004-1,91	0,096	3 E-6	1,16 E-181 - 5,42 E1169	0,95
MELD-Score	0,94	0,83-1,07	0,38	0,96	0,82-1,13	0,61
Bilirubin	0,24	0,08-0,72	0,01	0,18	0,06-0,56	0,003
Stenttyp	0,73	0,28-1,93	0,52	1,86	0,54-6,34	0,32
Child-Score	1,02	0,79-1,32	0,88	1,54	1,02-2,32	0,04

Tabelle 4-15: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur HCC-Entwicklung bei Patienten ohne Budd-Chiari-Syndrom

4.9 TIPS-Anlage bei Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax

4.9.1.1 Baseline-Charakteristika der Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Von den insgesamt 389 Patienten hatten 21 Patienten einen hepatischen Hydrothorax. Diese Subgruppe wies ein mittleres Alter von $58,3 \pm 11,5$ Jahre auf. Im Gegensatz zur Gesamtkohorte dominierten Frauen (61,9%) gegenüber den Männern (38,1%). Die Leberzirrhose war allerdings wiederum auch hier am häufigsten äthyltoxisch (81,0% vs. 59,1%), am zweithäufigsten durch eine chronische HCV-Infektion (9,5% vs. 11,3%) bedingt. In 3 Fällen (14,3% vs. 13,6%) fand sich präinterventionell bereits die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie.

Bei den Patienten mit hepatischem Hydrothorax waren ein Child-Pugh-Stadium A und B seltener als in der Gesamtkohorte (9,5% vs. 12,3% und 57,1% vs. 69,9%), wohingegen ein Child-Pugh-Stadium C häufiger war als in der Gesamtkohorte (33,3% vs. 17,5%). Dabei betrug der mittlere Child-Pugh-Score $9,0 \pm 1,4$ (median 9,0 (5,0 – 12,0)), der mittlere MELD-Score $14,6 \pm 5,3$ (median 15,0 (7,0 – 29,0)) und der mittlere MELD(Na)-Score $19,7 \pm 4,9$ (median 20,0 (12,0-28,0)).

Tabelle A-7-2 im Anhang fasst die Baseline-Charakteristika der Patienten mit hepatischem Hydrothorax zusammen.

4.9.1.2 Technische Daten der TIPS-Anlage der Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Allen 21 Patienten mit hepatischem Hydrothorax (100%) wurde nur ein Stent implantiert. Die Verwendung unbeschichteter Stents (47,6%) und beschichteter Stents (52,4%) ähnelte der Gesamtkohorte (52,7% vs. 47,3%). Der Stent wurde dabei im Mittel auf einen größeren Durchmesser von $9,1 \pm 1,0$ mm (vs. $8,79 \pm 1,0$ mm in der Gesamtkohorte) dilatiert.

Tabelle A-7-3 im Anhang fasst die technischen Daten der TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax zusammen.

Analog zur Gesamtkohorte zeigten die Werte des portalvenösen Drucks, des zentralvenösen Drucks und des portosystemischen Druckgradienten eine signifikante Änderung durch die TIPS-Anlage (jeweils $p < 0,001$) (siehe Tabelle A-7-4 im Anhang).

Allerdings fiel auf, dass bei den Patienten mit hepatischem Hydrothorax in der Verlaufsbeobachtung für die ersten 12 Monate nach TIPS-Anlage die in den Nachuntersuchungen gemessene maximale Flussgeschwindigkeit in der Pfortader ($p = 0,12$) und im Stent keine signifikante Änderung ($p = 1,000$) zeigten (siehe Tabelle A-7-5 im Anhang).

4.9.1.3 Komplikationen der TIPS-Anlage der Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage traten bei 5 der 21 Patienten (23,8%) Komplikationen auf (siehe Tabelle A-7-6), welche alle auf Fehlpunktionen zurückzuführen waren: Bei zwei Patienten (9,5%) wurden versehentlich die Gallenwege punktiert. Bei jeweils einem Patienten (jeweils 4,8%) wurden die Leberkapsel, die Arteria hepatica oder die Arteria carotis punktiert.

Zwei bis fünf Tage nach Intervention und 12 Monate nach Intervention wurde bei keinem der Patienten (0%) eine Komplikation registriert.

Einen Monat nach Intervention wurde bei 2 Patienten (9,5%) eine Komplikation nachgewiesen: Bei einem dieser beiden Patienten (4,8%) wurde die Diagnose einer TIPS-Dysfunktion gestellt. Bei dem anderen (4,8%) kam es zu einer Sepsis.

Bei 6 Patienten (28,6%) wurde in den ersten 12 Monaten Nachbeobachtung nach TIPS-Implantation die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie gestellt: Dabei lag bei 4 Patienten (19,0%) maximal ein Stadium I, bei 1 Patienten (4,8%) maximal ein Stadium II und bei 1 Patienten (4,8%) maximal ein Stadium III vor (siehe Tabelle 4-16).

Maximales Stadium der Hepatischen Enzephalopathie nach West Haven	Häufigkeit
Stadium I	4 (19,0%)
Stadium II	1 (4,8%)
Stadium III	1 (4,8%)
Stadium IV	0 (0%)

Tabelle 4-16: Maximales Stadium der hepatischen Enzephalopathie nach West Haven nach Intervention bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax

4.9.1.4 Laborwerte vor und nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax

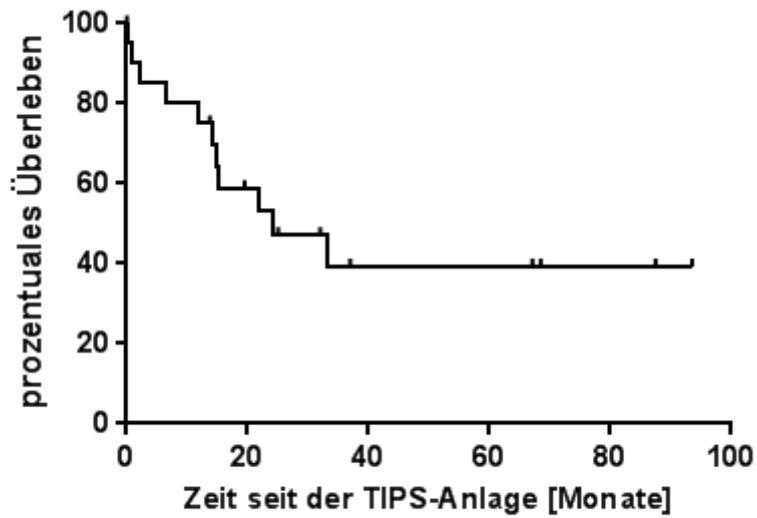
Analog zur Gesamtkohorte wurden laborchemische Parameter und die daraus gebildeten Scores im Verlauf untersucht: Dabei wurde bei keinem Parameter eine signifikante Änderung im Verlauf beobachtet ($p > 0,05$ bei allen Parametern) (Tabelle A-7-7 im Anhang).

4.9.1.5 Revisionen bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Bei 3 von 21 Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax (14,3%) war eine TIPS-Revision erforderlich.

4.9.1.6 Overall survival von Patienten mit hepatischem Hydrothorax

11 der 21 Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax (52,4%) verstarben. Dabei betrug die mediane Überlebenszeit 24,3 (95% KI 3,5 – 45,2) Monate (siehe Abbildung 4-14).



No. at risk	21	11	5	5	3	-
-------------	----	----	---	---	---	---

Abbildung 4-14: Overall survival von Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax

5 Diskussion

5.1 Effektivität der TIPS-Anlage

Das Ziel der TIPS-Anlage ist die Dekompression des portal-venösen Systems. In den meisten Fällen soll die Blutungsgefahr aus Varizen im Gastrointestinaltrakt minimiert oder die Bildung von Aszites reduziert werden. Als Parameter der erfolgreichen Dekompression gilt dabei die Senkung des transhepatischen portosystemischen Gradienten (HVPG).

Die beiden häufigsten Indikationen für eine TIPS-Anlage waren mit 46,0% der therapierefraktäre Aszites und mit 22,1% die Varizenblutung. In 14,9% lag die Kombination aus therapierefraktärem Aszites und einer Varizenblutung vor. Es wurde eine signifikante Senkung des HVPG von $21,6 \pm 5,7$ mmHg auf $9,3 \pm 3,5$ mmHg beobachtet ($p < 0,001$). Diese Werte sind vergleichbar mit den Drucksenkungen wie sie in der Literatur zuvor beschrieben wurden. Casado *et al.* etwa berichteten eine Drucksenkung von $19,7 \pm 4,6$ mmHg auf $8,6 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,001$) (Casado *et al.*, 1998). Mit einer technischen Durchführbarkeit von 100% und einer signifikanten Drucksenkung stellt der TIPS damit eine erfolgreiche Methode dar einen erhöhten Druck im portal-venösen System zu senken. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass auch mit PTFE-beschichteten Stents eine vergleichbare Senkung des HVPG möglich ist (Bureau *et al.*, 2007).

Es sollte die Frage gestellt werden, in welchem Ausmaß eine Senkung des transhepatischen Druckgradienten sinnvoll ist. In jeder Überlegung hierzu sollte die Studie von Casado *et al.* von 1998 Berücksichtigung finden, in der gezeigt werden konnte, dass Rezidivvarizenblutungen und die erneute Bildung von Aszites ausschließlich bei Patienten mit einem HVPG > 12 mmHg auftreten. Daher ist mit größeren Drucksenkungen auch eine stärkere Risikoreduktion der Varizenblutungen und der Aszites-Bildung möglich. Auch eine neuere Studie von 2006 bestätigte die Existenz eines Schwellenwerts, oberhalb dessen eine nach TIPS-Anlage mögliche erneute Varizenbildung und –blutung überhaupt möglich ist (Wadhawan *et al.*, 2006). Allerdings ist die strikte Senkung des HVPG auf Werte kleiner als 12 mmHg nicht

sinnvoll. Casado *et al.* konnten zeigen, dass bei einer Senkung des HVPG auf Werte kleiner als 12 mmHg ein erhöhtes Risiko einer hepatischen Enzephalopathie besteht: In der Studie von Casado *et al.* hatten 25 der 27 Patienten, welche in der 12-monatigen Nachbeobachtung eine post-TIPS-HE entwickelten, auch einen HVPG < 12 mmHg. Diejenigen Patienten, die in der Studie von Casado *et al.* eine post-TIPS-HE entwickelten, besaßen einen signifikant niedrigeren post-TIPS-HVPG ($9,4 \pm 4,6$ vs. $13,2 \pm 5,2$ mm Hg; $p < 0.001$). Auf den Erkenntnissen dieser Studien aufbauend postulierte Rössle, dass bei Patienten mit Varizenblutungen eine Dekompression von 25-50% das beste benefit-to-risk ratio zwischen Nachblutungsrisiko und dem Risiko des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie und eines Leberversagens besitze (Rössle *et al.*, 2001). Bei diesem Dekompressionsgrad ist von einem Nachblutungsrisiko von 7% auszugehen. Rössle *et al.* beobachteten, dass erneute Blutungen meist bei HVPG-Werten auftraten, welche dem präinterventionellen Wert entsprachen, so dass nicht die absolute, sondern die relative Drucksenkung das Nachblutungsrisiko bestimmt (Rössle *et al.*, 2001). Das Unterschreiten des Schwellenwertes von 12 mmHg für den HVPG sollte nur in Fällen mit ausgeprägter Blutungswahrscheinlichkeit als Ziel festgelegt werden. Für Patienten mit therapierefraktärem Aszites hingegen gibt es noch keine analogen Untersuchungen. Nach den Ergebnissen von Riggio *et al.* ist die Wahl einer Dilatationsweite von 8 mm anstelle von 10 mm im Hinblick auf die Reduktion der Aszitesmenge nachteilhaft (Riggio *et al.*, 2010). Das Ausmaß der Drucksenkung wird durch die Wahl der Dilatationsweite bestimmt. Eine kleinere Dilatationsweite resultiert in einer geringeren Drucksenkung und damit in einer kleineren Aszites-Clearance. Theoretisch sollte mit einer kleineren Dilatationsweite das Risiko einer post-TIPS-HE sinken. Die Studie von Riggio *et al.* musste aber aufgrund der insuffizienten Aszites-Reduktion der Patienten mit 8 mm dilatierten Stents vorzeitig abgebrochen werden, so dass zum Risiko der post-TIPS-HE bei kleineren Dilatationsweiten keine valide Aussage getroffen werden kann. Daher ist für Patienten mit therapierefraktärem Aszites noch unklar, welcher Dekompressionsgrad das beste benefit-to-risk-ratio besitzt. Möglicherweise erfordern Aszites-Patienten sogar stärkere Drucksenkungen. Nach den Ergebnissen einer Studie von Sanyal *et al.* ist zu vermuten, dass erst bei einem HVPG unterhalb von 8 mmHg kein therapierefraktärer Aszites mehr gebildet werden kann (Sanyal *et al.*, 2003). Bis valide Studienergebnisse vorliegen sollten der Nutzen und die Risiken der

gewählten Dilatationsweite und der HVPG-Senkung bei Aszites-Patienten individuell abgewogen werden.

Zuletzt sollte für Patienten mit Varizenblutungen die Möglichkeit der Varizenembolisation erwähnt werden, welche bei 19,3% aller Patienten in diesem Kollektiv Anwendung fand. Tesdal *et al.* beschrieben bereits eine signifikante Senkung der Rezidivblutungsrate bei zusätzlicher Embolisationsbehandlung nach vier Jahren Nachbeobachtung (19% vs. 47,%, $p = 0,02$) (Tesdal *et al.*, 2005). Abgesehen von postinterventionellen abdominellen Schmerzen und Fieber infolge einer Phlebitis im Rahmen eines Postembolisationssyndroms sind keine Nebenwirkungen dieser zusätzlichen Therapie berichtet worden (Rössle, 2013; Tesdal *et al.*, 2005). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass umfangreiche Studien zu dieser additiven Behandlung noch ausstehen. Insbesondere fehlen Daten über die Gefahr des Abgehens von Embolisationsmaterial in zentrale Gefäße. In dieser Nachuntersuchung lagen bei Patienten nach Varizenembolisation trotz häufigem Einsatz keine spezifischen Komplikationen vor – auch keine durch zentrale Embolisation. Daher sollte wenn möglich vor maximaler Dilatation des Stents eine Embolisation vorhandener Varizen angestrebt werden um das Blutungsrisiko zusätzlich zu minimieren.

5.2 Laborwerte vor und nach TIPS-Anlage

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden die laborchemischen Parameter und die daraus gebildeten Scores vor und nach TIPS-Anlage analysiert.

In der 12-monatigen Nachbeobachtung war eine Verbesserung der Leber- und Nierenfunktion zu beobachten: Sowohl der Child-Pugh-Score ($p < 0,001$) als auch der MELD(Na)-Score ($p = 0,04$) als Marker der verbesserten Leberfunktion fielen im Verlauf der Nachbeobachtung signifikant ab. Eine verbesserte Lebersynthese spiegelte sich auch in einer signifikanten Zunahme des Albuminwerts wider ($p = 0,03$). Mit der signifikanten Abnahme des Kreatininswerts konnte eine verbesserte Nierenfunktion beobachtet werden ($p < 0,001$).

Die Leberfunktion wurde mithilfe von drei Scores untersucht: Dem Child-Pugh-Score, dem MELD-Score und dem MELD(Na)-Score. Beim Child-Pugh-Score wurde innerhalb von 12 Monaten eine signifikante Reduktion von $8,2 \pm 1,6$ auf $6,6 \pm 1,6$

beobachtet. Eine ähnliche Verringerung des Child-Pugh-Scores von $9,7 \pm 1,5$ auf $8,2 \pm 2,3$ wurde zuvor von Trotter *et al.* bei einem mittleren Follow-Up nach 8,8 Monaten berichtet (77). Die beobachtete Reduktion des Child-Pugh-Scores ist auf die positive Wirkung des TIPS auf die Leberfunktion zurückzuführen. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass im Child-Pugh-Score nicht nur laborchemische, sondern mit der Aszites-Menge auch ein klinischer Parameter berücksichtigt wird, der auf die verbesserte Leberfunktion nach TIPS-Anlage hinweist. Vor allem die Aszites-Reduktion führte zu einer Senkung des Child-Pugh-Scores. Die Aszites-Reduktion nach TIPS-Anlage beruht sowohl auf einem gesunkenen Filtrationsdruck durch die direkte portale Druckentlastung des TIPS als auch auf einer verbesserten Aszites-Clearance durch eine verbesserte Nierenfunktion. Mit der Reduktion des Child-Pugh-Scores infolge einer Aszites-Reduktion lässt sich also erkennen, dass sich der TIPS langfristig nicht nur positiv auf die Leber-, sondern auch auf die Nierenfunktion auswirkt. Weitere positive Wirkungen des TIPS auf Muskelmasse und eine hypermetabole Stoffwechsellage, welche häufig bei Leberzirrhose-Patienten zu finden ist, wurden in der Literatur bereits beschrieben (Allard *et al.*, 2001; Plauth *et al.*, 2004; Trotter *et al.*, 1998).

Analog geben die Reduktionen des MELD-Scores und MELD(Na)-Scores die positive Wirkung des TIPS wieder. Im Gegensatz zum MELD-Score ($p = 0,75$) zeigte der MELD(Na)-Score einen signifikanten Abfall ($p = 0,04$). Dies ist wahrscheinlich mit der im Score inhärenten Berücksichtigung der Natriumhaushaltes zu erklären, welcher maßgeblich durch die Nierenfunktion beeinflusst wird. Als Marker der verbesserten renalen Funktion wurden hier die über 12 Monate kontinuierlich absinkenden Werte des Serum-Kreatinins interpretiert ($p < 0,001$). Ein Ausgleich der präinterventionell niedrigeren Natrium-Werte durch eine verbesserte renale Funktion machte sich deswegen in einem reduzierten MELD(Na)-Score bemerkbar. Da wie in Kapitel 1.3.5 beschrieben eine Hyponatriämie als negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben gilt, kann daher ein Anstieg des Serum-Natriums zum Median des Normbereichs nicht nur als indirekter Parameter einer verbesserten Nierenfunktion, sondern auch als prognostisch positiver Verlauf gewertet werden. Der Grund für die Verbesserung der Nierenfunktion nach TIPS-Anlage beruht auf Veränderung der vaskulären Widerstände, welche eine langsame Rekompensation der renalen Hämodynamik ermöglichen. Die Implantation eines TIPS führt dabei durch den

ungehinderten Abfluß aus der Portalvene zur sofortigen Abnahme des portalen und damit auch systemischen Gefäßwiderstandes. Infolge der gesunkenen Gefäßwiderstände kommt es durch eine verringerte Sympathikusaktivität zu einer Dämpfung des überaktiven Renin-Angiotensinogen-Aldosteron-Systems. Dadurch kommt es innerhalb von 6-12 Monaten zu einer langsamen Normalisierung der systemischen zirkulatorischen Dysfunktion, die die Grundlage der portalen Hypertension bildet. Außerdem kommt es zu einer Verbesserung der renalen Perfusion, welche durch Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate eine verbesserte Aszites-Clearance zur Folge hat (Rössle and Gerbes, 2010). Dass der MELD-Score als einziger der drei Scores keine signifikante Änderung zeigte, ist damit zu erklären, dass durch Logarithmierung der Parameter Bilirubin, INR und Kreatinin Verbesserungen der Leber- bzw. Nierenfunktion nicht mit einem proportionalen Anstieg des MELD-Scores wiedergegeben werden. Da im Child-Pugh-Score mit dem Aszites und der MELD(Na)-Score mit dem Serum-Natrium Parameter ohne Logarithmierung berücksichtigt werden, werden bei diesen Scores Verbesserungen der Leber- bzw. Nierenfunktion stärker abgebildet.

Als spezifischer Parameter für die Lebersynthese kann der Albumin-Wert interpretiert werden. Mit einem signifikanten Anstieg des Albumins zum Nachbeobachtungs-Zeitpunkt nach einem Jahr ($p = 0,03$) spiegelte dieser die im Verlauf sich bessernde Lebersynthesefunktion wider. Bisher wurde die Leberfunktion nach TIPS-Anlage nur in einer Studie von Baron *et al.* gezielt untersucht (Baron et al., 1998). Dabei zeigte sich an einem Kollektiv von 15 Patienten mit Leberzirrhose in einer sechsmonatigen Nachuntersuchungszeit keine Veränderung der Leberfunktion nach TIPS-Anlage. Weder der Albuminwert noch die mikrosomale Leberfunktion – gemessen im ABT-Test (Aminopyrin-Atemtest) und MEGX-Test (Monoethylglycinexylidid-Test) - zeigten eine Veränderung der hepatischen Synthese- und Metabolisierungskapazität. Die Ergebnisse der Arbeit von Baron *et al.* und die Ergebnisse dieser Arbeit widersprechen sich aber nicht: Baron *et al.* konnten innerhalb der ersten 6 Monate nach TIPS-Anlage keine Verbesserung des Albumin-Wertes beobachten. In dieser Arbeit war die Nachbeobachtungszeit mit 12 Monaten aber länger als in der von Baron *et al.*. Die hier registrierte signifikante Änderung des Albumin-Wertes lag – analog zu den Änderungen von Child-Pugh- und MELD(Na)-Score – zwischen dem zweiten Nachuntersuchungszeitpunkt nach einem Monat und dem dritten nach 12 Monaten

nach TIPS-Anlage. Aus beiden Studienergebnissen kann gefolgert werden, dass eine Verbesserung der hepatischen Synthesefunktion durch TIPS-Anlage zu erreichen ist. Diese ist aber wie bei der Nierenfunktion erst nach sechs bis zwölf Monaten zu erwarten.

Für den INR-Wert konnte im Verlauf bis zu 12 Monaten keine signifikante Änderung verzeichnet werden. Auch Baron *et al.* beschrieben einen über die Beobachtungsdauer konstanten INR-Wert (Baron et al., 1998). Die hier vorliegende leichte, präinterventionell bereits vorhandene Erhöhung des mittleren INR auf $1,20 \pm 0,24$ ist am ehesten als eine geringfügige, aber permanente Lebersynthesestörung bei irreversiblen Leberparenchymschäden durch den zugrundeliegenden zirrhotischen Umbau zu deuten, welche auch durch TIPS-Anlage nicht signifikant zu verbessern ist.

Ein beobachteter Anstieg des Bilirubins ist durch eine verminderte Perfusion des Leberparenchyms zu erklären. Durch die Anlage eines Shunts wie in Form eines TIPS nimmt die Perfusion des Lebergewebes ab. Analoge Verläufe des Bilirubins wurden in der Literatur vorbeschrieben (Baron et al., 1998).

Zuletzt sollte auch der Verlauf der Leberenzyme AST, ALT, AP und GGT erwähnt werden, die als Zeichen einer Leberschädigung interpretiert werden können: Bei Punktion kommt es zu einer Schädigung des Lebergewebes mit einer Freisetzung der Leberenzyme. Aus diesem Grund waren die Werte aller vier Leberenzyme 2-5 Tage nach TIPS-Anlage angestiegen. Innerhalb von 12 Monaten fielen die Werte aller vier Enzyme dann wieder auf Werte ab, welche dem prä-TIPS-Niveau entsprachen. Außerdem besitzen die Leberenzyme auch eine Bedeutung als Marker des Ausmaßes der Leberschädigung für den seltenen, meist im Rahmen einer Sepsis zu beobachtenden Fall eines Leber- bzw. Multiorganversagens. Dies gilt im besonderen Maße auch für den Fall eines isolierten Leberversagens, welcher im hier untersuchten Kollektiv zwar nicht vorkam, aber in der Literatur als frühe, häufig letale Komplikation nach TIPS-Anlage beschrieben wurde (Rouillard et al., 1998).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in dieser Arbeit die positive Wirkung der TIPS-Anlage auf Leber- und Nierenfunktion für einen 12-Monats-Zeitraum nach TIPS-Anlage gezeigt werden konnte. Zukünftige Studien sollten auch den Langzeitverlauf über die hier gewählten 12 Monate untersuchen.

5.3 Komplikationen der TIPS-Anlage

In dieser Arbeit wurden die peri- und postinterventionellen Komplikationen der TIPS-Anlage untersucht. Im gesamten postinterventionellen Verlauf sind die Shunt-Dysfunktion und die hepatische Enzephalopathie die bedeutendsten Komplikationen (Bari and Garcia-Tsao, 2012), weil diese im Wesentlichen den Einsatz des TIPS über die Sekundärprophylaxe der Varizenblutung und die Behandlung des therapierefraktären Aszites hinaus limitieren.

5.3.1 Shunt-Dysfunktionen und Revisionen

Neben der hepatischen Enzephalopathie war die TIPS-Dysfunktion die häufigste Komplikation nach TIPS-Anlage. Innerhalb des ersten Monats war bei 25 Patienten (6,6%), innerhalb der ersten 12 Monate bei 60 der 380 Patienten (15,8%) eine Revision aufgrund einer TIPS-Dysfunktion erforderlich. Grundsätzlich wurde, wenn eine TIPS-Dysfunktion diagnostiziert wurde, eine Revision durchgeführt.

Die TIPS-Dysfunktion wurde hier definiert als $\geq 50\%$ Lumeneinengung. Ursächlich dafür ist entweder eine Thrombose oder eine Pseudo-Hyperplasie der Intima. Die Thrombose tritt vorwiegend früh auf, in den meisten Fällen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Implantation, während die Pseudo-Hyperplasie der Intima als späte Komplikation im folgenden Verlauf auftritt. Bisherige Untersuchungen bezifferten die Häufigkeit einer Stentthrombose auf 10-15% (LaBerge et al., 1995; Rössle et al., 1998), wobei jedoch berücksichtigt werden muss, dass diese sich auf Patientenkollektive bezogen, welche nur unbeschichtete Stents implantiert bekamen. Die Häufigkeit der TIPS-Dysfunktion innerhalb des ersten Monats, welche am wahrscheinlichsten durch thrombotische Verschlüsse verursacht zu sehen ist, bewegte sich mit 6,6% unterhalb der in der Literatur genannten Angaben. Als Gründe für die Thrombosen im TIPS-Shunt wurden der Austritt von Galle, die inadäquate Stentabdeckung der geschaffenen Shuntverbindung und Hyperkoagulabilitätssyndrome beschrieben (LaBerge et al., 1993; Saxon et al., 1996). Die vergleichsweise geringe Inzidenz der TIPS-Dysfunktion infolge einer Thrombose in der hier untersuchten Kohorte ist im Wesentlichen auf drei Gründe zurückzuführen: Erstens sind die hier bei 47,3% der Patienten eingesetzten PTFE-beschichteten Stents weniger thrombogen als die unbeschichteten Stents. Zweitens ist eine inadäquate

Stentabdeckung mit der zunehmenden klinischen Erfahrung im Umgang mit der TIPS-Implantation seltener geworden. Dabei sollte nicht unerwähnt bleiben, dass zudem die noch am Beginn der TIPS-Ära in den 90ern gelegentlich berichtete Fehlplatzierung eines Stents bzw. die Stent-Migration bei keinem Patienten in der Nachbeobachtung festgestellt werden konnte. Und drittens wurden in dieser Studie nur Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom als Hyperkoagulabilitätssyndrom eingeschlossen. Andere Ursachen einer Hyperkoagulabilität wie Tumorerkrankungen, eine veno-occlusive disease oder andere Erkrankungen, welche zu einer Pfortaderthrombose und damit einer TIPS-Dysfunktion führen können, wurden ausgeschlossen. Die PTFE-beschichteten Stents reduzieren aber nicht nur die Häufigkeit der TIPS-Dysfunktion infolge einer Stentthrombose, sondern auch diejenige, welche als Folge einer Pseudohyperplasie der Intima entsteht. In mehreren randomisierten, kontrollierten Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass bei Verwendung PTFE-beschichteter Stents die Häufigkeit der TIPS-Dysfunktion signifikant sinkt (Bureau et al., 2004, 2007; Perarnau et al., 2014). In der Literatur finden sich allerdings für die im Vergleich zur TIPS-Thrombose häufigeren Inzidenz der TIPS-Dysfunktion infolge einer Pseudohyperplasie der Intima variierende Angaben von 18-78% (Cabrera et al., 1996; Cello et al., 1997; García-Villarreal et al., 1999; Jalan et al., 1997; Merli et al., 1998; Rössle et al., 1994; Sauer et al., 1997). Dies ist davon abhängig, wie eine TIPS-Dysfunktion definiert wird und ob eine invasive oder duplexsonographische Messung zur Diagnosestellung erforderlich ist. Wenn angenommen wird, dass die TIPS-Dysfunktionen zwischen den Nachuntersuchungszeitpunkten nach einem Monat und nach zwölf Monaten nach TIPS-Anlage überwiegend durch eine Pseudohyperplasie der Intima bedingt waren, dann war eine solche TIPS-Dysfunktion, welche 9,2% der Patienten im hier untersuchten Kollektiv betraf, seltener als in den bisherigen Studien.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, mit welcher Faktoren gesucht wurden, die das Auftreten einer TIPS-Dysfunktion und die Notwendigkeit einer TIPS-Revision determinierten, war der Stenttyp der einzige klinisch relevante signifikante Faktor. In den bisherigen Fall-Kontroll-Studien konnte nur in einer univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Stenttypen festgestellt werden (Bureau et al., 2004, 2007; Perarnau et al., 2014). Nur in einer Studie wurde bisher gezielt mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse nach Risikofaktoren einer TIPS-Dysfunktion gesucht (Bureau et al., 2007). In dieser randomisierten Studie von Bureau *et al.*

begünstigte zwar ein unbeschichteter Stent eine TIPS-Dysfunktion, aber die Aussagekraft ist wegen des mit 80 Patienten deutlich kleineren Patientenkollektivs geringer. In dieser Arbeit konnte erstmals an einem größeren Kollektiv die Überlegenheit der PTFE-beschichteten Stents mittels multivariater Analyse nachgewiesen werden. Patienten mit unbeschichteten Stents erforderten im Median auch bereits nach 29,0 (95% KI 0 - 74,6) Monaten eine Revision, während die Patienten mit beschichteten Stents erst nach 89,0 (95% KI 28,9 – 149,5) Monaten eine TIPS-Revision benötigten.

Neben der initial erreichbaren signifikanten Drucksenkung ist vor allem die Dauerhaftigkeit der Drucksenkung von Bedeutung. Diese bestimmt wesentlich die Notwendigkeit einer TIPS-Revision, weil die Höhe des postinterventionellen HVP-G-Werts mit einer erneuten Varizen- und Aszitesbildung korreliert. In der in Kapitel 5.1 genannten Arbeit von Casado *et al.* wurde postinterventionell in regelmäßigen Abständen eine invasive Druckmessung durchgeführt (Casado et al., 1998). Bei 83% der Patienten wurde innerhalb eines Jahres ein erneuter Anstieg auf Werte > 12 mmHg beobachtet. Der Anstieg über den Schwellenwert von 12 mmHg wurde als TIPS-Dysfunktion und Indikation zur Revision gewertet. Eine solche invasive Druckmessung im postinterventionellen Verlauf erfolgte nicht im Rahmen dieser Arbeit, so dass kein direkter Vergleich zur Dauerhaftigkeit der hier erzielten Drucksenkung gezogen werden kann. Im Rahmen der Nachbeobachtung wurden jedoch duplexsonographisch die maximale Flussgeschwindigkeit in Pfortader und Stent nach TIPS-Anlage gemessen. Erwartungsgemäß zeigten beide in einem 12 Monats-Zeitraum eine signifikante Abnahme ($p < 0,001$). Bis zur Nachuntersuchung 12 Monate nach TIPS-Anlage wurde bei 15,4% der Patienten die Diagnose einer TIPS-Dysfunktion gestellt und eine Revision durchgeführt. Nach den oben genannten Nachuntersuchungsergebnissen von Casado *et al.* wäre eine deutlich höhere Zahl zu erwarten. Die geringere TIPS-Dysfunktionsrate ist teilweise damit zu erklären, dass Casados Studie nicht die mittlerweile häufiger eingesetzten PTFE-beschichteten Stents berücksichtigte. Bei PTFE-beschichteten Stents ist die Stenoserate und damit die Häufigkeit der TIPS-Dysfunktion geringer. Viel wichtiger ist aber, dass die Diagnose einer TIPS-Dysfunktion hier vor allem auf einer duplexsonographischen Messung beruhte. In der Vergangenheit wurde die Sensitivität der Duplexsonographie zur Diagnostik einer TIPS-Dysfunktion angezweifelt (Bureau et al., 2007; Haskal et al.,

1997). Es ist daher wahrscheinlich, dass einige Patienten zwar eine TIPS-Dysfunktion hatten, aber duplexsonographisch nicht auffielen. Ein grundlegendes Problem der Duplexsonographie besteht darin, dass sonographisch nur die Flussgeschwindigkeit gemessen werden kann, aus welcher wiederum über das Verhältnis von intra- und prästenotischer maximaler Flussgeschwindigkeit (peak velocity ratio) auf den Durchmesser der Stenose geschlossen werden kann (Huck, 2005). Die Korrelation der duplexsonographischen Messung zum tatsächlichen Stenosegrad gilt nur für einfache, aber nicht für komplexe Stenosen. Bei komplexen Stenosen sind auch normwertige duplexsonographische Messwerte möglich (Rössle, 2013). Es sollte auch nicht vergessen werden, dass die portale Dekompression und nicht der prozentuale Stenosegrad für die TIPS-Funktion entscheidend ist. Aus diesem Grund verglichen Bureau *et al.* (Bureau *et al.*, 2007) die Genauigkeit der duplexsonographischen Messung mit der angiographischen Messung als Goldstandard. Dabei unterschieden sich offene und dysfunktionale Shunts in der Flussgeschwindigkeit der Portalvene und nicht in der im Stent signifikant voneinander. Es wurde ein cutoff-Wert von 31 cm/s berechnet, unterhalb dem von einer Shunt-Dysfunktion auszugehen ist. Da hier im vorliegenden Kollektiv die mittlere Flussgeschwindigkeit in der Pfortader nach 12 Monaten $28,5 \pm 6,2$ cm/s betrug, hätte nach dem cutoff-Wert von Bureau *et al.* ein Großteil des hier untersuchten Kollektivs eine Shunt-Dysfunktion. Bei einer berichteten Sensitivität von 62,5% hätten selbst im Kollektiv von Bureau *et al.* immerhin 37,5% einen angiographisch unauffälligen Befund bei auffälligem Befund in der Duplexsonographie. Auch Haskal *et al.* untersuchten die Korrelation duplexsonographisch und angiographisch festgestellter TIPS-Dysfunktionen in der Nachkontrolle (Haskal *et al.*, 1997). Bei einer Definition der TIPS-Dysfunktion mit einem HVPG ≥ 15 mmHg erreichte die Duplexsonographie zwar eine Sensitivität von 86%, aber nur eine Spezifität von 48%. Dabei lag die maximale Flussgeschwindigkeit im Stent und in der Pfortader, unterhalb der von einer Stenose auszugehen ist, bei 60 cm/s bzw. 40 cm/s. Auffallende niedrige Flussgeschwindigkeiten in Pfortader und Stent lassen sich daher als Hinweise für eine Shunt-Dysfunktion interpretieren. Normale Flussgeschwindigkeiten schließen eine Shunt-Dysfunktion aber nicht aus. In der Zukunft wären weitere Studien zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der duplexsonographischen Messung wünschenswert. Dabei sollte nicht wie in bisherigen Studien nur eine invasive Druckmessung bei auffälligen Flussgeschwindigkeiten

durchgeführt werden, sondern auch bei denjenigen, bei denen die Duplexsonographie einen normwertigen Befund vorgibt.

Die regelmäßige dauerhafte angiographische Nachkontrolle eines TIPS scheint außerhalb von Studien in Anbetracht ihrer Invasivität nicht praktikabel. Deswegen sollten Patienten regelmäßig nicht nur duplexsonographisch, sondern auch klinisch auf Anzeichen der portalen Hypertension untersucht werden. Das erneute Auftreten von Varizen und Aszites sollten bei der Entscheidung, ob eine Revision durchgeführt werden sollte, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit vorangegangener Varizenblutung sollte die Entscheidung zur Revision auf dem Wiederauftreten einer Blutung oder einem endoskopisch nachgewiesenen Varizenprogress basieren. Analog sollten Patienten mit zuvor therapierefraktärem Aszites bei erneutem Auftreten oder einer Zunahme von Aszites eine erneute Intervention erhalten.

Insgesamt ist der TIPS zwar erfolgreich in der kurz-, aber nicht in der langfristigen Drucksenkung - auch nicht mit einer erfolgreichen Revision. Casado *et al.* beobachteten, dass 80% derjenigen Patienten, welche eine Reintervention zur erneuten portalen Dekompression erhielten, nach einem Jahr erneut einen HVPG aufwiesen, welcher über dem Schwellenwert von 12 mmHg lag (Casado *et al.*, 1998). Einen Fortschritt stellen in diesem Zusammenhang die genannten PTFE-beschichteten Stents dar, welche infolge der geringeren Stenoserraten auch eine dauerhaftere Drucksenkung ermöglichen. Dies wird durch drei Fall-Kontroll-Studien bestätigt (Bureau *et al.*, 2004, 2007; Perarnau *et al.*, 2014), in denen die Shunt-Dysfunktion sowohl nach duplexsonographischen als auch angiographischen Messwerten definiert wurde und eine regelmäßige invasive Druckmessung stattfand. Alle drei wiesen eine signifikant höhere Offenheitsrate der beschichteten Stents nach. In einer der Studien lag die primäre Offenheitsrate der beschichteten Stents nach 2 Jahren bei 76%, während sie bei unbeschichteten Stents nur bei 36% lag (Bureau *et al.*, 2007). In Anbetracht der bisherigen Studienergebnisse sollten im Hinblick auf die Dysfunktionsraten PTFE-beschichtete Stents den unbeschichteten Stents vorgezogen werden.

5.3.2 Postinterventionelle hepatische Enzephalopathie

Bei der allgemeinen Suche nach Risikofaktoren für das Auftreten einer post-TIPS-HE wurden das höhere Lebensalter (OR 1,03, 95% KI 1,00-1,06, $p = 0,03$), das präinterventionelle Vorliegen von Ösophagusvarizen (OR 2,17, 95% KI 1,12-4,19, $p = 0,02$) und das präinterventionelle Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (OR 38,5, 95% KI 15,0-98,4, $p < 0,001$) in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse als signifikante Prädiktoren identifiziert.

Faktor	Studie	HR (95% KI)	p-Wert
Alter	Riggio <i>et al.</i> , 2008 ¹	1,086 (1,05-1,13)	<0,001
	Bureau <i>et al.</i> , 2007 ¹	1,06 (1,02-1,11)	0,004
Weiblich	Somberg <i>et al.</i> , 1995 ²	3,0 (95% KI n.a.)	0,029
Nicht-äthyltoxische Leberzirrhose	Somberg <i>et al.</i> , 1995 ²	9,2 (95% KI n.a.)	0,0052
Serum-Kreatinin	Riggio <i>et al.</i> , 2008 ¹	1,516 (1,02-2,26)	0,041
Albumin	Riggio <i>et al.</i> , 2008 ¹	0,352 (0,19-0,67)	0,001
	Somberg <i>et al.</i> , 1995 ²	2,2 (95% KI n.a.)	0,044
Serum-Natrium	Riggio <i>et al.</i> , 2008 ¹	0,926 (0,87-0,98)	0,016
Child-Pugh-Score	Bureau <i>et al.</i> , 2007 ¹	1,52 (1,24-1,86)	<0,001
	Nolte <i>et al.</i> , 1998 ²	N.a.	0,008
Prä-TIPS-HE	Nolte <i>et al.</i> , 1998 ²	N.a.	0,003
	Jalan <i>et al.</i> , 1995 ²	N.a.	< 0,001

Tabelle 5-1: Faktoren, die in bisherigen Studien nach einer multivariaten Regressionsanalyse signifikant für das Auftreten einer post-TIPS-HE waren | ¹: Analyse nur an Patienten mit beschichteten Stents | ²: Analyse nur an Patienten mit unbeschichteten Stents

Das höhere Lebensalter (Bureau *et al.*, 2007; Riggio *et al.*, 2008; Sanyal *et al.*, 1994) und das präinterventionelle Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (Jalan *et al.*, 1995; Nolte *et al.*, 1998; Sanyal *et al.*, 1994) wurden bereits in früheren Arbeiten als signifikante Risikofaktoren beschrieben (siehe Tabelle 5-1). In einigen Studien wurde das präinterventionelle Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie nicht als Risikofaktor identifiziert. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass - wie etwa in der Studie von Bureau *et al.* - eine hepatische Enzephalopathie vor TIPS-Anlage als Ausschlusskriterium für die Studie definiert wurde (Bureau *et al.*, 2007). Zum anderen

zeigten auch nicht alle Patienten, welche eine post-TIPS-HE entwickeln, bereits präinterventionell nach den West Haven-Kriterien Anzeichen für eine hepatische Enzephalopathie. Möglicherweise liegt aber eine prä-TIPS-HE häufiger vor als die West Haven-Kriterien es wiedergeben können. Dieses Problem lässt sich darauf zurückführen, dass die West Haven-Kriterien nur wenig geeignet sind eine präinterventionell vorliegende, minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) zu erkennen (Ferenci et al., 2002). Sie besitzt bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine hohe Prävalenz (22-74%) und ist definiert als das Vorliegen kognitiver Defizite in psychometrischen Tests ohne offensichtliche neurologische Symptome (Dhiman et al., 2010; Ferenci et al., 2002; Zhan and Stremmel, 2012). Die bisher genutzten psychometrischen Tests, welche zur Einstufung der hepatischen Enzephalopathie nach West Haven zum Einsatz kamen, können die MHE aber nicht zuverlässig erfassen. Die West Haven-Kriterien sind besser zur Einteilung einer manifesten neurologischen Symptomatik geeignet. Allerdings ist noch nicht klar, mit welcher Diagnostik sich eine MHE zuverlässig diagnostizieren lassen kann (Ferenci et al., 2002). Bis dahin sollte neben der klinischen Einschätzung eine Kombination psychometrischer Tests Anwendung finden. Auch die Anwendung neurophysiologischer Verfahren wie der kritischen Flimmerfrequenz-Diagnostik zeigte ermutigende Ergebnisse die latenten neurologischen Defizite zu quantifizieren (Berlioux et al., 2014).

Auch das präinterventionelle Vorliegen von Ösophagusvarizen war ein signifikanter Risikofaktor. Patienten, welche bereits vor Implantation eines TIPS Varizen aufweisen, besitzen ein höheres Risiko der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie als Patienten ohne Varizen (Sharma et al., 2011). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Varizenblutungen einen Trigger für eine HE-Episode darstellen können. Nicht bei allen Patienten ist eine dauerhafte Drucksenkung und damit Reduktion des Risikos einer Varizenblutung zu erreichen. Daher sind Patienten, welche vor TIPS-Anlage bereits Varizen besaßen, nach TIPS nicht dauerhaft davor geschützt nicht erneut eine HE-Episode aufgrund einer erneuten Varizenblutung zu entwickeln. Dabei waren die Patienten mit Varizen umso gefährdeter je eingeschränkter ihre Leberfunktion vor Intervention war (Sharma et al., 2011). In vorangegangenen Studien war eine eingeschränkte Leberfunktion auch als Risikofaktor einer post-TIPS-HE in Form eines höheren Child-Pugh-Scores (Bureau et al., 2007; Nolte et al., 1998) und eines

niedrigeren Albumin-Wertes (Riggio et al., 2008; Somberg et al., 1995) aufgefallen. Auch der MELD-Score, welcher hier in der univariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor war, wies auf die Bedeutung der Leberfunktion hin (OR 1,05, 95% KI 1,01-1,10, $p = 0,02$). Das präinterventionelle Vorliegen von Ösophagusvarizen als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer post-TIPS-HE ist daher als Ausdruck der kumulierten Risikoerhöhung durch eine Rezidivvarizenblutung und eine schlechte Leberfunktion zu interpretieren.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit der HE bestand nicht. Auch die Ursache der Leberzirrhose besaß keine Bedeutung. Dass Somberg *et al.* das Vorliegen des weiblichen Geschlechts und der nicht-äthyltoxischen Leberzirrhose als signifikante Faktoren identifizierten (Somberg et al., 1995), ist eventuell darauf zurückzuführen, dass Frauen aufgrund einer häufiger vorliegenden nicht-äthyltoxischen Leberzirrhose eine bessere Überlebensprognose haben (Rössle et al., 2000) und dadurch ein größerer Zeitraum besteht, im dem sich eine hepatische Enzephalopathie entwickeln kann.

Die durch den TIPS-Shunt erreichte Veränderung des HVPG war kein signifikanter Faktor für das Auftreten einer HE-Episode ($p = 0,030$ in der univariaten Analyse). Mit größeren Dilatationsweiten und infolgedessen stärkeren Drucksenkungen steigt das Shunt-Flussvolumen. Dadurch entgehen mehr der zur zerebralen Störungen führenden Metaboliten der Entgiftungsfunktion der Leber, so dass generell das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie steigt. Auf Basis dieser Überlegung sollte die HE-Wahrscheinlichkeit von der Veränderung des HVPG abhängen und kleinere Dilatationsweiten zu bevorzugen sein. Die bisherige Studienlage zu dieser Thematik erscheint aber uneinheitlich: Einerseits identifizierten Bureau *et al.* eine zu starke Senkung des portosystemischen Gradienten als Risikofaktor für die Entwicklung einer postinterventionellen HE (Bureau et al., 2007). Auch Casado *et al.* konnten bereits zeigen, dass Patienten, welche postinterventionell einen HVPG < 12 mmHg aufwiesen, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine HE-Episode besitzen (Casado et al., 1998). Andererseits konnte in einer Untersuchung von Riggio *et al.* kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der post-TIPS-HE zwischen Patienten mit 8 und 10 mm dilatierten Stents festgestellt werden (Riggio et al., 2010). Dabei sollte durch die unterschiedliche Dilatationsweite und die daraus resultierende unterschiedliche

Drucksenkung auch die Wahrscheinlichkeit für eine post-TIPS-HE differieren. Hierbei muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Studie von Riggio *et al.* vorzeitig beendet wurde. Daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Es wäre falsch die Studie von Riggio *et al.* so zu verstehen, dass die Dilatationsweite und Drucksenkung unabhängig von der Häufigkeit einer HE-Entwicklung sind. Vielmehr deutet Riggios Studie an, dass möglicherweise nur geringe, nicht-signifikante und klinisch nicht-relevante Unterschiede zwischen den heute gängigen, in dieser Studie auch eingesetzten Dilatationsweiten von 8 und 10 mm bestehen (mittlere Dilatationsweite im hier vorliegenden Patientenkollektiv: $8,8 \pm 1,0$ mm). Aus diesem Grund wurde wahrscheinlich auch die Drucksenkung hier nicht als signifikanter Faktor identifiziert. Möglicherweise spielt auch eine langsame Selbst-Expansion nicht vollständig dilatierter Stents eine Rolle, so dass postinterventionell keine Differenz zu den auf Nominalweite dilatierten Stents besteht (Gaba *et al.*, 2015).

Auf Basis der hier durchgeführten Analyse erscheint daher die auf einer logischen Überlegung gründende generelle Bevorzugung der kleineren 8 mm-Dilatationsweiten mit dem Ziel einer Reduktion der HE-Häufigkeit nicht empfehlenswert. Bis weitere Studien zur Verfügung stehen, sollte sich - wie in Kapitel 5.1 beschrieben - die Dilatationsweite tendenziell nach der erreichten Drucksenkung richten. Dabei sollte wie von Rössle vorgeschlagen bei Patienten mit Varizenblutungen das Ziel eine Drucksenkung von 25-50% sein um eine optimale Reduktion des Blutungsrisikos zu erzielen (Rössle *et al.*, 2001). Bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites ist möglicherweise eine größere Dilatationsweite vertretbar, sofern ein sonst geringes Risiko für die Entwicklung einer post-TIPS-HE besteht. Bei Patienten, für die ein höheres Risiko besteht – nämlich in höherem Lebensalter, bei Vorliegen einer prä-TIPS-HE und Vorliegen von Varizen bzw. einer schlechten präinterventionellen Leberfunktion – sollte der Druck jedoch nur mit Vorsicht gesenkt werden.

Zuletzt wurde die Bedeutung des Stenttyps analysiert. In dem Update der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) von 2009 wird das Neuauftreten und die Verschlimmerung einer existenten hepatischen Enzephalopathie nach Implantation eines (unbeschichteten) TIPS-Stents auf 10-44% beziffert (Boyer *et al.*, 2010). In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 28,3% der Patienten nach TIPS-Anlage die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie gestellt. Es ist anzunehmen, dass damit die tatsächliche Häufigkeit der HE-Episoden unterschätzt

wird. Dies ist darin begründet, dass nicht alle Patienten, welche einen TIPS implantiert bekamen, zur Diagnose und Therapie einer HE-Episode wieder im Universitätsklinikum Freiburg vorstellig wurden. Jedoch ist wahrscheinlich, dass auch ohne diesen Lost-to-follow-up die tatsächliche Häufigkeit der HE-Episoden weniger als die in der Leitlinie genannte obere Häufigkeitsgrenze von 44% beträgt. Dies kann wie folgt erklärt werden: Die in der Leitlinie dargestellten Daten beruhen alleine auf Erhebungen an Patienten, welche unbeschichtete Stents implantiert bekamen. Das hier untersuchte Patientenkollektiv bestand zu nahezu gleichen Hälften aus Patienten mit unbeschichteten (47,3%) und beschichteten (52,7%) Stents. Die Häufigkeit der hepatischen Enzephalopathie nach Implantation beschichteter Stents ist zwar noch nicht ausreichend untersucht, aber die hier gewonnenen Daten weisen auf eine tendenzielle Überlegenheit der beschichteten Stents hin, so dass in einem gemischten Kollektiv die HE-Häufigkeit niedriger liegt als in einem, welches nur aus Patienten mit unbeschichteten Stents besteht.

In der Vergangenheit wurde von einigen Autoren der zunehmende Gebrauch der neuen PTFE-beschichteten Stents angemahnt, weil mit besseren Offenheitsraten der beschichteten Stents (Bureau et al., 2004; Perarnau et al., 2014) eine erhöhte Inzidenz der HE-Episoden verbunden sein könnte (Burroughs and Vangeli, 2002; Morgan and Amodio, 2005; Riggio et al., 2008). In einer Studie von Bureau *et al.* (Bureau et al., 2007) konnte diese naheliegende Vermutung bereits 2007 widerlegt werden: In einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit von Patienten mit unbeschichteten und PTFE-beschichteten Stents entwickelten die Patienten mit beschichteten Stents mit einer signifikant geringen Wahrscheinlichkeit eine hepatische Enzephalopathie (33% vs. 49%, $p < 0,05$). In der hier vorliegenden Arbeit konnte das Vorliegen einer PTFE-Beschichtung in der univariaten Analyse als relevanter Faktor einer geringeren HE-Inzidenz bestätigt werden (OR von 0,60, 95% KI 0,38-0,94, $p = 0,02$). In der multivariaten Analyse erreichte der Stenttyp jedoch keine Signifikanz (Odds Ratio 0,83, 95% KI 0,47-1,47, $p = 0,53$), so dass sich hier zwar keine sichere Überlegenheit, aber zumindest eine Tendenz zu selteneren HE-Episoden bei Patienten mit beschichteten Stents abzeichnet.

Diese mögliche Überlegenheit beschichteter Stents hinsichtlich des Auftretens der postinterventionellen hepatischen Enzephalopathie ließe sich auf Basis der hier gewonnenen Ergebnisse durch die Dauerhaftigkeit der verbesserten Leberfunktion nach

Implantation beschichteter Stents erklären. Positive Effekte der Shunt-Verbindung des TIPS auf die Leberfunktion wurden zuvor beschrieben (Trotter et al., 1998). In der Studie von Bureau *et al.* wurde bei der bis zu 2-jährigen Nachbeobachtungszeit auch eine signifikante Verbesserung des Child-Pugh-Scores bei Patienten nach Implantation beschichteter Stents beobachtet (Bureau et al., 2007). Möglicherweise resultiert bei beschichteten Stents das geringere Risiko der Shunt-Dysfunktion in einem im Vergleich zu unbeschichteten Stents langfristigeren, konstanteren Shunt-Fluss. Dieser bildet die Grundlage für eine auch nur langfristig zu erreichende Verbesserung der Leberfunktion, welche wiederum mit einer geringeren Rate an HE-Episoden verbunden ist. Dass der Stenttyp dabei nur in der uni-, aber nicht in der multivariaten Analyse als signifikanter Faktor hervorging, beruht wahrscheinlich auf der hier gewählten 12-monatigen Nachbeobachtungszeit – im Gegensatz zur 24-monatigen Nachbeobachtungszeit der Studie von Bureau *et al.*, welche die Vorteile der geringeren HE-Häufigkeiten mit längerer Nachbeobachtungszeit besser abbilden konnte. In diesem Zusammenhang ist auch die häufigere Reinterventionsrate bei Patienten mit unbeschichteten Stents zu nennen, weil invasive Maßnahmen wie eine Revision ein Auslöser für eine HE-Episode sein können. Im Gegensatz zur hier durchgeführten Untersuchung, bei der eine Revision als Ausschlusskriterium definiert wurde, beobachtete Bureau *et al.* diese Patienten auch nach Reintervention, so dass eine höhere Rate an Reinterventions-assoziierten HE-Episoden bei Patienten mit unbeschichteten Stents dargestellt und die daraus zu erwartende größere Diskrepanz an HE-Häufigkeiten besser wiedergegeben werden konnte.

Die hier gewonnenen Ergebnisse lassen aufgrund der Einschränkungen infolge des gewählten Studiendesigns keine endgültige Aussage zur Überlegenheit beschichteter Stents in Bezug auf die HE-Häufigkeit zu. Eine Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit und Beobachtung von Patienten auch nach TIPS-Revision(en) könnte hierbei klarere Ergebnisse ergeben. Allerdings weist das Ergebnis der univariaten Risikofaktorenanalyse auf eine Tendenz zu verringerter HE-Häufigkeit bei Verwendung beschichteter Stents hin. In einer Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit ließe sich auch die Aussage treffen, ob der Vorteil der beschichteten Stents auch langfristig über einen 12- bzw. 24-Monatszeitraum hinaus vorhanden bleibt. Riggio *et al.* beobachteten, dass der Häufigkeitsgipfel der Shunt-Dysfunktion und damit der unter anderem durch Revision bedingten HE-Episoden bei

unbeschichteten Stents vor allem in den ersten Monaten nach Stentimplantation vorliegt und sich mit der Zeit immer weiter verringert. Bei Patienten mit beschichteten Stents dagegen bleibt die Inzidenz der HE-Episoden im Verlauf konstant (Riggio et al., 2008; Rössle et al., 2006). Diese Beobachtung wird durch die Häufigkeitsverteilung der hier beobachteten Dysfunktions- und Revisionsraten bei beiden Stents gestützt (siehe Abbildung 4-7). Daher ist ungeklärt, ob auch für längere Zeiträume bei sich ähnelnden Revisionsraten beider Stenttypen relevante Vorteile in Bezug auf die HE-Häufigkeit bei Verwendung PTFE-beschichteter Stents persistieren. Da die hepatische Enzephalopathie einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität besitzt, ist zu hoffen, dass sich die hier beobachteten Vorteile der PTFE-beschichteten Stents in weiteren Studien bestätigen werden und mit diesen eine effektive Möglichkeit besteht nicht nur die Rate an Dysfunktionen, sondern auch die Häufigkeit der post-TIPS-HE-Episoden zu reduzieren.

5.3.3 Seltene peri- und postinterventionelle Komplikationen

Eine weitere nennenswerte Komplikation, welche registriert wurde, war die Bildung einer biliovenösen oder arterioportalen Fistel. 2-5 Tage nach TIPS-Anlage konnte diese mit einer Häufigkeit von 0,5% und 1 Monat nach TIPS-Anlage mit einer Häufigkeit von 0,8% beobachtet werden. Die Bildung einer Fistel wird durch eine iatrogene Punktion der Gallenwege bzw. der Gallenblase oder der Arteria hepatica verursacht und entwickelt sich innerhalb der ersten Tage nach Intervention. Wie zuvor in Kapitel 5.3.1 beschrieben kann der Austritt von Galle in den Shuntbereich ein möglicher Trigger einer Shunt-Thrombose sein. In den Fällen, in denen möglicherweise durch Fehlpunktion eine Verbindung zu den Gallenwegen oder zum arteriellen Gefäßsystem geschaffen wird, stellen die PTFE-beschichteten Stents eine sichere therapeutische Option zur Vermeidung Fistel-assoziiierter Komplikationen dar. Dabei wird durch die auf dem Stent aufgebrachte Hülle aus PTFE die Fistel abgedichtet und permanent verschlossen.

Eine Sepsis, welche bei 1,3% und 0,5% der Patienten jeweils 2-5 Tage und 1 Monat nach der TIPS-Anlage beobachtet wurde, trat seltener als in den Studien von Boyer und Rössle auf, welche die Basis für die in der AASLD Leitlinie genannten Zahlen bilden (Boyer et al., 2010). Diese berichteten eine Inzidenz von bis zu 10%.

Postinterventionelle Infektionen wurden in einer Studie sogar bei bis zu 20% der TIPS-Patienten beobachtet (Deibert et al., 1998). Aus diesem Grund wurde in der Vergangenheit die prophylaktische Gabe von Antibiotika vor TIPS-Anlage untersucht. In den bisher zur Verfügung stehenden Studien erwies sich nur die prophylaktische Gabe von Ceftriaxon wirksam (Gulberg et al., 1999), aber nicht von Cefotiam (Deibert et al., 1998). Es ist anzunehmen, dass sich der Vorteil des Ceftriaxons auf das bessere Wirkspektrum der Cephalosporine der 3. Generation im gramnegativen Bereich und die längere Plasma-Halbwertszeit mit sich daraus ergebenden längeren Wirkspiegeln zurückführen lässt. Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika erfolgte in dieser Arbeit aber nicht. Der Grund für die gesunkene Häufigkeit der Sepsis im Vergleich zu den Daten, die Boyer und Rössle berichteten, liegt in der zunehmenden Erfahrung in der Technik der TIPS-Implantation. Dabei ist eine Reduktion der Sepsis-Häufigkeit vor allem auf die heute selteneren Wechsel der Katheter zurückzuführen (Rössle, 2013). In Anbetracht des hier beobachteten seltenen Auftretens einer Sepsis ist eine prophylaktische Antibiotika-Gabe nur bei komplizierten Interventionen mit häufigen Katheterwechseln zu empfehlen.

Insgesamt lag im untersuchten Patientenkollektiv eine geringe periinterventionelle Komplikationsrate vor. Hierbei ist aber darauf hinzuweisen, dass Patienten mit einer Pfortaderthrombose und Tumorerkrankungen ausgeschlossen wurden. Bei beiden ist die technische Durchführung anspruchsvoller und die TIPS-Anlage eventuell thrombotisch- bzw. tumorbedingt mit weiteren Komplikationen verbunden (Mahmoud et al., 1997). Mit der zunehmenden Erfahrung ist zu erwarten, dass der TIPS immer häufiger auch bei diesen Patienten implantiert wird. Bei Patienten mit HCC konnte aber bereits gezeigt werden, dass die TIPS-Anlage trotz Tumorerkrankung zumindest in Zentren sicher durchgeführt werden kann (Bettinger et al., 2015).

5.4 Overall Survival nach TIPS-Anlage

Das Überleben von TIPS-Patienten ist bereits in zahlreichen Studien untersucht worden (Angermayr et al., 2003a, 2003b; Brensing et al., 2002; Bureau et al., 2004; Cabrera et al., 1996; Chalasani et al., 2000; Darwish Murad et al., 2008; Ferral et al., 2002, 2004; Gaba et al., 2013; García-Villarreal et al., 1999; Jalan et al., 1995, 1997; Kamath et al., 2001, 2007; LaBerge et al., 1995; Malinchoc et al., 2000; Mancuso et

al., 2003; Merli et al., 1998; Patch et al., 1998; Perarnau et al., 2014; Perelló et al., 2002; Richter et al., 1990; Rössle et al., 1994, 2000, 2001, 2004, 2006; Sauer et al., 1997). Es wurden sowohl einzelne prognostische Faktoren (Cazzaniga et al., 2007; Rabie et al., 2009; Rössle, 2013; Rössle et al., 2000; Rouillard et al., 1998) als auch prognostische Modelle (Brensing et al., 2002; Malinchoc et al., 2000; Patch et al., 1998; Richter et al., 1990; Rubin et al., 1995) entwickelt, mit denen das Überleben nach TIPS-Implantation vorhergesagt werden sollte. Diese Untersuchung unterschied sich von den bisher durchgeführten Studien in zwei wichtigen Punkten: Erstens schloß diese Untersuchung Patienten mit allen Indikationen ein. Während in den meisten Studien nur Patienten mit den Indikationen Varizenblutung oder therapierefraktärem Aszites eingeschlossen wurden, wurden hier auch Patienten mit der Kombination dieser beiden Indikationen und den Indikationen hepatischer Hydrothorax, Budd-Chiari-Syndrom und hepatorenales Syndrom berücksichtigt. Dabei wurde erstmals der Einfluß des Stenttyps auf das Überleben an einem unselektionierten Patientenkollektiv untersucht. Und zweitens wurde das Überleben von Patienten ohne Revision zusätzlich separat analysiert. In einer Subanalyse wurde auch das Langzeitüberleben der Patienten ohne TIPS-Revision untersucht. Dabei wurde bei einem Überleben von mehr als 5 Jahren von einem Langzeitüberleben ausgegangen.

Erwartungsgemäß wurde für erhöhte Bilirubin-Werte und erhöhte Kreatinin-Werte eine negative prognostische Bedeutung nachgewiesen. Dieses Ergebnis ist in zweierlei Hinsicht bedeutsam: Erstens wird damit das Ergebnis der Studie von Rouillard *et al.* (Rouillard et al., 1998) bestätigt, dass eine Hyperbilirubinämie nach TIPS-Anlage mit einer erhöhten Mortalität korreliert. Eine Hyperbilirubinämie ist ein möglicher Hinweis auf ein Leber- bzw. Multiorganversagen. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Hyperbilirubinämie engmaschig überwacht werden. Dabei sollte erwähnt werden, dass in der 1- und 12-Monats-Nachuntersuchung auch regelhaft infolge der verminderten Leber-Perfusion eine Hyperbilirubinämie vorzufinden war. Das Serum-Bilirubin-Wert betrug einen Monat nach TIPS-Anlage $2,4 \pm 3,5$ mg/dl und 12 Monate nach TIPS-Anlage $2,3 \pm 3,4$ mg/dl. Eine leichte permanente Hyperbilirubinämie nach Intervention ist daher zu erwarten. Wie Rouillard *et al.* feststellten liegt erst bei einer ausgeprägten Hyperbilirubinämie von 10,0 mg/dl einen Monat nach TIPS-Anlage eine Assoziation zu hoher Letalität vor. Zweitens unterstreicht die Signifikanz eines erhöhten Kreatininwerts als prognostischer Faktor die Bedeutung der renalen Funktion nach

einer TIPS-Anlage. Dadurch lässt sich auch erklären, dass in der Untersuchung des Gesamtkollektivs eine erfolgreich durchgeführte Revision eine positive prognostische Bedeutung besitzt: Mit der TIPS-Revision ist wie bei der ursprünglichen TIPS-Anlage eine Verbesserung der renalen Hämodynamik und damit der Nierenfunktion und Aszites-Clearance möglich (siehe Kapitel 5.2), was sich letztlich prognostisch positiv auswirkt. Darüber hinaus wird durch die erneute Drucksenkung das Blutungsrisiko aus Varizen vermindert.

Ein Unterschied zwischen allen Patienten und den Patienten ohne Revision fand sich darin, dass ein höheres Lebensalter für die Gesamtpopulation in der multivariaten, für die Patienten ohne Revision nur in der univariaten Analyse signifikant war. Außerdem besaß das weibliche Geschlecht auch nur in der Analyse der Patienten ohne Revision positive prognostische Bedeutung. Weshalb die von Rössle *et al.* (Rössle *et al.*, 2000) festgestellte Risikoerhöhung ab einem Alter ≥ 60 und Risikoverringering bei weiblichem Geschlecht nicht reproduziert werden konnte, ist bei nahezu gleicher Altersverteilung ($58,5 \pm 12,0$ vs. $57,8 \pm 10,6$) und gleichem Frauenanteil (32,9% vs. 28%) nicht ganz klar. Ein möglicher Grund liegt darin, dass Rössle *et al.* nur Patienten mit therapierefraktärem Aszites untersuchten und die Bedeutung der Risikofaktoren mit der jeweiligen Indikation unterschiedlich zu bewerten sind. Es ist aber anzunehmen, dass wie von Rössle *et al.* dargelegt das Alter bei TIPS-Anlage und das Geschlecht nicht nur jeweils bei einer Gruppe, sondern prinzipiell bei beiden Patientengruppen eine relevante prognostische Bedeutung besitzen.

Insgesamt findet sich zwischen den hier in dieser Analyse beschriebenen Risikofaktoren und denen von Rössle *et al.* weitgehende Übereinstimmung. Im Gegensatz zu Rössle *et al.* besaß die prä-TIPS-HE jedoch keinen Einfluß auf das Überleben. Stattdessen wurde die post-TIPS-HE in beiden univariaten Analysen als signifikanter Überlebensfaktor identifiziert. Dies könnte als Hinweis gedeutet werden, dass zwar eine präinterventionelle HE das Auftreten einer postinterventionellen HE prädisponiert, aber erst die postinterventionelle HE den relevanten Morbiditätsfaktor darstellt, welcher letztlich das höhere Mortalitätsrisiko konstituiert.

Ein weiteres Ergebnis der Überlebensanalyse war, dass der MELD-Score, welcher spezifisch für die Überlebensprognose von TIPS-Patienten entwickelt wurde, bei beiden Gruppen nur in der univariaten Analyse als signifikanter Faktor auffiel. Eine

Möglichkeit die prognostische Aussagekraft des MELD-Scores zu steigern bestände darin, indem wie von Angermayr vorgeschlagen die Koeffizienten der modifizierten MELD-Formel von Malinchoc erneut evaluiert werden (Angermayr et al., 2003a). Die MELD-Formel erfuhr in der Vergangenheit bereits mit der Eliminierung der Ursache der Leberzirrhose eine Veränderung. Dass die MELD-Formel prinzipiell zur prognostischen Vorhersage geeignet ist, wird mit den hier gewonnenen Ergebnissen der Cox-Regressionsanalyse untermauert. Diese konnte mit dem Bilirubin und dem Kreatinin zwei von drei Faktoren der MELD-Formel als relevante Faktoren für das Überleben identifizieren. Auch für den dritten Faktor der MELD-Formel, den INR-Wert, wurde bei einem Vergleich der Patienten ohne Revision, welche weniger und mehr als 5 Jahre überlebten, eine Bedeutung für das Langzeit-Überleben nachgewiesen: Dabei besaßen Patienten mit besserem Überleben signifikant niedrige INR-Werte im Sinne einer besseren hepatischen Synthesefunktion.

Eine diastolische Dysfunktion vor und nach TIPS-Anlage wird mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Als Parameter der diastolischen Dysfunktion gilt dabei ein E-/A-Verhältnis ≤ 1 .

Unmittelbar nach Implantation eines TIPS kommt es zu einer Erhöhung der Preload. Bei einigen TIPS-Patienten fehlt jedoch die ausreichende kompensatorische Erhöhung des Herzminutenvolumens. Dadurch wird die zirkulatorische hyperdynamie Kreislaufsituation aggraviert (siehe Kapitel 1.2.2). Als mögliche Folgen wurden Arrhythmien, Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämien und ein Lungenödem beschrieben (Merli et al., 2002). Eine diastolische Dysfunktion mit einem E-/A-Verhältnis ≤ 1 wurde als mögliche Ursache identifiziert (Cazzaniga et al., 2007; Merli et al., 2002; Rabie et al., 2009; Rodríguez-Laiz et al., 1995). Die diastolische Dysfunktion ist als Hinweis auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung zu interpretieren und ist als Teil eines Krankheitsbildes zu sehen, welche als zirrhotische Kardiomyopathie beschrieben wurde (Fede et al., 2015). Nach Literaturangaben besitzen ca. 40% der Patienten, welche aufgrund der Folgen einer Leberzirrhose eine TIPS-Anlage benötigen, ein E-/A-Verhältnis ≤ 1 (Rabie et al., 2009). Nach Rabie *et al.* ist ein solches verringertes E-/A-Verhältnis ≤ 1 mit einer verminderten Aszites-Clearance und einer erhöhten Mortalität verbunden (Rabie et al., 2009). Das Erkennen derjenigen Patienten, bei denen die hämodynamischen Veränderungen infolge der TIPS-Anlage kardial nicht kompensiert werden können, hätte klinisch hohe

Bedeutsamkeit, weil es Patienten mit therapierefraktärem Aszites gibt, die kaum oder keine Verbesserung des Aszites-Clearance nach TIPS-Anlage zeigen und deswegen möglicherweise für einen TIPS primär ungeeignet sind. Es darf nicht vergessen werden, dass die Patienten mit therapierefraktärem Aszites mit 77,4% auch in dieser Arbeit den größten Teil der TIPS-Patienten darstellten. Mit den hier erhobenen Daten ist es jedoch nicht möglich eine definitive Aussage zur prognostischen Bedeutung des E-/A-Verhältnisses zu treffen. Zum einen zeigte sich bei einem verminderten präinterventionellen E-/A-Verhältnis nur eine Tendenz zu einem schlechteren Überleben. Möglicherweise liegt dies daran, dass nicht genügend Patienten mit präinterventionellem echokardiographischen Screening eingeschlossen werden konnten. Zum anderen ist noch ungeklärt, ob nicht vielmehr das postinterventionelle E-/A-Verhältnis den entscheidenden prognostischen Faktor darstellt. Dieses wurde in dieser Arbeit nicht erhoben. In einer Studie von Cazzaniga *et al.* wurde das post-TIPS-E-/A-Verhältnis 28 Tage nach Implantation als prognostischer Faktor identifiziert (Cazzaniga *et al.*, 2007), wobei allerdings nur 32 Patienten eingeschlossen wurden. In der Studie wurde postinterventionell jedoch nur einmalig das E-/A-Verhältnis bestimmt. Eine engmaschige echokardiographische Messreihe und ein postinterventionelles Monitoring zur Evaluation der hämodynamischen Veränderungen nach TIPS-Anlage fehlten. Daher sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven, einer präinterventionellen und regelmäßigen postinterventionellen echokardiographischen Kontrollen mit weiterem hämodynamischem Monitoring erforderlich um die prognostische Aussagekraft und den Zeitpunkt eines zu interpretierenden E-/A-Verhältnisses zu validieren.

Ein weiterer Gegenstand dieser Analyse bestand darin den Einfluß des verwendeten Stenttyps auf das Überleben zu untersuchen. In beiden Gruppen waren beschichtete Stents in der uni-, aber nicht in der multivariaten Analyse ein signifikanter prognostischer Faktor. In beiden Gruppen lebten die Patienten mit beschichteten Stents länger (45,0 vs. 19,3 Monate und 41,9 vs. 10,5 Monate). Dies steht den Ergebnissen der meisten Studien, welche das Überleben von Patienten mit unbeschichteten und beschichteten Stents verglichen und keinen Überlebensunterschied nachweisen konnten, konträr gegenüber (Bureau *et al.*, 2004, 2007; Perarnau *et al.*, 2014). Die Power dieser Studien war - wie die Autoren einer Studie selbst anmerkten (Bureau *et al.*, 2007) - durch die geringe Patientenzahl jedoch

begrenzt. Bisher wurde nur in einer Studie von Angermayr *et al.* eine signifikant bessere Überlebensrate nach Implantation der PTFE-beschichteten Stents beschrieben (Angermayr *et al.*, 2003b). Das hier beobachtete bessere Überleben der Patienten mit beschichteten Stents ist durch die geringere TIPS-Dysfunktionsrate zu erklären: PTFE-beschichtete Stents haben gegenüber unbeschichteten Stents eine geringere Thrombose- und Stenoseneigung mit der Folge einer signifikant geringeren Rate an TIPS-Dysfunktionen. Das Auftreten einer TIPS-Dysfunktion wirkt sich prognostisch negativ aus, weil es die präinterventionelle dysfunktionale Kreislagsituation mit einer portalen Hypertension wieder herstellt. Diese bildet die Grundlage für ein Rezidiv der Aszites- und Varizenbildung, welche wiederum mit erhöhter Mortalität verbunden sind. Es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass es vor allem in den letzten Jahren der Studie zu einem überwiegenden Einsatz PTFE-beschichteter Stents kam. Daher profitierten die Patienten mit beschichteten Stents von der im Laufe der Jahre optimierten Patientenselektion, zunehmenden technischen Erfahrung und Nachsorge.

Zusätzlich zu den bisher genannten Analysen wurde eine Subanalyse des Langzeitüberlebens von Patienten ohne Revision durchgeführt. Dafür wurden die Patienten in eine Gruppe, die weniger als 5 Jahre überlebte, und in eine Gruppe, die mehr als 5 Jahre überlebte, stratifiziert.

Diese Subanalyse ergab, dass Patienten mit einem Overall Survival > 5 Jahre ein geringeres Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation, einen niedrigeren INR-Wert und einen höheren Thrombozytenwert besaßen. Dass ein höherer Thrombozytenwert mit besserer Prognose verbunden ist, kann folgendermaßen erklärt werden: Der Thrombozytenwert ist abhängig vom Ausmaß einer Splenomegalie, welche bei portaler Hypertension durch Rückstau des Blutes entstehen kann. Dabei führt eine Splenomegalie zur erhöhten Thrombozyten-Sequestration. Daher können höhere Thrombozytenwerte als geringeres Ausmaß der Splenomegalie und damit der Thrombozyten-Sequestration, der portalen Hypertension und letztlich der Schwere der Lebererkrankung interpretiert werden.

In der Subanalyse fiel außerdem auf, dass Patienten mit therapierefraktärem Aszites und Varizenblutung annähernd gleich häufig in beiden stratifizierten Gruppen vertreten waren. Es konnten keine Überlebensunterschiede erkannt werden. Noch im Update der AASLD-Leitlinie von 2009 wurde auf mehrere Studien verwiesen, welche ein -

wenn auch nur geringes - schlechteres Überleben der Patienten mit der Indikation therapierefraktärer Aszites beschrieben (Boyer et al., 2010). Da die pathophysiologische Ursache beider Erkrankungen jedoch gleich ist, wären größere Überlebensunterschiede unerwartet. Vielmehr ist es eher die individuelle Schwere der Lebererkrankung, die das Überleben bestimmt und wahrscheinlich auch die bisher beobachteten Überlebensunterschiede zwischen den Studien erklärt. Einzig die notfallmäßige Anlage eines TIPS bei unkontrollierbarer Varizenblutung ist wahrscheinlich mit einer höheren Mortalität verbunden.

5.5 HCC-Entwicklung

Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung bestand darin die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms nach TIPS-Anlage zu evaluieren. Patienten mit einem Budd-Chiari-Syndrom wurden ausgeschlossen. Bei Patienten, die an einem HCC erkrankten, wurde im median 86,5 (95% 66,9-108,1) Monate nach TIPS-Anlage die Diagnose eines HCC gestellt.

Der Child-Pugh-Score stellte den einzigen klinisch relevanten prädiktiven Faktor dar. Dabei war bei einem höheren Child-Pugh-Score die Entwicklung eines HCC wahrscheinlicher (HR 1,54, 95% KI 1,02 - 2,32, $p = 0,04$). Dies kann dadurch erklärt werden, dass ein höherer Child-Pugh-Score ein fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose widerspiegelt, welches wiederum für ein HCC prädisponiert.

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass TIPS-spezifischere Faktoren - zu nennen sind hier vor allem die ursprüngliche Indikation der TIPS-Anlage und der Stenttyp - keine Risikofaktoren darstellen.

5.6 Besonderheiten bei TIPS-Patienten mit hepatischem Hydrothorax

In dieser Arbeit wurde die TIPS-Anlage zusätzlich für Patienten mit hepatischem Hydrothorax untersucht. In diesem Kapitel sollen Unterschiede zwischen der Gesamtkohorte und dieser Subgruppe dargestellt und erläutert werden.

Patienten mit hepatischem Hydrothorax stellen eine Form des therapierefraktären Aszites dar, bei der die in der Peritonealhöhle akkumulierte Flüssigkeit durch Zwerchfelldefekte in die Pleurahöhle gelangt.

Wie bei den anderen Patienten konnte die TIPS-Implantation bei allen 21 Patienten mit hepatischem Hydrothorax erfolgreich durchgeführt werden. Dabei ließ sich bei allen Patienten mit dem TIPS der portosystemische Druckgradient signifikant senken ($p < 0,001$). Allerdings zeigten weder Child-Pugh-, MELD- und MELD(Na)-Score, die duplexsonographisch erhobenen Parameter noch die laborchemischen Parameter eine Veränderung im postinterventionellen Verlauf. Aufgrund der Ähnlichkeit der Patienten mit hepatischem Hydrothorax und Patienten mit therapierefraktärem Aszites ist zu vermuten, dass sich ähnliche Veränderungen wie bei der Gesamtkohorte finden lassen müssten. Das gänzliche Fehlen signifikanter Veränderungen ist mit der geringen Anzahl der eingeschlossenen Patienten und dem Lost-to-Follow zu den Nachuntersuchungszeitpunkten zu erklären.

Nicht unerwähnt bleiben sollte ist eine auffallend seltene Revisionsrate der Patienten mit hepatischem Hydrothorax (14,3% vs. 23,1%). Möglicherweise ist dies auf die Schwere der hepatischen Grunderkrankung bei diesen Patienten zurückzuführen: Patienten mit hepatischem Hydrothorax hatten häufiger ein Child-Pugh-Stadium C (33,3% vs. 17,5%) bzw. einen höheren Child-Score ($9,0 \pm 1,4$ vs. $8,2 \pm 1,6$), einen höheren MELD-Score ($14,6 \pm 5,3$ vs. $13,3 \pm 5,0$) und höheren MELD(Na)-Score ($19,7 \pm 4,9$ vs. $16,6 \pm 5,8$). Im Verlauf war durch einen Progress der Grunderkrankung und der bei TIPS-Patienten häufigen Komorbiditäten eine Revision eventuell dann nicht mehr immer durchführbar. Im Vergleich zur Gesamtkohorte wiesen Patienten mit hepatischem Hydrothorax auch ein kürzeres Overall Survival auf (24,3 vs. 33,9 Monate).

Die hier erhobenen Daten lassen insgesamt nur Analysen in geringem Umfang zu. Das schlechte Overall Survival der Patienten mit hepatischem Hydrothorax sollte aber nicht primär ursächlich mit dem TIPS in Verbindung gebracht werden. Vielmehr existieren für Patienten mit hepatischem Hydrothorax, bei denen aufgrund der Komplikationen der pleuralen Flüssigkeitsansammlung eine TIPS-Anlage überhaupt erwogen wird, nur begrenzte Therapiemöglichkeiten: Analog zum Aszites begrenzen die hämodynamischen Nebenwirkungen der wiederholten Entlastungs-Punktionen den

Einsatz von Thorakozentesen als dauerhafte Therapie. Auch alternative Therapiekonzepte wie eine dauerhafte Thoraxdrainage oder chirurgische Sanierungen haben in Studien keinen Erfolg gezeigt und sind mit sehr hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten verbunden (Milanez de Campos et al., 2000; Orman and Lok, 2009). Der TIPS ist bisher die einzige Behandlungsoption, welche der dem Krankheitsbild zugrundeliegenden Aszites-Bildung entgegenwirkt. Aus diesem Grund sollte weiterhin bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax bereits frühzeitig eine TIPS-Anlage in Erwägung gezogen werden.

6 Zusammenfassung

Der transjuguläre portosystemische Shunt (TIPS) ist eine interventionelle Methode um eine Kurzschlussverbindung zwischen dem portal-venösen System und dem systemischen Blutkreislauf herzustellen. Ziel des TIPS ist die Senkung des portosystemischen (transhepatischen) Druckgradienten bei Patienten, die unter den Komplikationen der portalen Hypertension, insbesondere unter therapierefraktärem Aszites und an rezidivierenden Varizenblutungen, leiden.

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 389 Patienten, denen am Universitätsklinikum Freiburg vom 01.01.2004 bis 01.01.2014 ein TIPS implantiert wurde, gesammelt und evaluiert. Durch den TIPS kam es zu einer signifikanten Senkung des transhepatischen Druckgradienten. Innerhalb von 12 Monaten nach TIPS-Anlage zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung der Leber- und Nierenfunktion.

Insgesamt lag eine geringe Komplikationsrate vor. Die beiden häufigsten Komplikationen waren die TIPS-Dysfunktion und das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie. Die Rate an TIPS-Dysfunktionen war bei Einsatz PTFE-beschichteter Stents signifikant geringer als bei unbeschichteten Stents. Ob im Verlauf eine TIPS-Dysfunktion auftrat und eine Revision durchgeführt werden musste, war primär davon abhängig, welcher Stenttyp verwendet wurde. Das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie wurde durch das Alter, das Vorliegen von Varizen und das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage determiniert. Die PTFE-beschichteten Stents zeigten in Bezug auf die Häufigkeit der hepatischen Enzephalopathie eine tendenzielle Überlegenheit gegenüber unbeschichteten Stents.

Das Overall Survival wurde vor allem durch das Alter, den Bilirubin- und Kreatininwert bestimmt. Diese Faktoren wurde in der Vergangenheit bereits berichtet und konnten hier bestätigt werden. Child-Pugh-, MELD- und MELD(Na)-Score scheinen primär nicht geeignet zur Überlebensprognose von TIPS-Patienten zu sein. Die Analyse der Überlebensdaten konnte auch zeigen, dass der Einsatz beschichteter Stents möglicherweise mit einem besseren Überleben verbunden ist.

7 Literaturverzeichnis

Allard, J.P., Chau, J., Sandokji, K., Blendis, L.M., and Wong, F. (2001). Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am. J. Gastroenterol.* *96*, 2442–2447.

Al-Nakshabandi, N.A. (2006). The role of ultrasonography in portal hypertension. *Saudi J. Gastroenterol. Off. J. Saudi Gastroenterol. Assoc.* *12*, 111–117.

Angermayr, B., Cejna, M., Karnel, F., Gschwantler, M., Koenig, F., Pidlich, J., Mendel, H., Pichler, L., Wichlas, M., Kreil, A., et al. (2003a). Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* *52*, 879–885.

Angermayr, B., Cejna, M., Koenig, F., Karnel, F., Hackl, F., Gangl, A., Peck-Radosavljevic, M., and Vienna TIPS Study Group (2003b). Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology. Baltim. Md* *38*, 1043–1050.

Anthony, P.P., Ishak, K.G., Nayak, N.C., Poulsen, H.E., Scheuer, P.J., and Sobin, L.H. (1978). The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J. Clin. Pathol.* *31*, 395–414.

Bari, K., and Garcia-Tsao, G. (2012). Treatment of portal hypertension. *World J. Gastroenterol. WJG* *18*, 1166–1175.

Baron, A., Gulberg, V., Sauter, G., Wagnershauser, T., Reiser, M., and Gerbes, A.L. (1998). Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on quantitative liver function tests. *Hepatogastroenterology.* *45*, 2315–2321.

Berlioux, P., Robic, M.A., Poirson, H., Métivier, S., Otal, P., Barret, C., Lopez, F., Péron, J.M., Vinel, J.P., and Bureau, C. (2014). Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: the critical flicker frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology. Baltim. Md* *59*, 622–629.

Bettinger, D., Knüppel, E., Euringer, W., Spangenberg, H.C., Rössle, M., Thimme, R., and Schultheiß, M. (2015). Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) in 40 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* *41*, 126–136.

von Bierbrauer, A.F.G. (2010). Der hepatische Hydrothorax. *Dr. - J. Wissen Für Klin. Prax.* *1*, e107–e109.

Borroni, G., Maggi, A., Sangiovanni, A., Cazzaniga, M., and Salerno, F. (2000). Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* *32*, 605–610.

Boyer, T.D. (2003). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 124, 1700–1710.

Boyer, T., and Vargus, E. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins Co., 2003).

Boyer, T.D., Haskal, Z.J., and American Association for the Study of Liver Diseases (2010). The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 51, 306.

Brensing, K.A., Raab, P., Textor, J., Görich, J., Schiedermaier, P., Strunk, H., Paar, D., Schepke, M., Sudhop, T., Spengler, U., et al. (2002). Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: Bonn TIPSS early mortality analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 723–731.

Bureau, C., Garcia-Pagan, J. carlos, Ota, P., Pomier-Layrargues, G., Chabbert, V., Cortez, C., Perreault, P., Péron, J. marie, G. Abraldes, J., Bouchard, L., et al. (2004). Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology* 126, 469–475.

Bureau, C., Pagan, J.C.G., Layrargues, G.P., Metivier, S., Bellot, P., Perreault, P., Ota, P., Abraldes, J.-G., Peron, J.M., Rousseau, H., et al. (2007). Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 27, 742–747.

Burroughs, A.K., and Vangeli, M. (2002). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 37, 249–252.

Cabrera, J., Maynar, M., Granados, R., Gorrioz, E., Reyes, R., Pulido-Duque, J.M., Rodriguez SanRoman, J.L., Guerra, C., and Kravetz, D. (1996). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 110, 832–839.

Casado, M., Bosch, J., García-Pagán, J.C., Bru, C., Bañares, R., Bandi, J.C., Escorsell, A., Rodríguez-Láiz, J.M., Gilabert, R., Feu, F., et al. (1998). Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 114, 1296–1303.

Cazzaniga, M., Salerno, F., Pagnozzi, G., Dionigi, E., Visentin, S., Cirello, I., Meregaglia, D., and Nicolini, A. (2007). Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 56, 869–875.

Cello, J.P., Ring, E.J., Olcott, E.W., Koch, J., Gordon, R., Sandhu, J., Morgan, D.R., Ostroff, J.W., Rockey, D.C., Bacchetti, P., et al. (1997). Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 126, 858–865.

Chalasanani, N., Clark, W.S., Martin, L.G., Kamean, J., Khan, M.A., Patel, N.H., and Boyer, T.D. (2000). Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 118, 138–144.

Child, C.G., and Turcotte, J.G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1, 1–85.

Colapinto, R.F., Stronell, R.D., Birch, S.J., Langer, B., Blendis, L.M., Greig, P.D., and Gilas, T. (1982). Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter. *Can. Med. Assoc. J.* 126, 267–268.

Colombato, L. (2007). The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J. Clin. Gastroenterol.* 41 Suppl 3, S344–S351.

Conn, H.O. (1996). Hemolysis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: the naked stent syndrome. *Hepatology* 23, 177–181.

D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., and Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J. Hepatology* 44, 217–231.

Darwish Murad, S., Luong, T.K., Pattynama, P.M.T., Hansen, B.E., van Buuren, H.R., and Janssen, H.L.A. (2008). Long-term outcome of a covered vs. uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 28, 249–256.

Deibert, P., Schwarz, S., Olschewski, M., Siegerstetter, V., Blum, H.E., and Rössle, M. (1998). Risk factors and prevention of early infection after implantation or revision of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a randomized study. *Dig. Dis. Sci.* 43, 1708–1713.

Dhiman, R.K., Saraswat, V.A., Sharma, B.K., Sarin, S.K., Chawla, Y.K., Butterworth, R., Duseja, A., Aggarwal, R., Amarapurkar, D., Sharma, P., et al. (2010). Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J. Gastroenterol. Hepatology* 25, 1029–1041.

Diehl, M.C.V., and Kochsiek, K. (2003). *Innere Medizin (München u.a.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH)*.

Dietel, M., Suttorp, N., and Zeitz, M. (2009). *Harrisons Innere Medizin Band 2*, p. 2168-2181 (Berlin: ABW Wissenschaftsverlag).

Dietel, M., Suttorp, N., and Zeitz, M. (2009). *Harrison Innere Medizin Band 2*, p.2434-2445 (Berlin: ABW Wissenschaftsverlag).

Fanelli, F., Salvatori, F.M., Rabuffi, P., Boatta, E., Riggio, O., Lucatelli, P., and Passariello, R. (2009). Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am. J. Roentgenol.* 193, 1696–1702.

Fede, G., Privitera, G., Tomaselli, T., Spadaro, L., and Purrello, F. (2015). Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann. Gastroenterol. Q. Publ. Hell. Soc. Gastroenterol.* 28, 31–40.

Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., and Blei, A.T. (2002). Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. Baltimore, Md 35, 716–721.

Fernandez, M. (2014). Molecular pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology* n/a – n/a.

Ferral, H., Vasan, R., Speeg, K.V., Serna, S., Young, C., Postoak, D.W., Wholey, M.H., and McMahan, C.A. (2002). Evaluation of a model to predict poor survival in patients undergoing elective TIPS procedures. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 13, 1103–1108.

Ferral, H., Gamboa, P., Postoak, D.W., Albernaz, V.S., Young, C.R., Speeg, K.V., and McMahan, C.A. (2004). Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 231, 231–236.

de Franchis, R. (2000). Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J. Hepatol.* 33, 846–852.

Gaba, R.C., Couture, P.M., Bui, J.T., Knuttinen, M.G., Walzer, N.M., Kallwitz, E.R., Berkes, J.L., and Cotler, S.J. (2013). Prognostic capability of different liver disease scoring systems for prediction of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 24, 411–420, 420.e1–e4; quiz 421.

Gaba, R.C., Parvinian, A., Minocha, J., Casadaban, L.C., Knuttinen, M.G., Ray Jr, C.E., and Bui, J.T. (2015). Should Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts Be Underdilated? *J. Vasc. Interv. Radiol.* 26, 382–387.

García-Villarreal, L., Martínez-Lagares, F., Sierra, A., Guevara, C., Marrero, J.M., Jiménez, E., Monescillo, A., Hernández-Cabrero, T., Alonso, J.M., and Fuentes, R. (1999). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology*. Baltimore, Md 29, 27–32.

Gluud, L.L., and Krag, A. (2012). Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8, CD004544.

Gomaa, A.I., Khan, S.A., Toledano, M.B., Waked, I., and Taylor-Robinson, S.D. (2008). Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J. Gastroenterol. WJG* 14, 4300–4308.

- Gordon, J.D., Colapinto, R.F., Abecassis, M., Makowka, L., Langer, B., Blendis, L.M., Taylor, B., and Stronell, R.D. (1987). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. *Can. J. Surg. J. Can. Chir.* 30, 45–49.
- Gulberg, V., Deibert, P., Ochs, A., Rossle, M., and Gerbes, A.L. (1999). Prevention of infectious complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with a single dose of ceftriaxone. *Hepatogastroenterology.* 46, 1126–1130.
- Gupta, T.K., Chen, L., and Groszmann, R.J. (1997). Pathophysiology of portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* 1, 1–12.
- Haskal, Z.J., Pentecost, M.J., and Rubin, R.A. (1993). Hepatic arterial injury after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: report of two cases. *Radiology* 188, 85–88.
- Haskal, Z.J., Carroll, J.W., Jacobs, J.E., Arger, P.H., Yin, D., Coleman, B.G., Langer, J.E., Rowling, S.E., and Nisenbaum, H.L. (1997). Sonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: detection of elevated portosystemic gradients and loss of shunt function. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 8, 549–556.
- Huck, K. (2005). *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV ; 94 Tabellen* (Georg Thieme Verlag).
- Iranpour, P., Lall, C., Houshyar, R., Helmy, M., Yang, A., Choi, J.-I., Ward, G., and Goodwin, S.C. (2015). Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview. *Ultrason. Seoul Korea.*
- Jalan, R., Elton, R.A., Redhead, D.N., Finlayson, N.D., and Hayes, P.C. (1995). Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J. Hepatol.* 23, 123–128.
- Jalan, R., Forrest, E.H., Stanley, A.J., Redhead, D.N., Forbes, J., Dillon, J.F., MacGilchrist, A.J., Finlayson, N.D., and Hayes, P.C. (1997). A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatol. Baltim. Md* 26, 1115–1122.
- Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T.M., Kosberg, C.L., D’Amico, G., Dickson, E.R., and Kim, W.R. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatol. Baltim. Md* 33, 464–470.
- Kamath, P.S., Kim, W.R., and Advanced Liver Disease Study Group (2007). The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatol. Baltim. Md* 45, 797–805.
- LaBerge, J.M., Ferrell, L.D., Ring, E.J., and Gordon, R.L. (1993). Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 4, 779–786.

- LaBerge, J.M., Somberg, K.A., Lake, J.R., Gordon, R.L., Kerlan, R.K., Ascher, N.L., Roberts, J.P., Simor, M.M., Doherty, C.A., and Hahn, J. (1995). Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. *Gastroenterology* 108, 1143–1151.
- Mahmoud, A.E., Helmy, A.S., Billingham, L., and Elias, E. (1997). Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 485–489.
- Malinchoc, M., Kamath, P.S., Gordon, F.D., Peine, C.J., Rank, J., and ter Borg, P.C. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol. Baltim. Md* 31, 864–871.
- Mallery, S., Freeman, M.L., Peine, C.J., Miller, R.P., and Stanchfield, W.R. (1996). Biliary-shunt fistula following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 111, 1353–1357.
- Mancuso, A., Fung, K., Mela, M., Tibballs, J., Watkinson, A., Burroughs, A.K., and Patch, D. (2003). TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J. Hepatol.* 38, 751–754.
- Merli, M., Salerno, F., Riggio, O., de Franchis, R., Fiaccadori, F., Meddi, P., Primignani, M., Pedretti, G., Maggi, A., Capocaccia, L., et al. (1998). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatol. Baltim. Md* 27, 48–53.
- Merli, M., Valeriano, V., Funaro, S., Attili, A.F., Masini, A., Efrati, C., De, C.S., and Riggio, O. (2002). Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am. J. Gastroenterol.* 97, 142–148.
- Milanez de Campos, J.R., Filho, L.O., de Campos Werebe, E., Sette, H., Fernandez, A., Filomeno, L.T., and Jatene, F.B. (2000). Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. *Chest* 118, 13–17.
- Moore, C.M., and Van Thiel, D.H. (2013). Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J. Hepatol.* 5, 251–263.
- Morgan, M.Y., and Amodio, P. (2005). Treatment for hepatic encephalopathy: tips from TIPS? *J. Hepatol.* 42, 626–628.
- Nolte, W., Wiltfang, J., Schindler, C., Münke, H., Unterberg, K., Zumhasch, U., Figulla, H.R., Werner, G., Hartmann, H., and Ramadori, G. (1998). Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatol. Baltim. Md* 28, 1215–1225.
- Ochs, A., Rössle, M., Haag, K., Hauenstein, K.H., Deibert, P., Siegerstetter, V., Huonker, M., Langer, M., and Blum, H.E. (1995). The transjugular intrahepatic

portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N. Engl. J. Med.* 332, 1192–1197.

Orman, E.S., and Lok, A.S.F. (2009). Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol. Int.* 3, 582–586.

Palmaz, J.C., Sibbitt, R.R., Reuter, S.R., Garcia, F., and Tio, F.O. (1985). Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. *AJR Am. J. Roentgenol.* 145, 821–825.

Palmaz, J.C., Garcia, F., Sibbitt, R.R., Tio, F.O., Kopp, D.T., Schwesinger, W., Lancaster, J.L., and Chang, P. (1986). Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension. *AJR Am. J. Roentgenol.* 147, 1251–1254.

Patch, D., Nikolopoulou, V., McCormick, A., Dick, R., Armonis, A., Wannamethee, G., and Burroughs, A. (1998). Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J. Hepatol.* 28, 454–460.

Pattynama, P.M., van Hoek, B., and Kool, L.J. (1995). Inadvertent arteriovenous stenting during transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure and the importance of hepatic artery perfusion. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 18, 192–195.

Perarnau, J.M., Noeldge, G., and Rössle, M. (1991). [Intrahepatic portacaval anastomosis by the transjugular approach. Use of the Palmaz endoprosthesis]. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 20, 1770–1772.

Perarnau, J.M., Le Gouge, A., Nicolas, C., d'Alteroche, L., Borentain, P., Saliba, F., Minello, A., Anty, R., Chagneau-Derrode, C., Bernard, P.H., et al. (2014). Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 60, 962–968.

Perelló, A., García-Pagán, J.C., Gilibert, R., Suárez, Y., Moitinho, E., Cervantes, F., Reverter, J.C., Escorsell, A., Bosch, J., and Rodés, J. (2002). TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatol. Baltim. Md* 35, 132–139.

Plauth, M., Schütz, T., Buckendahl, D.P., Kreymann, G., Pirlich, M., Grüngreiff, S., Romaniuk, P., Ertl, S., Weiss, M.-L., and Lochs, H. (2004). Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J. Hepatol.* 40, 228–233.

Porcel, A., Díaz, F., Rendón, P., Macías, M., Martín-Herrera, L., and Girón-González, J.A. (2002). Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch. Intern. Med.* 162, 323–328.

Rabie, R.N., Cazzaniga, M., Salerno, F., and Wong, F. (2009). The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 2458–2466.

Richter, G.M., Noeldge, G., Palmaz, J.C., and Roessle, M. (1990). The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS): results of a pilot study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* *13*, 200–207.

Riggio, O., Angeloni, S., Salvatori, F.M., De Santis, A., Cerini, F., Farcomeni, A., Attili, A.F., and Merli, M. (2008). Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am. J. Gastroenterol.* *103*, 2738–2746.

Riggio, O., Ridola, L., Angeloni, S., Cerini, F., Pasquale, C., Attili, A.F., Fanelli, F., Merli, M., and Salvatori, F.M. (2010). Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial. *J. Hepatol.* *53*, 267–272.

Rimola, A., García-Tsao, G., Navasa, M., Piddock, L.J.V., Planas, R., Bernard, B., and Inadomi, J.M. (2000). Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J. Hepatol.* *32*, 142–153.

Ripoll, C. (2007). Hepatic Venous Pressure Gradient and Outcomes in Cirrhosis: *J. Clin. Gastroenterol.* *41*, S330–S335.

Rodríguez-Laiz, J.M., Bañares, R., Echenagusia, A., Casado, M., Camuñez, F., Pérez-Roldán, F., de Diego, A., Cos, E., and Clemente, G. (1995). Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on splanchnic and systemic hemodynamics, and hepatic function in patients with portal hypertension. Preliminary results. *Dig. Dis. Sci.* *40*, 2121–2127.

Rösch, J., Hanafee, W.N., and Snow, H. (1969). Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* *92*, 1112–1114.

Rössle, M. (2013). TIPS: 25 years later. *J. Hepatol.* *59*, 1081–1093.

Rössle, M., and Gerbes, A.L. (2010). TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* *59*, 988–1000.

Rössle, M., Haag, K., Ochs, A., Sellinger, M., Nöldge, G., Perarnau, J.M., Berger, E., Blum, U., Gabelmann, A., and Hauenstein, K. (1994). The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.* *330*, 165–171.

Rössle, M., Siegerstetter, V., Huber, M., and Ochs, A. (1998). The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver* *18*, 73–89.

Rössle, M., Ochs, A., Gülberg, V., Siegerstetter, V., Holl, J., Deibert, P., Olschewski, M., Reiser, M., and Gerbes, A.L. (2000). A Comparison of Paracentesis and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting in Patients with Ascites. *N. Engl. J. Med.* *342*, 1701–1707.

Rössle, M., Siegerstetter, V., Olschewski, M., Ochs, A., Berger, E., and Haag, K. (2001). How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal

rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 3379–3383.

Rössle, M., Olschewski, M., Siegerstetter, V., Berger, E., Kurz, K., and Grandt, D. (2004). The Budd-Chiari syndrome: outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery* **135**, 394–403.

Rössle, M., Siegerstetter, V., Euringer, W., Olschewski, M., Kromeier, J., Kurz, K., and Langer, M. (2006). The use of a polytetrafluoroethylene-covered stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Long-term follow-up of 100 patients. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* **1987 47**, 660–666.

Rouillard, S.S., Bass, N.M., Roberts, J.P., Doherty, C.A., Gee, L., Bacchetti, P., and Somberg, K.A. (1998). Severe hyperbilirubinemia after creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: natural history and predictors of outcome. *Ann. Intern. Med.* **128**, 374–377.

Rubin, R.A., Haskal, Z.J., O'Brien, C.B., Cope, C., and Brass, C.A. (1995). Transjugular intrahepatic portosystemic shunting: decreased survival for patients with high APACHE II scores. *Am. J. Gastroenterol.* **90**, 556–563.

Ruf, A.E., Kremers, W.K., Chavez, L.L., Descalzi, V.I., Podesta, L.G., and Villamil, F.G. (2005). Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **11**, 336–343.

Said, A., Williams, J., Holden, J., Remington, P., Gangnon, R., Musat, A., and Lucey, M.R. (2004). Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J. Hepatol.* **40**, 897–903.

Sanyal, A.J., Freedman, A.M., Shiffman, M.L., Purdum, P.P., Luketic, V.A., and Cheatham, A.K. (1994). Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatol. Baltim. Md* **20**, 46–55.

Sanyal, A.J., Freedman, A.M., Purdum, P.P., Shiffman, M.L., and Luketic, V.A. (1996). The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol. Baltim. Md* **23**, 32–39.

Sanyal, A.J., Freedman, A.M., Luketic, V.A., Purdum, P.P., Shiffman, M.L., Cole, P.E., Tisnado, J., and Simmons, S. (1997). Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **126**, 849–857.

Sanyal, A.J., Genning, C., Reddy, K.R., Wong, F., Kowdley, K.V., Benner, K., McCashland, T., and North American Study for the Treatment of Refractory Ascites Group (2003). The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* **124**, 634–641.

Sauer, P., Theilmann, L., Herrmann, S., Bruckner, T., Roeren, T., Richter, G., Stremmel, W., and Stiehl, A. (1996). Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a randomized trial. *Hepatology*. Baltimore, Md 24, 1433–1436.

Sauer, P., Theilmann, L., Stremmel, W., Benz, C., Richter, G.M., and Stiehl, A. (1997). Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 113, 1623–1631.

Saxon, R.R., Mendel-Hartvig, J., Corless, C.L., Rabkin, J., Uchida, B.T., Nishimine, K., and Keller, F.S. (1996). Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 7, 487–497.

Schuppan, D., and Afdhal, N.H. (2008). Liver Cirrhosis. *Lancet* 371, 838–851.

Sharma, P., Agrawal, A., Sharma, B.C., and Sarin, S.K. (2011). Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 26, 996–1003.

Somberg, K.A., Riegler, J.L., LaBerge, J.M., Doherty-Simor, M.M., Bachetti, P., Roberts, J.P., and Lake, J.R. (1995). Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am. J. Gastroenterol.* 90, 549–555.

Tesdal, I.K., Filser, T., Weiss, C., Holm, E., Dueber, C., and Jaschke, W. (2005). Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: adjunctive embolotherapy of gastroesophageal collateral vessels in the prevention of variceal rebleeding. *Radiology* 236, 360–367.

Trotter, J.F., Suhocki, P.V., and Rockey, D.C. (1998). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-Pugh score. *Am. J. Gastroenterol.* 93, 1891–1894.

Tsochatzis, E.A., Bosch, J., and Burroughs, A.K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet Lond. Engl.* 383, 1749–1761.

Turnes, J., Garcia-Pagan, J.C., Abraldes, J.G., Hernandez-Guerra, M., Dell’Era, A., and Bosch, J. (2006). Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 506–512.

Wadhawan, M., Dubey, S., Sharma, B.C., Sarin, S.K., and Sarin, S.K. (2006). Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child’s status. *Dig. Dis. Sci.* 51, 2264–2269.

Wiesner, R.H., McDiarmid, S.V., Kamath, P.S., Edwards, E.B., Malinchoc, M., Kremers, W.K., Krom, R.A., and Kim, W.R. (2001). MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 7, 567–580.

Zhan, T., and Stremmel, W. (2012). The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 109, 180–187.

Zizka, J., Eliás, P., Krajina, A., Michl, A., Lojík, M., Ryska, P., Masková, J., Hůlek, P., Safka, V., Vanásek, T., et al. (2000). Value of Doppler sonography in revealing transjugular intrahepatic portosystemic shunt malfunction: a 5-year experience in 216 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 175, 141–148.

Anhang: Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association of Study of Liver Diseases
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma (engl., deut. hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	Hepatorenales Syndrom
HVPG	Hepatic venous pressure gradient (engl., deut. Transhepatischer Druckgradient)
INR	International Normalized Ratio
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MHE	Minimale hepatische Enzephalopathie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival (engl., deut. Gesamt-Überleben)
PBC	Primary biliary cirrhosis (engl., deut. primäre biliäre Zirrhose)

PSC	Primary sclerosing cholangitis (engl., deut. primäre sklerosierende Cholangitis)
PTFE	Polytetrafluorethylen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIPS(S)	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VOD	Veno-occlusive disease (engl.)
WHPV	Wedged Hepatic Vein Pressure

Anhang: Detaillierte Ergebnisse

Anhang zu Kapitel 4.7.2: Overall Survival von Patienten ohne TIPS-Revision

Parameter	OS < 5 Jahre	OS > 5 Jahre	p-Wert
Geschlecht [n(%)]			0,88
männlich	221 (67,4%)	40 (65,6%)	
weiblich	107 (32,6%)	21 (34,4%)	
Alter [Jahre]	59,5 ± 11,7	53,0 ± 12,2	<0,001
Körpergewicht [kg]	74,7 ± 16,3	75,3 ± 16,7	0,92
Körpergröße [cm]	171 ± 10,6	173 ± 8,4	0,07
BMI [kg/m²]	25,9 ± 9,3	25,2 ± 5,3	0,62
RRsys [mmHg]	113 ± 20	112 ± 20	0,53
Rrdiast [mmHg]	66 ± 11	70 ± 11	0,03
HF [1/min]	80 ± 14	80 ± 13	0,69
Ätiologie der Leberzirrhose [n(%)]			0,001
Äthyltoxisch	190 (57,9%)	40 (65,6%)	
Viral: Chron. HBV / HCV	41 (12,5%) / 14 (4,3%)	3 (4,9%) / 5 (8,2%)	
NASH	9 (2,7%)	0 (0%)	
Kryptogen	36 (11,0%)	5 (8,2%)	
Budd-Chiari-Syndrom	8 (2,4%)	9 (14,8%)	
Sonstige	30 (9,1%)	4 (6,6%)	
TIPS-Indikation [n(%)]			<0,001
Therapierrefraktärer Aszites	148 (45,1%)	31 (50,8%)	
Varizenblutung	72 (22,0%)	14 (23,0%)	
Therapierrefraktärer Aszites und Varizenblutung	57 (17,4%)	1 (1,6%)	
Hepatischer Hydrothorax	17 (5,2%)	4 (6,6%)	
HRS	21 (6,4%)	2 (3,3%)	
Budd-Chiari-Syndrom	8 (2,4%)	9 (14,8%)	
Sonstiges	5 (1,5%)	0 (0%)	
Vorliegen eines Budd-Chiari-Syndroms [n(%)]	8 (2,4%)	9 (14,8%)	<0,001
Vorliegen von Ösophagusvarizen [n(%)]	241 (73,5%)	36 (59,0%)	0,03

Grad der Ösophagusvarizen [n(%)]			0,45
Grad I	84 (37,2%)	12 (36,4%)	
Grad II	82 (36,3%)	16 (48,5%)	
Grad III	50 (22,1%)	4 (12,1%)	
Grad IV	10 (4,4%)	1 (3,0%)	
Aszites prä-TIPS [n(%)]	278 (84,8%)	48 (78,7%)	0,26
Ausmaß Aszites prä-TIPS [n(%)]			0,37
Kein Aszites	50 (15,2%)	13 (21,3%)	
Mäßiger Aszites	20 (6,1%)	5 (8,2%)	
Massiver Aszites	258 (78,7%)	43 (70,5%)	
Prä-TIPS HE [n(%)]	44 (13,5%)	9 (14,8%)	0,84
Stadium der prä-TIPS HE [n (%)]			0,25
Stadium 0	283 (86,5%)	52 (85,2%)	
Stadium I	29 (8,9%)	9 (14,8%)	
Stadium II	14 (4,3%)	0 (0%)	
Stadium III	0 (0%)	0 (0%)	
Stadium IV	1 (0,3%)	0 (0%)	
Nicht bestimmbar	1 (0,3%)	0 (0%)	
Child-Pugh-Score	8,2 ± 1,6 (median 8,0 (5-13))	8,0 ± 1,4 (median 8,0 (5-11))	0,26
Child-Pugh-Stadium [n (%)]			0,44
A	40 (12,2%)	8 (13,3%)	
B	227 (69,2%)	45 (75,0%)	
C	61 (18,6%)	7 (11,7%)	
MELD-Score	13,4 ± 5,1	12,6 ± 4,7	0,23
MELD(Na)-Score	16,7 ± 5,9	16,2 ± 5,6	0,58
Leukozyten[1/1000]	7,4 ± 4,7	7,8 ± 4,5	0,47
Hämoglobin [g/dl]	10,5 ± 2,1	11,0 ± 2,1	0,05
Thrombozyten [1000/µl]	143 ± 84	180 ± 122	0,02
INR	1,21 ± 0,25	1,15 ± 0,17	0,047
Natrium [mmol/l]	135 ± 5	135 ± 5,5	0,46
Kalium [mmol/l]			0,79
Kreatinin [mg/dl]	1,6 ± 1,2	1,6 ± 1,2	0,60
AST [U/l]	61,5 ± 60,4	109 ± 401	0,36

Detaillierte Ergebnisse

ALT [U/l]	25,2 ± 48,9	68 ± 250	0,21
AP [U/l]	151 ± 103	160 ± 90	0,27
GGT [U/l]	167 ± 181	173 ± 186	0,69
Bilirubin [mg/dl]	1,5 ± 1,2	1,6 ± 1,2	0,48
Albumin [g/l]	3,1 ± 0,7	3,2 ± 0,79	0,18
Urin-Natrium [mmol/l]	36,4 ± 30,0	53,4 ± 41,8	0,11

Tabelle A-7-1: Assoziation zwischen präinterventionell erhobenen Variablen und 5-Jahres-Überleben bei allen Patienten

Anhang zu 4.9: TIPS-Anlage in speziellen Situationen: Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax

Variable	Häufigkeit
Anzahl Patienten [n]	21
Alter [in Jahren]	58,3 ± 11,5
Geschlecht: m [n, (%)] / w [n, (%)]	8 (38,1%) / 13 (61,9%)
Ätiologie der Leberzirrhose [n, (%)]	
Äthyltoxisch	17 (81,0%)
Viral: Chronische HBV / HCV	0 (0%) / 2 (9,5%)
NASH	1 (4,8%)
Kryptogen	1 (4,8%)
Budd-Chiari-Syndrom	0 (0%)
Sonstige	0 (0%)
Indikation für TIPS [n, (%)]	
Hepatischer Hydrothorax	17 (100%)
Ösophagusvarizen [n, (%)]	11 (52,4%)
Grad der Ösophagusvarizen [n, (%)]	
Grad I	6 (60,0%)
Grad II	4 (40,0%)
Grad III	0 (0%)
Grad IV	0 (0%)
Prä-TIPS-Aszites [n, (%)]	20 (95,2%)
Ausmaß des prä-TIPS-Aszites [n, (%)]	
Kein Aszites	1 (4,8%)
Mäßiger Aszites	0 (0%)
Massiver Aszites	20 (95,2%)
Prä-TIPS-HE [n, (%)]	3 (14,3%)
Stadium der Prä-TIPS-HE [n, (%)]	
Stadium 0	18 (85,7%)
Stadium I	3 (14,3%)
Stadium II	0 (0%)
Stadium III	0 (0%)
Stadium IV	0 (0%)
Körpergewicht [kg]	67,7 ± 16,8
Körpergröße [cm]	169,0 ± 10,0
BMI [kg/m²]	23,8 ± 6,7
RRsys / RRdiast [mmHg]	105 ± 14 / 65 ± 7

Herzfrequenz [1/min]	85 ± 12
Child-Pugh-Score (Punktzahl)	9,0 ± 1,4 (median 9,0, (5,0 - 12,0))
Child-Pugh-Score (Stadium) (n, %)	
A	2 (9,5%)
B	12 (57,1%)
C	7 (33,3%)
MELD-Score	14,6 ± 5,3 (median 15,0 (7,0 - 28,0))
MELD(Na)-Score	19,7 ± 4,9 (median 20,0 (12,0 - 28,0))
Leukozyten [1000/μl]	7,4 ± 3,1
Hämoglobin [mg/dl]	10,5 ± 1,6
Thrombozyten [1000/μl]	123 ± 73
INR	1,22 ± 0,18
Na+ [mmol/l]	132,1 ± 4,9
K+ [mmol/l]	4,2 ± 0,9
Kreatinin [mg/dl]	1,6 ± 1,1
AST [U/l]	58 ± 30
ALT [U/l]	33 ± 19
AP [U/l]	139 ± 79
GGT [U/l]	142 ± 95
Bilirubin gesamt [mg/dl]	2,0 ± 1,1
Albumin [g/l]	2,9 ± 0,7
Urin-Natrium [mmol/l]	15,0 ± 7,1
TTE Prä-TIPS [n, (%)]	6 (28,6%)
LVESD [mm]	26,5 ± 2,6
LVESD [n, (%)]	
≤ 40 mm	5 (23,8%)
> 40 mm	0 (0%)
nicht angegeben	16 (76,2%)
LVEDD [mm]	49,0 ± 1,6

LVEDD [n, (%)]	
≤ 55 mm	4 (19,0%)
> 55 mm	0 (0%)
nicht angegeben	17 (81,0%)
EF [%]	58,0 ± 2,7
EF [n, (%)]	
< 60%	2 (9,5%)
≥ 60%	4 (19,0%)
nicht angegeben	15 (71,4%)
E-/A-Quotient [n, (%)]	
< 1	1 (4,8%)
≥ 1	4 (19,0%)
nicht angegeben	16 (76,2%)

Tabelle A-7-2: Baseline-Charakteristika von Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax

Variable	Häufigkeit
Anzahl der bei TIPS-Anlage implantierten Stents [n, (%)]	
1 Stent	21 (100%)
2 oder mehr Stents	0 (0%)
Beschichtung des Stents [n, (%)]	
Unbeschichteter Stent	10 (47,6%)
Beschichteter Stent	11 (52,4%)
Dilatierter Durchmesser [mm]	9,1 ± 1,0
Länge des Stents [mm]	60,0 ± 10,0
Dauer der TIPS-Anlage [min]	57,4 ± 12,4
Verwendete Kontrastmittel-Menge [ml]	64,5 ± 19,3
Häufigkeit der Varizen-Embolisation [n, (%)]	3 (14,3%)

Tabelle A-7-3: Technische Daten der TIPS-Anlage von Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Parameter	Vor TIPS [mmHg]	Nach TIPS [mmHg]	p-Wert
Portalvenöser Druck	27,1 ± 6,1	21,0 ± 5,0	< 0,001
Zentralvenöser Druck	6,1 ± 4,6	10,9 ± 4,3	< 0,001
Portosystemischer Druckgradient	21,0 ± 5,0	9,2 ± 2,6	< 0,001

Tabelle A-7-4: Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Parameter	Vor TIPS	2-5 Tage nach TIPS	1 Monat nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
Pfortader v_{\max} [cm/s]	13,0 ± 4,1	39,7 ± 13,9	42,0 ± 17,0	27,8 ± 4,3	0,12
Stent v_{\max} [cm/s]	-	114,6 ± 30,1	111,4 ± 28,3	105,8 ± 41,6	1,00

Tabelle A-7-5: Maximale Flussgeschwindigkeit in Pfortader und Stent in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Komplikation	Häufigkeit
Leberkapselperforation	1 (4,8%)
Punktion der Gallenwege mit Darstellung der Gallenwege	2 (9,5%)
Punktion der Arteria hepatica	1 (4,8%)
Punktion der Arteria carotis	1 (4,8%)

Tabelle A-7-6: Komplikationen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax

Im Verlauf untersuchter Parameter	Vor TIPS	2-5 Tage nach TIPS	1 Monat nach TIPS	12 Monate nach TIPS	p-Wert
MELD-Score	14,6 ± 5,3	15,2 ± 5,9	18,3 ± 8,5	11,3 ± 4,0	0,10
MELD(Na)-Score	20,0 ± 4,9	19,9 ± 5,6	21,1 ± 9,0	12,2 ± 5,3	0,10
Leukozyten [1/1000]	7,4 ± 3,1	10,2 ± 5,0	8,3 ± 5,9	5,1 ± 0,6	0,15
Hämoglobin [g/dl]	10,5 ± 1,6	10,3 ± 1,3	9,8 ± 1,3	10,3 ± 1,8	0,49
Thromobzyten [1000/µl]	123 ± 73	100,8 ± 51,6	95 ± 53	120 ± 102	0,98
INR	1,22 ± 0,18	1,29 ± 0,21	1,42 ± 0,34	1,22 ± 0,17	0,28
Natrium [mmol/l]	132 ± 4,9	133 ± 5	133 ± 6	139 ± 3	0,17
Kalium [mmol/l]	4,2 ± 0,9	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,9	4,3 ± 0,5	0,62
Kreatinin [mg/dl]	1,6 ± 1,1	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,6	1,0 ± 0,2	0,06
AST [U/l]	58 ± 30	148 ± 202	50 ± 18	38 ± 15	0,49
ALT ¹ [U/l]	33 ± 19	102 ± 99	32 ± 12	26 ± 11	-
AP ¹ [U/l]	139 ± 7	154 ± 95	171 ± 54	126 ± 17	-
GGT [U/l]	142 ± 95	162 ± 66	102 ± 36	48 ± 17	0,39
Bilirubin [mg/dl]	2,0 ± 1,1	2,5 ± 1,6	3,7 ± 1,5	2,0 ± 1,2	0,09
Albumin [g/l]	0,9 ± 0,7	2,9 ± 0,8	2,8 ± 0,6	3,5 ± 1,0	0,32
Child-Score	9,0 ± 1,4	8,6 ± 1,5	10,3 ± 2,6	7,3 ± 3,2	0,70

Tabelle A-7-7: Änderungen der laborchemischen Parameter im Verlauf nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax. | ¹: Der Friedman-Test war für diese Variablen nicht durchführbar, weil zu wenige Daten vorlagen.

Anhang: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Child-Pugh-Score und Überlebensprognose.....	2
Tabelle 1-2: Indikationen für die TIPS-Anlage.....	11
Tabelle 1-3: Kontraindikationen für die TIPS-Anlage	11
Tabelle 1-4: Komplikationen der TIPS-Implantation.....	13
Tabelle 3-1: Verwendete OPS-Unterschlüssel zur Patientensuche	19
Tabelle 3-2: Einschlusskriterien für die Studie.....	20
Tabelle 3-3: Ausschlusskriterien für die Studie	20
Tabelle 3-4: Zeitpunkte, zu denen Daten erhoben wurden.	22
Tabelle 3-5: Zu jedem Zeitpunkt erhobene klinische Daten und Laborparameter.....	23
Tabelle 3-6: Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage zusätzlich erhobene Parameter	24
Tabelle 3-7: Zu allen Zeitpunkten nach TIPS-Anlage erhobene Parameter	25
Tabelle 3-8: Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage und TIPS-Revision zusätzlich erhobene Parameter.....	26
Tabelle 3-9: Indikationen der TIPS-Revision.....	27
Tabelle 3-10: Formen der TIPS-Revision.....	28
Tabelle 4-1: Baseline-Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage.	34
Tabelle 4-2: Technische Daten der TIPS-Anlage	35
Tabelle 4-3: Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage	36

Tabelle 4-4: Maximale Flussgeschwindigkeit v_{\max} in Pfortader und Stent in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage.....	37
Tabelle 4-5: Komplikationen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage.....	39
Tabelle 4-6: Komplikationen zum Zeitpunkt 2 bis 5 Tage nach TIPS-Anlage	40
Tabelle 4-7: Komplikationen zum Zeitpunkt 1 Monat nach TIPS-Anlage	40
Tabelle 4-8: Änderungen der laborchemischen Parameter im Verlauf nach TIPS-Anlage.	42
Tabelle 4-9: Maximales Stadium der hepatischen Enzephalopathie nach West Haven nach TIPS-Anlage.....	44
Tabelle 4-10: Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse zum Auftreten einer post-TIPS-HE bei allen Patienten	46
Tabelle 4-11: Anzahl der durchgeführten TIPS-Revisionen innerhalb von 1, 6, 12 und 24 Monaten nach TIPS-Anlage.....	48
Tabelle 4-12: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur Notwendigkeit einer TIPS-Revision bei allen Patienten	48
Tabelle 4-13: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zum Overall Survival von allen Patienten	51
Tabelle 4-14: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zum Overall Survival von Patienten, die keine TIPS-Revision benötigten	54
Tabelle 4-15: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse zur HCC-Entwicklung bei Patienten ohne Budd-Chiari-Syndrom	57
Tabelle 4-16: Maximales Stadium der hepatischen Enzephalopathie nach West Haven nach Intervention bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax.....	60
Tabelle 5-1: Faktoren, die in bisherigen Studien nach einer multivariaten Regressionsanalyse signifikant für das Auftreten einer post-TIPS-HE waren.....	73

Tabelle A-7-1: Assoziation zwischen präinterventionell erhobenen Variablen und 5-Jahres-Überleben bei allen Patienten.....	105
Tabelle A-7-2: Baseline-Charakteristika von Patienten mit einem hepatischem Hydrothorax.....	108
Tabelle A-7-3: Technische Daten der TIPS-Anlage von Patienten mit hepatischem Hydrothorax.....	108
Tabelle A-7-4: Druckwerte vor und nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax.....	109
Tabelle A-7-5: Maximale Flussgeschwindigkeit in Pfortader und Stent in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax	109
Tabelle A-7-6: Komplikationen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax.....	109
Tabelle A-7-7: Änderungen der laborchemischen Parameter im Verlauf nach TIPS-Anlage bei Patienten mit hepatischem Hydrothorax.....	110

Anhang: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Histologisches Bild einer fortgeschrittenen Leberzirrhose: Links Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) zur Übersichtsdarstellung der abnormen nodulären Regeneration.....	1
Abbildung 1-2: Pathophysiologie der Portalen Hypertension: Übersichts-Darstellung des Backward Flow- und Forward Flow-Mechanismus	4
Abbildung 1-3: Bedeutung des TIPS in der Therapie der Varizenblutung.....	8
Abbildung 1-4: Bedeutung des TIPS in der Therapie des Aszites.....	9
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Patientensuche	21
Abbildung 4-1: Änderung des portalvenösen Druck (A), Änderung des zentralvenösen Drucks (B) und Änderung des portosystemischen Druckgradienten (C)	36
Abbildung 4-2: Verlauf der maximalen Flussgeschwindigkeit v_{\max} in der Pfortader in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage.....	37
Abbildung 4-3: Verlauf der maximalen Flussgeschwindigkeit v_{\max} im Stent in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage.....	38
Abbildung 4-4: Laborwerte im Verlauf: Albumin (A), Bilirubin (B), ALT (C), Kreatinin (D), Thrombozyten (E) und Child-Score (F) vor und nach TIPS-Anlage.....	43
Abbildung 4-5: Auftreten einer post-TIPS-HE in Abhängigkeit vom Vorliegen einer HE vor der TIPS-Anlage	46
Abbildung 4-6: Zeit von der TIPS-Anlage bis zur TIPS-Revision	47
Abbildung 4-7: Zeit von TIPS-Anlage bis TIPS-Revision in Abhängigkeit vom Stenttyp bei allen Patienten	49
Abbildung 4-8: Overall survival nach TIPS-Anlage	50

Abbildung 4-9: Overall Survival nach TIPS-Anlage in Abhängigkeit vom Stenttyp ...	52
Abbildung 4-10: Overall survival für alle Patienten ohne TIPS-Revision.....	52
Abbildung 4-11: Overall Survival von Patienten ohne TIPS-Revision in Abhängigkeit vom Stenttyp.....	54
Abbildung 4-12: Overall Survival in Abhängigkeit von den präinterventionellen Faktoren Thrombozyten und INR.....	55
Abbildung 4-13: Zeit von TIPS-Anlage bis zur HCC-Entwicklung bei Patienten ohne Budd-Chiari-Syndrom	56
Abbildung 4-14: Overall survival von Patienten mit einem hepatischen Hydrothorax	61

Anhang: Musterbrief an das Einwohnermeldeamt



Adresse des Einwohnermeldeamtes

Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und Infektiologie

Dr. Michael Schultheiß

Komm. Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Robert Thimme

Auskunft aus dem Melderegister

Postadresse:
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie,
Endokrinologie und Infektiologie
Dr. Michael Schultheiß
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg im Breisgau

Freiburg, den <<Datum>>

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der klinisch-wissenschaftlichen Nachsorge am Universitätsklinikum Freiburg Klinik für Innere Medizin II Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie möchten wir Sie um eine Auskunft aus dem Melderegister einer bei Ihnen gemeldeten Person bitten.

Anfrage für folgende Personen:

Anrede, Vorname, Nachname, Geburtsdatum, letzte bekannte Adresse

Angefragte Daten:

Person wie oben gemeldet:

Ja / Nein

Ist die Person verstorben?

Ja / Nein

Wenn verstorben: Sterbedatum:

Hinweise (z.B. neue Adresse bei Umzug):

Als öffentliche Stelle versichert die Universität, dass die Angaben zur rechtmäßigen Erfüllung der ihr obliegenden Aufgaben benötigt werden.

Als staatliche Dienststelle nehmen wir für diese klinisch-wissenschaftliche Nachuntersuchung Kostenfreiheit in Anspruch (§6, Abs.1 Landesgebührengesetz).

Für die Rückantwort können Sie dieses ausgefüllte Schreiben an die oben stehende Adresse zurücksenden.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung. Wir würden uns freuen, wenn Sie uns die Informationen innerhalb von 14 Tagen zusenden könnten.

Mit freundlichen Grüßen

Unterschrift: i.A. Markus Michael Muljono für Dr. Michael Schultheiß

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Robert Thimme möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas herzlich danken.

Besonderen Dank gilt meinen beiden Betreuern Herrn Dr. med. Michael Schultheiß und Herrn Dr. med. Dominik Bettinger, die mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit mit außerordentlich sachkundiger, erfahrener, geduldiger und wertvoller Unterstützung halfen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Torben Pottgießer für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Danken möchte ich auch meiner Familie, die mir in allen Jahren meiner Ausbildung stets zur Seite stand und so auch diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Curriculum vitae

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist nicht Teil der Online-Veröffentlichung.