

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS)  
bei dekompensierter Leberzirrhose –  
Eine retrospektive Analyse an der Charité Berlin**

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Schönleber  
aus Stuttgart

Datum der Promotion: 26.02.2016

**Für meinen Vater**  
**In Gedenken**

1.	Abstrakt .....	7
	1.1. Deutsch .....	7
	1.2. Englisch.....	9
2.	Einleitung .....	11
	2.1. Leberzirrhose – Epidemiologie und Pathogenese.....	11
	2.2. Komplikationen der Leberzirrhose .....	12
	2.2.1. Leberinsuffizienz und hepatische Enzephalopathie .....	12
	2.2.2. Portale Hypertension.....	12
	2.2.2.1. Gastroösophageale Varizen.....	13
	2.2.2.2. Therapieresistenter Aszites.....	14
	2.2.2.3. Hepatorenales Syndrom .....	15
	2.2.2.4. Hyponatriämie und pulmonale Komplikationen.....	16
	2.2.3. Mangelernährung .....	16
	2.3. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt .....	17
	2.3.1. Historische Entwicklung und Durchführung .....	17
	2.3.2. Ziele der Implantation und Indikationen.....	18
	2.3.3. Kontraindikationen und Patientenselektion .....	18
	2.3.4. Post- und periinterventionelle Komplikationen .....	19
	2.3.5. Nachsorge.....	19
	2.4. Zielsetzung.....	20
3.	Material und Methoden .....	21
	3.1. Studiendesign.....	21
	3.2. Datenerhebung .....	21
	3.3. Studienparameter .....	21
	3.3.1. Laborparameter .....	21
	3.3.2. Klinische Parameter .....	22
	3.3.2.1. Ätiologie der Leberzirrhose .....	22

3.3.2.2.	Indikation für die TIPS-Implantation.....	22
3.3.2.3.	Komplikationen der Grunderkrankung .....	22
3.3.2.4.	Ernährungszustand .....	23
3.3.2.5.	Komorbiditäten .....	23
3.3.2.6.	Therapieerfolg.....	23
3.4.	Vorhersagemodelle .....	24
3.4.1.	Child-Pugh Score .....	24
3.4.2.	MELD und MELDNa Score .....	24
3.5.	Interventionelle Radiologie.....	25
3.5.1.	Technik des TIPS .....	25
3.5.2.	Voruntersuchungen .....	26
3.5.3.	Stentarten.....	26
3.5.4.	Druckmessung und Interventionen .....	26
3.5.5.	Nachsorge.....	27
3.6.	Statistische Auswertung.....	27
4.	Ergebnisse .....	28
4.1.	Patientencharakteristika vor TIPS-Implantation.....	28
4.1.1.	CPS und MELD Score nach Patientengruppen.....	29
4.2.	Follow-Up und Endpunktdaten.....	30
4.2.1.	Follow-Up .....	30
4.2.2.	Endpunktdaten.....	30
4.3.	Verlaufsbeobachtung .....	31
4.3.1.	Laborparameter .....	31
4.3.2.	Klinische Parameter .....	32
4.3.2.1.	BMI und Ernährungszustand .....	32
4.3.2.2.	Child-Pugh Score .....	32
4.3.2.3.	MELD Score .....	33

4.3.3.	Komplikationen und Therapieerfolg .....	35
4.3.3.1.	Ösophagusvarizen und Reblutungsraten .....	35
4.3.3.2.	Aszites .....	35
4.3.3.3.	Hepatische Enzephalopathie .....	38
4.4.	Überleben .....	40
4.4.1.	Gesamtüberleben .....	40
4.4.2.	Mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben .....	42
4.4.3.	Frühsterblichkeit .....	46
4.5.	Interventionelle Radiologie und Shuntfunktion .....	46
4.5.1.	Anlage, Stentarten und Drucksenkung .....	46
4.5.2.	Interventionscharakteristika .....	49
4.5.3.	Shuntfunktion und Offenheitsraten .....	52
4.6.	Nachsorge .....	56
4.6.1.	Interventionshäufigkeit und Überleben .....	56
4.6.2.	Wertigkeit der Sonographie bei der Detektion von Shuntstörungen .....	57
4.6.3.	Verhalten des PPG im Beobachtungszeitraum .....	58
5.	Diskussion .....	60
5.1.	Epidemiologie .....	60
5.2.	TIPS-Implantation .....	60
5.3.	Überleben .....	61
5.3.1.	Gesamtüberleben .....	61
5.3.2.	Frühsterblichkeit .....	62
5.3.3.	Potentielle Einflussfaktoren auf die Überlebenschancen .....	62
5.3.3.1.	Child-Pugh und MELD Score .....	62
5.3.3.2.	Alter und Komorbiditäten .....	63
5.3.3.3.	Indikation .....	63
5.3.3.4.	Ätiologie .....	64

5.3.3.5. Ernährungszustand .....	64
5.3.3.6. Weitere Parameter .....	65
5.4. Verlaufsbeobachtung .....	65
5.4.1. Erkrankungsspezifische Parameter im Verlauf .....	65
5.4.2. Komplikationen im Verlauf .....	66
5.4.2.1. Hepatische Enzephalopathie .....	66
5.4.2.2. Blutungen .....	67
5.4.3. Therapieerfolg .....	68
5.5. Shuntfunktion und Nachsorge.....	70
5.5.1. Shuntoffenheit und Interventionscharakteristika .....	70
5.5.2. Nachsorge.....	73
5.6. Studienlimitationen .....	75
5.7. Zusammenfassung und Ausblick .....	76
I. Literaturverzeichnis.....	78
II. Abkürzungsverzeichnis .....	89
III. Abbildungsverzeichnis .....	91
IV. Tabellenverzeichnis.....	92
V. Danksagung .....	93
VI. Eidesstattliche Versicherung .....	94
VII. Lebenslauf .....	95

# **1. Abstrakt**

## **1.1. Deutsch**

### **Einleitung**

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) wird zur Behandlung von Komplikationen der portalen Hypertension eingesetzt. In der hier vorliegenden Studie aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde der Verlauf von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose nach TIPS-Implantation analysiert, erkrankungsspezifischer Parameter dargestellt und Aussagen über die Häufigkeit und Schwere peri- und postinterventioneller Komplikationen getroffen. Einflussfaktoren auf die Überlebenschancen und den Therapieerfolg konnten identifiziert und ein geeignetes Nachsorgeverfahren festgelegt werden.

### **Methodik**

Die Studie schließt 199 Patienten ein, welche bei dekompenzierter Leberzirrhose mit einem TIPS versorgt wurden. Klinische und laborchemische Parameter wurden hinsichtlich ihrer Entwicklung im Beobachtungsverlauf analysiert. Zur präinterventionellen Statuserhebung wurden Leber- und nierenspezifische Parameter erfasst und u.a. der Child-Pugh Score (CPS) berechnet. Endpunktdaten wie Tod und Überleben sowie Komplikationen im Verlauf wurden dokumentiert. Überlebenszeitanalysen wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und Faktoren mit dem Log-Rank-Test verglichen. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mittels geeigneter statistischer Tests identifiziert.

### **Ergebnisse**

Das Follow-Up betrug  $41,46 \pm 41,46$  Monate. Die Gesamtmortalität lag bei 55%, die geschätzte Überlebenszeit bei 77,45 Monaten (KI 65,99-88,90). Patienten mit einem initialen Model of Endstage Liver Disease Score (MELD) > 18 Punkte hatten signifikant kürzer überlebt. Einfluss auf die Frühsterblichkeit zeigten ein hohes Alter und eine präinterventionelle Leukozytose. Nach TIPS-Implantation kam es zu einer Verbesserung der Leber- und Nierenfunktion. Die Reblutungsrate nach Ösophagusvarizenblutung lag bei 13%, eine erneute aszitische Dekompensation konnte bei 87% der Patienten verhindert werden. Die postinterventionelle HE-Rate lag bei 44%. Das frühe Auftreten einer HE war mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Als Risikofaktoren konnten ein hohes Alter, ein hoher CPS und eine vorbestehende HE identifiziert werden. Patienten mit einem Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichteten Stent sowie Patienten im Child-C-Stadium hatten eine signifikant höhere Stentoffenheitswahrscheinlichkeit als das

Restkollektiv. Thrombozytenzahlen  $> 200\text{Tsd./}\mu\text{l}$  waren mit Stentverschlüssen assoziiert. Diese gingen mit einem portosystemischen Druckgradienten (PPG)  $> 15\text{ mmHg}$  und klinischen Symptomen einher. Eine enge angiographische Nachsorge zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Mittels Sonographie konnten Shuntverschlüsse und hochgradige Stenosen detektiert werden.

### **Schlussfolgerungen**

Durch die TIPS-Implantation kann die Inzidenz von Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose gesenkt und die Leber- und Nierenfunktion verbessert werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist abhängig von der Schwere der Grunderkrankung. Da ältere Patienten im Child-C-Stadium ein hohes Risiko für eine HE und eine erhöhte Letalität aufweisen, sollte hier die Indikation streng gestellt werden. Der PFTE-Stent sollte aufgrund höherer Offenheitsraten bevorzugt werden. Komplikationen treten gehäuft im ersten Jahr nach TIPS-Implantation auf und sind mit Shuntthrombose assoziiert. Normwertige Thrombozytenzahlen konnten als Risikofaktor identifiziert werden. Im weiteren Verlauf kommt es selten zu schweren klinischen Symptomen. Eine enge angiographische Nachsorge birgt im Langzeitverlauf keinen Überlebensvorteil und sollte nur symptombezogen durchgeführt werden. Die Sonographie kann alternativ eingesetzt werden.



## **1.2. Englisch**

### **Introduction**

The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is used as a treatment for complications of portal hypertension. Within this retrospective study at the department of Gastroenterology and Hepatology at the Charité University Hospital in Berlin we analysed the outcome of patients with decompensated liver cirrhosis following TIPS implantation. We evaluated the course of disease related parameters and the frequency and severity of peri- and post-interventional complications. Factors that influenced survival and treatment success were identified and applicable follow-up procedures were determined.

### **Methods**

The study included 199 patients who had received TIPS-implantation as a consequence of decompensated liver cirrhosis. The clinical and laboratory data included in the analysis were statistically evaluated to determine their effect on post-interventional outcome. We collected pre-interventional data on liver and kidney function and the CPS was calculated. Endpoints such as death and survival and disease-related complications were assessed. The Kaplan-Meier method was applied to perform survival-time analyses. Comparisons were made by log rank test. Distinctions between groups were performed by using statistical tests as appropriate.

### **Results**

The mean follow-up was  $41.46 \pm 41.46$  months. Overall mortality was 55%. The estimated overall probability of survival was 77.4 months (CI 65,99-88,90). Patients with a MELD score > 18 points survived significantly shorter. Age and initial leukocytosis influenced early mortality. TIPS implantation steadily improved liver and kidney function. Rebleeding after variceal hemorrhage occurred in 13% of patients. TIPS prevented ascitic decompensation in 87% of patients with refractory ascites. Hepatic encephalopathy (HE) was diagnosed in 44% of patients after TIPS implantation. HE arising early was associated with high mortality. Elderly patients with high CPS and pre-existing HE had been at highest risk. Patients who received a PTFE stent and patients in Child's stage C had significantly higher patency rates. Platelets counts > 200 000/ $\gamma$ l were associated with stent occlusion which led to an increase of the PPG > 15 mmHg and clinical symptoms. Regular angiographic evaluation did not show any significant advantage for survival. Shunt occlusions and high-grade stenosis could be detected accurately using ultrasound.

## **Conclusions**

TIPS improves outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. Survival is associated with the severity of the underlying disease. Because they have a high risk for developing HE and early death, special limitations should apply for elderly patients in Child's stage C. The PTFE stent shows less occlusions compared to bare stents. Severe clinical symptoms were observed more frequently within the first year following TIPS implantation and were associated with shunt thrombosis. Patients with platelets counts  $> 200\ 000/\mu\text{l}$  have a higher risk. During further follow-up clinical symptoms were rare. Frequent angiographic follow-up beyond the first year shows no survival benefit and is therefore not necessary. Angiographic TIPS investigations should only be performed in symptomatic patients. Within regular TIPS assessment ultrasound seems to be a proper investigation tool.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Leberzirrhose – Epidemiologie und Pathogenese**

In Europa sterben jährlich ca. 170000 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose. Deutschland gehört mit 24,0/100000 männlichen und 9,8/100000 weiblichen Toten innereuropäisch zu den Ländern mit durchschnittlichen Todesraten. Besonders hoch ist die Mortalität in Rumänien und Slowenien, wohingegen die nördlicheren Länder wie Schweden und die Niederlande eine wesentlich niedrigere Rate aufweisen. In einigen westeuropäischen Ländern hat sich die Sterblichkeit über die letzten 10 Jahre mehr als verdoppelt [1].

Die ethyltoxische Zirrhose stellt in Europa die häufigste Form der Leberzirrhose dar und gilt als Hauptrisikofaktor für das Entstehen einer leberimmanenten Neoplasie. Die alkoholische Fettleber, als Vorstufe der ethyltoxischen Leberzirrhose, gehört in Deutschland zu den 20 häufigsten Todesursachen und war im Jahr 2009 bei 8619 Todesfällen ursächlich [2]. An zweithäufigster Stelle stehen die chronisch viralen Hepatitiden B und C. Andere Ursachen wie die metabolisch hereditären Stoffwechselerkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose), Autoimmunhepatitiden (Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose (PBC) und primär sklerosierende Zirrhose (PSC)) zählen zusammen mit zirkulatorisch bedingten Störungen durch Rechtsherzinsuffizienz oder Budd-Chiari-Syndrom mit 5% zu den seltenen Ursachen einer Leberzirrhose. Bei bis zu 15% aller Zirrhosen ist die Ursache rückwirkend nicht feststellbar [3]. Die Leberzirrhose kann als Endstadium dieser Lebererkrankungen angesehen werden. Ursächlich liegt ihr ein Prozess zugrunde, der als Leberfibrogenese beschrieben wird und durch eine Alteration der extrazellulären Matrixbestandteile hinsichtlich Menge, Lokalisation und Zusammensetzung gekennzeichnet ist. Gallengang- und Gefäßwandproliferate, Lymphangi-ektasien sowie die Ausbildung von portoportalen und portosystemischen Bindegewebssepten verändern die Architektur des Leberparenchyms irreversibel. Hepatozelluläre Regeneratknoten erlauben eine erste Zuordnung der Zirrhose in mikronoduläre (ethyltoxisch), makronoduläre (hepatitisch) oder Mischformen. Ein auf die Periportalregion fokussiertes, entzündliches Infiltrat deutet auf eine virale oder autoimmune Genese hin, wohingegen eine perizelluläre Fibrose spezifisch für eine nutritiv-toxische oder metabolisch-hereditäre Ursache sein kann [4].

## **2.2. Komplikationen der Leberzirrhose**

### *2.2.1. Leberinsuffizienz und hepatische Enzephalopathie*

Die irreversible Zerstörung der hepatischen Architektur und Apoptose von Hepatozyten beeinträchtigt den Blutfluss und interferiert mit der hepatischen Synthese- und Entgiftungsleistung. Die verminderte Synthese von Albumin und Angiotensinogen hat Auswirkungen auf den Gefäßdruck, ein Mangel von insulin-like-growth-factor auf Gewebewachstum- und Regeneration. Die unzureichende Bildung von Komplementfaktoren, Akute-Phase-Proteinen und verschiedenen Transportproteinen führt zu weitreichenden Konsequenzen für Hämostase, Metabolismus und endokrine Funktion.

Vor allem die beeinträchtigte hepatische Entgiftungsleistung führt zu einer Ansammlung verschiedener toxischer Metabolite wie Ammoniak, Mercaptan und Phenole. Die vermehrte Aufnahme dieser Moleküle, insbesondere Ammoniak und seinen Verbindungen, in das Gehirn führt zu einem gestörten Transport von Aminosäuren, Wasser und Elektrolyten über die Nervenzellmembran. Zellschwellung und zerebrales Ödem sind die Folge und ursächlich für das klinische Erscheinungsbild der HE [5]. Studien zeigen, dass 30-40% aller Zirrhosepatienten von einer hepatischen Enzephalopathie betroffen sind [6]. Die Enzephalopathie hat ein mannigfaltiges Erscheinungsbild, das von leichten kognitiven Beeinträchtigungen, über delirante Zustände, bis zum hepatischen Koma reicht. Es besteht keine Korrelation zwischen Schweregrad der HE und Blutammoniakkonzentration [5]. Der Flapping-Tremor (Asterixis) ist typisch für eine HE. Klinisch werden vier Schweregrade unterschieden. Verschlechterungen einer HE finden sich regelmäßig bei vermehrter Ammoniakbildung im Darm, wie unter gastrointestinalen Blutungen, Infekten, Obstipation und Exsikkose. Die Identifikation und Therapie des auslösenden Faktors ist essentiell. Durch intestinale Eiweißbindung mittels oraler oder rektaler Laktulose und durch orale Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat und verzweigtkettiger Aminosäuren, wird symptomatisch therapiert. Auch die Applikation von nichtresorbierbaren, bakteriziden Breitbandantibiotika wie z.B. Rifaximin reduziert wahrscheinlich über eine Verringerung der bakteriellen Darmflora die Ammoniakbildung und kann zur Behandlung und Prophylaxe einer HE eingesetzt werden.

### *2.2.2. Portale Hypertension*

Durch den fibrotischen Umbau der Leber geht die Fenestrierung des sinusoidalen Endothels verloren und es kommt zur Ausbildung von Pseudomembranen. Diese sind verantwortlich für die erhöhte Diffusionsstrecke zwischen Endothel und Hepatozyt mit konsekutiv verminderter Clearance. Daneben kommt es zu einer Erhöhung des intrahepatischen Flusswiderstandes und

zur Ausbildung von intrahepatischen Shunts zwischen Portalgefäßen und Lebervenen, welche an der Entstehung der portalen Hypertension beteiligt sind [4].

Von einer portalen Hypertension spricht man bei einer persistierenden Erhöhung des Pfortaderdruckgradienten auf einen Wert > 12 mmHg. Neben dem oben genannten Mechanismus (backward-flow) kommt es zu einem erhöhten splanchnischen Blutfluss in die Pfortader (forward-flow). Dieser ist auf eine veränderte Ausschüttung vasoaktiver Mediatoren wie Stickoxid (NO) und Prostaglandine und einer damit einhergehenden Vasodilatation zurückzuführen [7]. Neben der Leberzirrhose existieren noch eine Reihe andere Erkrankungen, welche für die Entstehung einer portalen Hypertension auf prähepatischer, intrahepatischer oder posthepatischer Ebene verantwortlich sein können.

**Tabelle 1: Erkrankungen mit portaler Hypertonie**

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufige Krankheitsbilder</b>	<b>Seltene Krankheitsbilder</b>
<b>Prähepatisch</b>	Pfortaderthrombose	Arteriportalvenöse Fisteln
<b>Intrahepatisch</b>		
-präsinusoidal	Primär biliäre Zirrhose	Schistosomiasis, Sarkoidose, Kollagenosen, myeloproliferative Erkrankungen
-sinusoidal	Leberzirrhose, ethyltoxische Leberschädigung	Noduläre Hyperplasie
-postsinusoidal	Leberzirrhose, ethyltoxische Leberschädigung	Venenverschlussyndrom, Budd-Chiari-Syndrom
<b>Posthepatisch</b>	Rechtsherz- und Trikuspidalinsuffizienz, Pericarditis constrictiva	Budd-Chiari-Syndrom, Thrombose der Lebervenen oder Vena Cava

Unabhängig von ihrem Entstehungsort ist die portale Hypertension maßgeblich verantwortlich für das regelmäßige und schwere Auftreten verschiedener zum Tode führender Komplikationen [8].

#### 2.2.2.1. Gastroösophageale Varizen

Pathophysiologisch kommt es durch die gestörten Strömungsverhältnisse mit Erhöhung des portalvenösen Drucks, im Zuge der portalen Hypertension, zur Rebeblutung vorbestehender portokavaler Anastomosen. Durch Angiogeneese entstehen außerdem neue Kollateralen [8]. Die Umgehungskreisläufe umfassen die ösophagealen Venen, den Plexus hämorrhoidales, gastrophrenikorenale/umbilikale Kollateralen oder retroperitoneale Venen. Die Gastroösophagealregion ist dabei am häufigsten betroffen und wegen des besonders hohen

Blutungsrisikos klinisch am relevantesten [8, 9]. Rund 40% der Child A Patienten und bis zu 85% der Child C Patienten zeigen gastrointestinale Varizen. Ösophagusvarizen entstehen gehäuft im unteren Drittel des Ösophagus bei einem PPG > 10 mmHg, häufiger bei der alkoholischen Form als bei der posthepatitischen. Das Blutungsrisiko wird mit 10-30% /Jahr angegeben. Besonders gefährdet sind Patienten mit Varizen > 5 mm, einem erhöhten Druck innerhalb der Varize > 12 mmHg, Child-B- oder Child-C-Stadium und Red-dots (dilatierete Venolen auf der Varize). Die Standardtherapie bei leichten bis mittelschweren Varizen sind nichtselektive Betablocker. Zur Sekundärprophylaxe, nach einer stattgehabten Varizenblutung, eignet sich, neben der TIPS- Implantation, die Gummibandligatur. Bei der akuten Ösophagusvarizenblutung ist die Ligatur in Kombination mit vasoaktiven Substanzen wie dem Somatostatin-Analogen Octreotid Vorgehen der Wahl [10]. Die unkontrollierbare Blutung sollte mittels einer Ballontamponade zum Stillstand gebracht werden. Auch bei optimaler Therapie beträgt die Mortalität der ersten Blutungsepisode bis zu 20%, das Risiko einer Rezidivblutung bis zu 70% [3]. Mehrere Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass die Implantation eines TIPS zur Sekundärprophylaxe der ÖVB geeignet und sogar anderen gängigen endoskopischen und medikamentösen Verfahren überlegen ist [11].

#### *2.2.2.2. Therapierefraktärer Aszites*

Aszites ist eine der häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension. Bei Patienten im dekompensierten Stadium der Leberzirrhose kann in bis zu 30% mit dem Auftreten von Aszites gerechnet werden [12]. Sofern Aszites besteht beträgt die Zwei-Jahres-Überlebensrate noch 50% [9, 13]. Häufig zeigt sich Aszites gegenüber Kochsalzrestriktion, Trinkmengenbeschränkung und medikamentöser Therapie mit Diuretika therapierefraktär. Die TIPS-Implantation hat sich in der Vergangenheit als Behandlungsoption bewährt und sich, gegenüber wiederholten hochvolumigen Parazentesen, als effektivere Methode zur Beherrschung des therapierefraktären Aszites erwiesen [5, 14, 15]. Die Entstehung von Aszites ist ein komplexer Prozess. Aufgrund der portalen Hypertension kommt es zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO). Als Konsequenz kann ein erhöhtes Herzzeitvolumen beobachtet werden, das durch ein höheres Schlagvolumen in eine hyperdynamische Kreislauftsituation mündet. Durch den erhöhten sinusoidalen Druck kommt es in Folge zu einer erhöhten hepatischen Lymphproduktion bei unzureichender abdomineller Drainagekapazität. Somit sammelt sich Lymphe in der freien Bauchhöhle. Jeder neu aufgetretene Aszites sollte zum Ausschluss der spontanen bakteriellen Peritonitis und zur Ursachenfindung diagnostisch punktiert werden. Therapeutisch sollte initial eine Kochsalzrestriktion angestrebt werden, zusätzlich ggf. ein

Aldosteronantagonist, in Kombination mit einem Schleifendiuretikum, verabreicht werden. In therapierefraktären Fällen können wiederholte Parazentesen nötig werden.

### 2.2.2.3. *Hepatorenales Syndrom*

Das hepatorenale Syndrom (HRS) kommt gehäuft bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien vor und ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Die Überlebenszeit ist mit ca. zwei Wochen bei Typ I, bis sechs Monate bei Typ II verhältnismäßig gering [5, 16]. Bei ungefähr 10% der hospitalisierten Patienten mit Aszites und Leberzirrhose kann die Diagnose gestellt werden. Pathophysiologisch kommt es durch die Aktivierung neurohumoraler Systeme wie dem RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) zur Steigerung des arteriellen Blutflusses und zur renalen Vasokonstriktion mit konsekutiv verminderter Nierendurchblutung. Das HRS wird in zwei Untergruppen eingeteilt. Typ I ist schnell voranschreitend und gekennzeichnet durch eine Verdopplung des Serumkreatinins auf Werte  $> 2,5$  mg/dl in weniger als zwei Wochen. Typ II findet man häufig bei refraktärem Aszites. Hier verschlechtert sich die Nierenfunktion langsamer und weniger dramatisch mit Kreatininwerten  $> 1,5$  mg/dl. Bei beiden Typen findet man häufig auslösende Faktoren wie Infektionen (spontane bakterielle Peritonitis), obere gastrointestinale Blutungen oder chirurgische Interventionen. Typ I entsteht häufig in Folge von Typ II. Die Kriterien zur Diagnosestellung sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

**Tabelle 2: Diagnosekriterien des HRS**

---

1.	Chronisches oder akutes Nierenversagen in Kombination mit fortgeschrittenem Leberversagen und portaler Hypertension
2.	Plasma-Kreatinin-Konzentration $> 1,5$ mg/dl
3.	Das Fehlen anderer Ursachen für ein Nierenversagen wie Schock, nephrotoxische Medikamente oder Infektionen
4.	Das Ausbleiben einer Remission unter Volumenexpansion mit intravenösem Albumin (1g/kgKG) bis zu 100g/Tag und Absetzen von Diuretika
5.	Das Fehlen einer parenchymatöser Nierenerkrankung mit Proteinurie, Mikrohämaturie oder sonographischem Nachweis einer obstruktiven Nierenerkrankung

---

Nach Al-Busafi et al. 2012 [8]

Therapeutisch profitieren zwei Drittel der Patienten von der Kombination von Terlipressin und Albumininfusionen [17]. Ergebnisse mehrerer Studien kommen zu dem Schluss, dass die TIPS-Implantation bei Patienten mit HRS in der Lage ist die Nierenfunktion zu verbessern und den Übergang vom HRS Typ II in Typ I zu verzögern [18, 19].

#### 2.2.2.4. Hyponatriämie und pulmonale Komplikationen

Im Zuge der portalen Hypertension kommt es zu einer Reihe weiterer Komplikationen, welche die Prognose der Leberzirrhose verschlechtern. Die TIPS-Implantation wird hier entsprechend des Evidenzgrades als Therapiemethode eingesetzt.

Bei Serumnatriumwerten  $< 135$  mmol/l spricht man von einer Hyponatriämie. Durch das verminderte effektive Blutvolumen bei Leberzirrhose kommt es zu einer erhöhten Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH). Ungefähr 50% aller Patienten mit Leberzirrhose zeigen Natriumwerte  $< 135$  mmol/l, 21-28% der Patienten Werte  $< 130$  mmol/l [20, 21]. Eine Hyponatriämie zeigt sich häufig bei Patienten im Child-C-Stadium und gilt als ein wichtiger prognostischer Faktor, welcher nachweislich den Vorhersagewert des MELD Scores verbessern konnte [22, 23]. Initial sollte eine Hyponatriämie durch Flüssigkeitsrestriktion therapiert werden. Ein Ausgleich mittels hypertotonischer Kochsalzlösung sollte erst spät und dann nur langsam erfolgen. Neuere Therapieoptionen mit Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten zeigen erste Erfolge [21].

Pulmonale Komplikationen wie das hepatopulmonale Syndrom (HPS), die portopulmonale Hypertension (PPH) und der hepatische Hydrothorax sind weitere Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose mit niedrigem Evidenzgrad für den Einsatz eines TIPS.

#### 2.2.3. Mangelernährung

Eine fortgeschrittene Leberzirrhose ist häufig mit einer Mangelernährung vergesellschaftet, welche die Prognose der Erkrankung erheblich verschlechtert [24]. Die Gründe für die Mangelernährung sind mannigfaltig und bis dato noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine erhöhte Fettsäureoxidation, periphere Insulinresistenz und ein global erhöhter Energieaufwand scheinen hier hauptursächlich zu sein. Mehrere Studien konnten bislang den anabolen Effekt des TIPS auf den Ernährungszustand nachweisen [25, 26]. Der Grund hierfür wird zum einen in einer verbesserten intestinalen Nährstoffaufnahme durch den reduzierten portosystemischen Druckgradienten und zum anderen in einer Erhöhung von Adipokinen gesehen [27].

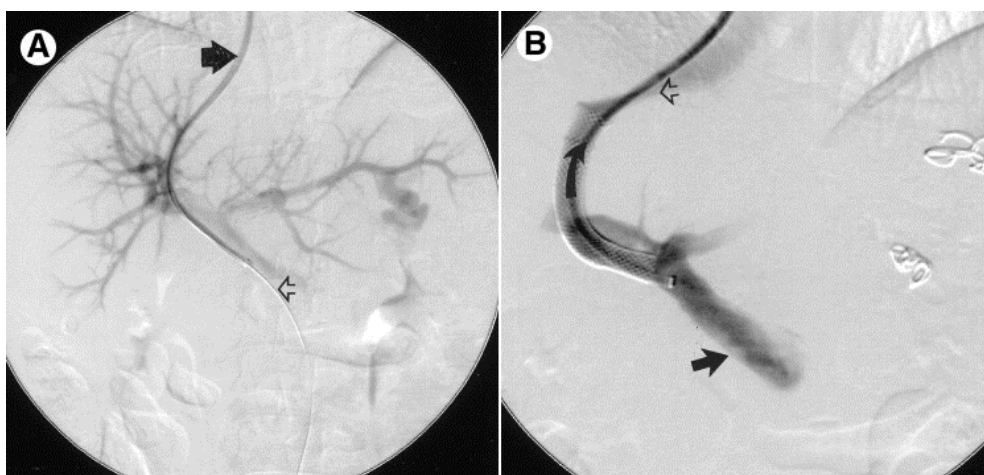


## 2.3. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt

### 2.3.1. Historische Entwicklung und Durchführung

Der TIPS als klinische Behandlungsoption der portalen Hypertension wurde 1988 von Richter et al. erfolgreich bei einem Patienten mit Ösophagusvarizenblutung angewendet [28]. Bereits 1982 wurde das Prinzip der portokavalen Seit-zu-Seit Anastomose, hier noch ohne Verwendung eines Stents, von Colapinto beschrieben [29]. Rösch et al. hatten im Jahre 1969 erstmals einen portokavalen Shunt im Hund platzieren können [30]. Seit fast 30 Jahren wird der TIPS zur Senkung des portalvenösen Druckgradienten und Behandlung daraus resultierender Komplikationen wie Aszites, gastrointestinale Varizen, HRS und HPS erfolgreich eingesetzt. Auch Leberzirrhose unabhängige Indikationen wie das Budd-Chiari-Syndrom und die Pfortaderthrombose konnten mittels TIPS behandelt werden [31-35].

Der TIPS kann in Lokal- oder Allgemeinanästhesie implantiert werden. Präinterventionell sollte mittels Sonographie die Offenheit der Pfortader sichergestellt werden [36]. Als perkutaner Zugang wird die rechte Vena jugularis interna bevorzugt, seltener die Vena femoralis. Nach Einbringen einer Schleuse wird ein geeigneter Ast der rechten Lebervene sondiert. Unter sonographischer Kontrolle kann dann die Pfortader transhepatisch punktiert werden. Es werden Druckmessung und Bildgebung im zentral- und portalvenösen System vorgenommen. Im Anschluss wird der Parenchymkanal gedehnt und der Stent implantiert. Zur Vermeidung hämodynamischer Turbulenzen, welche den Ein- bzw. Ausfluss behindern können, ist eine genaue Anpassung der Stentlänge an den Parenchymkanal vorzunehmen [37]. Eine postinterventionelle Antikoagulation ist durchzuführen.



**Abb. 1: TIPS-Implantation**

Nach Boyer et al.[38] -**A**- Portogram nach Katheterisierung der Portalvene (offener Pfeil) über die Lebervene (geschlossener Pfeil). -**B**-Portogram nach TIPS-Anlage. Die intrahepatischen Äste aus Abbildung A sind nicht mehr zu sehen, der TIPS entspricht einem vollständigen Shunt.

### 2.3.2. Ziele der Implantation und Indikationen

Durch die Implantation eines TIPS kann der portosystemische Druckgradient in mehr als 90% der Fälle erfolgreich gesenkt werden [39, 40]. Ursprünglich wurden eine initiale Drucksenkung auf Werte < 12 mmHg angestrebt. Der TIPS zeigt bisher die größte Evidenz zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites (RA) und nach Ösophagusvarizenblutung (ÖVB). Das Budd-Chiari-Syndrom, der hepatische Hydrothorax und das HRS sind weitere Indikationen mit unterschiedlichen Evidenzgraden für die Implantation eines TIPS. Nachfolgende Tabelle zeigt die Indikationen mit Evidenzgraden.

**Tabelle 3: Indikationen für die TIPS-Implantation mit Evidenzgraden**

<b>Indikation</b>	<b>Evidenzgrad</b>	<b>Referenz</b>
- Sekundärprävention der Ösophagusvarizenblutung	<b>1A</b>	[41, 42] [43]
- Refraktärer Aszites	<b>1A</b>	[44]
- Budd-Chiari-Syndrom	<b>4</b>	[44]
- Hydrothorax	<b>4</b>	[33, 45, 46]
- Hepatorenales Syndrom	<b>2B</b>	[47]
- Hypertensive Gastropathie	<b>2B</b>	[48]

Nach Fidelman et al. (2012) [49]

### 2.3.3. Kontraindikationen und Patientenselektion

Die absoluten und die relativen Kontraindikationen der TIPS-Implantation stehen in engem Zusammenhang mit den durch den TIPS verursachten Alterationen der hepatischen und zentralvenösen Zirkulation. Durch die relative Minderdurchblutung der Leber und konsekutiv verminderter Entgiftungs- und Syntheseleistung kann es zu schweren Blutungsepisoden und zur hepatischen Enzephalopathie kommen. In Bezug auf die zentrale Zirkulation führt die TIPS-Implantation zu einem vermehrten venösen Rückfluss des Blutes vom Splanchnikusgebiet zum Herzen [50]. In der Folge kommt es zu einem vermehrten kardialen Output und zur Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes [45]. Bei Patienten mit vorbestehenden kardialen und pulmonalen Erkrankungen kann es zu einer akuten Verschlechterung ihres Zustandes kommen. Durch anatomische Besonderheiten wie der Pfortaderthrombose, hepatischer Neoplasien und multipler Leberzysten kann die TIPS-Implantation verkompliziert und die Erfolgsrate geschmälert werden. Dennoch profitieren auch Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder dem Budd-Chiari-Syndrom von der TIPS-Implantation. Hier ist eine genaue Risiko-Nutzen-Analyse notwendig [49]. Eine Auflistung der absoluten und relativen Kontraindikation zeigt nachfolgende Tabelle.

**Tabelle 4: Kontraindikationen für die TIPS-Implantation**

<b>Absolute Kontraindikation</b>	<b>Relative Kontraindikation</b>
Primärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung	Hepatozelluläres Karzinom
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Obstruktion der hepatischen Venen
Trikuspidalinsuffizienz	Pfortaderthrombose
Schwere pulmonale Hypertension	Koagulopathie mit INR > 5
Multiple Leberzysten	Thrombozytopenie < 20 000 Tsd./ $\mu$ l
Akute Infektion	Hepatische Enzephalopathie

Nach Fidelman et al. [49]

#### 2.3.4. *Post- und periinterventionelle Komplikationen*

Periinterventionell kommt es bei TIPS-Implantation häufig (bis zu 33% der Fälle) zur Punktion der Leberkapsel. Intraperitoneale Blutungen sind jedoch selten (bis zu 1-2% der Fälle) [38]. Ein signifikanter Blutanteil wird durch den Stent an der Leber vorbeigeleitet und schmälert die hepatische Entgiftungsfunktion. Dies führt bei bis zu 30-46% der Patienten zu einem Neuauftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden HE [42, 43]. Die Hauptkomplikationen, insbesondere vor Einführung der PTFE-Stents, stellen Stentverschluss- und Okklusion dar. Als relevant kann eine Stenose ab 50% Lumeneinengung angesehen werden. Ursächlich können eine Thrombose oder Intimahyperplasie sein. Ein thrombotischer Verschluss ereignet sich früh nach TIPS-Anlage und kann bei bis zu 10-15% der Patienten mit Bare-Stents beobachtet werden [51]. Die Inzidenz der Intimahyperplasie liegt zwischen 18%-78% [52]. Mit Einführung der PTFE-Stents liegen erste Beobachtungen mit verbesserten Langzeitoffenheitsraten im Vergleich mit den Bare-Stents vor [53].

#### 2.3.5. *Nachsorge*

Aufgrund der relativ hohen Restenoseraten und der damit einhergehenden Komplikationen wird eine engmaschige Nachkontrolle zur frühzeitigen Detektion von Stentstenosen und Verschlüssen des Stenttrakts empfohlen [54, 55]. Nach wie vor gilt die direkte venöse Portographie mit der Messung des portosystemischen Druckgradienten, aufgrund der Möglichkeit sowohl der morphologischen als auch funktionellen Beurteilung des Shunts, als Goldstandard. Aufgrund der Invasivität und der hohen Kosten des Verfahrens wurde in der Vergangenheit nach Alternativmethoden gesucht. Ein erfolgsversprechendes Verfahren stellt die Farbdopplersonographie dar. Mehrere Autoren konnten eine verminderte Flussgeschwindigkeit im TIPS als Indikator für eine Shunt Dysfunktion ausmachen. Hierbei gilt ein oberer Grenzwert von 50-60 cm/s mit einer Sensitivität von zwischen 47-100% und einer Spezifität von 93-99% als Anhalt für eine Shuntstenose, sofern der Wert vor der Stenose gemessen wurde [56-59].

## **2.4. Zielsetzung**

Der TIPS wird seit mehr als zwei Dekaden evidenzbasiert zur Behandlung der Komplikationen der portalen Hypertension bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites oder einer stattgehabten Ösophagusvarizenblutung eingesetzt. Das Outcome, insbesondere bezogen auf die Sterblichkeit nach TIPS-Implantation, die peri- und postinterventionellen Komplikationen sowie der Therapieerfolg waren in der Vergangenheit immer wieder Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Bisherige Studien zu diesem Thema betrachten in der Regel kleine Kollektive über relativ kurze Zeiträume. Aussagen über den Langzeiteffekt des Verfahrens auf die klinischen Parameter, den Therapieerfolg oder den Einfluss der verwendeten Stentart auf die Stentoffenheitsrate, wurden selten im Kontext langer Beobachtungsverläufe getroffen. Insbesondere die Frage nach einem geeigneten Nachsorgeverfahren und -intervall in der Betreuung von Patienten mit Langzeitverläufen bleibt weitgehend unbeantwortet. Die hier vorliegende Studie dient deshalb der Beantwortung folgender Fragen:

- Werden erkrankungsspezifische Parameter wie der CPS oder MELD Score im Langzeitverlauf durch die TIPS-Implantation beeinflusst?
- Wie hoch ist die Rate an peri- und postinterventionellen Komplikationen wie der HE, Reblutungen und aszitische Dekompensation?
- Wie hoch ist die Sterblichkeit nach TIPS-Implantation und welche Faktoren haben Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und den Therapieerfolg?
- Zeigen PTFE-Stents höhere Stentoffenheitsraten als Bare-Stents und gibt es weitere Einflussfaktoren auf die Stentoffenheitswahrscheinlichkeit?
- Wie sollte das Nachsorgeintervall nach TIPS-Implantation gewählt werden?
- Ist eine enge angiographische Nachsorge nötig oder kann die Sonographie an ihrer Stelle eingesetzt werden?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Von Januar 1995 bis Dezember 2009 wurden 199 Patienten mit einer Leberzirrhose unterschiedlicher Genese im Universitätsklinikum Charité Campus Mitte aufgenommen und elektiv mit einem TIPS behandelt. Diese Patienten bilden die Grundlage der vorliegenden retrospektiven Studie.

Der Beobachtungszeitraum der Patienten entspricht dem Zeitraum zwischen der TIPS-Implantation und dem Zeitpunkt der letzten Beobachtung, das heißt der letzten stationären Aufnahme oder Hausarztbesuches bzw. dem Todes- oder Transplantationsdatum. Sofern nur Todes- bzw. Transplantationsjahr eruiert waren, wurde der 30.06. des entsprechenden Jahres als Stichtag gewertet. Bei alleiniger Angabe von Todes- bzw. Transplantationsmonat wurde der Erste des jeweiligen Monats statistisch aufgenommen und analysiert. Die TIPS-Implantation erfolgte zwischen März 1995 und Oktober 2009, die Datenerhebung endete zum 31. Dezember 2009.

#### **3.2. Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte in enger Kooperation mit der Klinik für Radiologie des Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin, hier insbesondere mit Herrn Dr. Johann-Christoph Müller, welcher seinerseits im Jahre 2011 zum Thema „Retrospektive Evaluation der Offenheitsraten beim transjugulären intrahepatischen Shunt“ promovierte. Die erhobenen Daten wurden den digitalisierten Patientenakten im SAP® Programm entnommen und mit Microsoft® Excel 2010 erfasst. Bei den Patienten mit TIPS-Implantation vor dem Jahr 1999 wurden zusätzlich die, sich im Krankenblattarchiv befindlichen, Krankenakten eingesehen. Zur Vervollständigung der Daten wurde bei 55 Patienten der Hausarzt kontaktiert. Die statistische Analyse erfolgte schließlich in SPSS® (Statistical Package for Social Sciences, Version 20).

#### **3.3. Studienparameter**

##### *3.3.1. Laborparameter*

Die Laborparameter wurden präinterventionell und im Verlauf erfasst. Besonderes Augenmerk wurde auf diejenigen Parameter gelegt, welche nachweislich mit der Schwere der Grunderkrankung, der Komplikationshäufigkeit und dem Outcome nach TIPS-Implantation in Zusammenhang stehen.

Das Gesamtbilirubin, die Aspartataminotransferase (ASAT) und Alaninaminotransferase (ALAT) gelten als wichtiger Indikator für eine Leberzellschädigung. Eine Hypalbuminämie zeigt

eine verminderte Lebersyntheseleistung an, spielt in der Pathogenese von Aszites eine Rolle und gilt als indirektes Maß zur Abschätzung des Ernährungszustands. Die International Normalized Ratio (INR) gibt Aufschluss über die Lebersynthesekapazität und ist mit der Häufigkeit und Schwere prozedur- und erkrankungsrelevanter Komplikationen assoziiert. Eine Niereninsuffizienz und Elektrolytstörung i.S. einer Hyponatriämie sind häufig Folge des therapierefraktären Aszites und mit einem schlechten Outcome nach TIPS-Implantation assoziiert. Die mit dem kleinen Blutbild erfassten Thrombozytenzahlen stehen im Zusammenhang mit der Schwere der Grunderkrankung und sind mit dem Auftreten früher Komplikationen i.S. der Shunthrombose vergesellschaftet. Die Leukozytenzahlen gelten u.a. als inflammatorischer Marker.

### 3.3.2. *Klinische Parameter*

#### 3.3.2.1. *Ätiologie der Leberzirrhose*

Die zugrundeliegende Erkrankung der portalen Hypertension wurde erfasst. Hier konnte es sich um eine ethyltoxische oder posthepatitische Leberzirrhose handeln. Auch seltenere Ätiologien wie PBS, PSC oder das Budd-Chiari-Syndrom wurden erfasst.

#### 3.3.2.2. *Indikation für die TIPS-Implantation*

Es wurde die Indikation für die TIPS-Implantation dokumentiert. Neben den beiden Hauptindikationen dem therapierefraktären Aszites und der Sekundärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung wurden auch seltenere Indikationen wie das HRS oder HPS erfasst.

#### 3.3.2.3. *Komplikationen der Grunderkrankung*

##### 3.3.2.3.1. *Ösophagusvarizen*

Bei jedem Patienten wurde vor TIPS-Implantation der Varizenstatus mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) evaluiert. Sofern Ösophagusvarizen detektierbar waren, wurden diese nach dem Erscheinungsbild in drei Stadien eingeteilt. Sofern es im Beobachtungszeitraum zu einem Blutungsereignis aus gastroösophagealen Varizen kam, wurde dies dokumentiert und sofern möglich der PPG bei Blutung ermittelt.

**Tabelle 5: Gradeinteilung bei Ösophagusvarizen**

<b>Stadium I</b>	Erweiterung der submukösen Venen - durch Luftinsufflation verstreichbar
<b>Stadium II</b>	In das Ösophaguslumen hervorragende Varizen - keine Verstreichbarkeit durch Luftinsufflation
<b>Stadium III-IV</b>	Einengung bzw. Verlegung des Ösophagus durch hervorragende Varizenstränge und Red Spots als Zeichen der Epithelschädigung

#### 3.3.2.3.2. Aszites

Das Vorhandensein von Aszites wurde sonographisch und klinisch erfasst und in drei Grade eingeteilt.

**Grad 1:** kein Aszites

**Grad 2:** mäßig Aszites -  
perihepatisch und im Unterbauch

**Grad 3:** massiv Aszites  
klinisch erfassbar – positives  
Ballottment

Des Weiteren wurden die Patienten hinsichtlich der Entwicklung des Aszites nach TIPS-Implantation analysiert und der Verlauf als Therapieerfolg- bzw. Versagen definiert. Die Fortführung der präinterventionell begonnenen Therapie mit Diuretika erfolgte nach ärztlichem Ermessen.

#### 3.3.2.3.3. Hepatische Enzephalopathie

Jeder Patient wurde vor TIPS-Implantation und innerhalb 48h danach sowie zu jeder weiteren Vorstellung von einem Untersucher auf klinische Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie untersucht. Bei Verdacht wurde, mittels des Number-Connection-Test oder der Untersuchung mittels Elektroenzephalogramm (EEG), der Schweregrad bestimmt sowie eine Verschlechterung einer vorbestehenden HE nach TIPS-Implantation dokumentiert.

#### 3.3.2.4. Ernährungszustand

Für jeden Patienten wurden die Körpergröße in Meter und das Körpergewicht in Kilogramm erhoben und daraus, als objektives Maß des Ernährungszustandes, der Body-Mass-Index präinterventionell, nach sechs Monaten und zwölf Monaten berechnet. Bei Vorhandensein von Aszites wurden die Daten nach Aszitespunktion erhoben.

#### 3.3.2.5. Komorbiditäten

Neben der Grunderkrankung wurden Nebenerkrankungen mit einer erhöhten generellen Morbidität und Mortalität erfasst und hinsichtlich ihres Einflusses auf das Outcome nach TIPS-Implantation untersucht.

#### 3.3.2.6. Therapieerfolg

Die Patienten mit VB oder RA als Indikation für die TIPS-Implantation wurden hinsichtlich des Therapieerfolgs untersucht und klassifiziert. Als Therapieerfolg wurde bei den Patienten mit VB ein Behandlungsverlauf ohne erneute Blutung aus gastrointestinalen Varizen definiert, eine erneute Blutungsepisode musste als Therapieversagen klassifiziert werden.

Bei Patienten mit der Indikation des RA wurde eine komplette Aszitesfreiheit oder nur noch mäßige Mengen Aszites im Verlauf, bei massiven Aszitesmengen vor Implantation, als Therapieerfolg definiert. Als Therapieversagen mussten konstante Aszitesmengen, eine Zunahme des Aszites oder ein Neuauftreten bzw. Wiederauftreten angesehen werden.

### 3.4. Vorhersagemodelle

#### 3.4.1. Child-Pugh Score

Durch den Child-Pugh Score werden die Patienten anhand fünf Parameter in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt, welche eine Aussage über die Prognose der Erkrankung zulassen. Anhand der folgenden Tabelle soll die Einteilung verdeutlicht werden.

**Tabelle 6: Child-Pugh Score**

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Serumalbumin (g/dl)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Serumbilirubin (mg/dl)</b>	<2,0	2,0-3,0	>3,0
<b>INR</b>	<1,7	1,7-2,2	>2,2
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	Keine	Grad I-II	Grad III-IV
<b>Aszites</b>	Kein	Mäßig	Massiv

Nach Addierung der Punktwerte ergibt sich folgende Gruppeneinteilung:

**Child A:** 5-6 Punkte

**Child B:** 7-9 Punkte

**Child C:** 10-15 Punkte

Je niedriger der erreichte Punktwert, desto besser die Prognose. Der Cut-off-Wert für den CPS wurde bei 9 Punkten gewählt.

#### 3.4.2. MELD und MELDNa Score

Der MELD (Model of Endstage Liver Disease) Score, als Instrument der Schweregradabschätzung einer Leberzirrhose, hat den CPS als Parameter für die Dringlichkeit einer Lebertransplantation durch Eurotransplant abgelöst. Der MELD Score berechnet sich wie folgt:

$$R = 3.8 * \log_e (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11.2 * \log_e (\text{INR}) + 9.6 * \log_e (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 6,43$$

Serum-Kreatininwerte größer 4 mg/dl werden auf 4 mg/dl gesetzt. Das Minimum des INR, Gesamtbilirubin und Kreatinin ist  $\geq 1$ . Wurde der Patient in der vergangenen Woche mindestens zweimal dialysiert, wird der Serum-Kreatininwert auf 4 mg/dl gesetzt (UNOS-Modifikation). Auch hier gilt, je höher der erreichte Punktwert, desto schlechter die Prognose [60]. Der Cut-off-Wert wurde hier in Anlehnung an die Literatur bei 18 Punkten gewählt [61]. Der MELDNa Score, der von Kim et al entwickelt und validiert wurde, beinhaltet das Serumnatrium, welches



bereits als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden konnte [62, 63]. Es konnte für den MELDNa Score eine genauere Vorhersagekraft bezüglich des Überlebens, insbesondere bei Patienten mit moderaten MELD Score Werten, nachgewiesen werden [64]. Der MELDNa Score berechnet sich wie folgt:

$$MELDNa = MELD + 1.0*(140-Na) - 0.025*MELD*(140-Na)$$

Hierbei wurde das Serumatrium auf Werte zwischen 125 mmol/l und 140mmol/l korrigiert.

Der MELD Score geht aus dem Mayo Risk Score hervor. Dieser wurde von der Autorengruppe um Malinchoc et al. entwickelt und sieht, additiv zur Erfassung der Parameter des MELD Scores, auch die Evaluation der zugrundeliegenden Zirrhoseätiologie vor [65]. Der Mayo Risk Score berechnet sich wie folgt:

$$R = 0,378 * \log_e (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 1,12 * \log_e (\text{INR}) + 0,957 * \log_e (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 0,643 * (\text{Zirrhoseätiologie})$$

Hierbei wurde der Wert bei einer ethyltoxischen Zirrhose mit 0 beziffert, bei Zirrhosen anderer Ätiologien mit 1.

### **3.5. Interventionelle Radiologie**

#### *3.5.1. Technik des TIPS*

Die TIPS-Implantation erfolgte nach standardisiertem Protokoll, zumeist in Lokalanästhesie und Analgosedierung. Nach sonographischer Lokalisation der Pfortaderbifurkation wurde mit einer 18G Seldinger Nadel perkutan punktiert und als Arbeitszugang zur Leber und ihren großen Gefäßen eine Schleuse (14 French= 4,7 mm) in die rechte Vena jugularis interna eingeführt. Es folgte die Katheterisierung der Vena Cava inferior und mit Hilfe eines Spezialkatheters, die Sondierung vorzugsweise der rechten Lebervene. Dann wurde eine 45 cm lange Punktionsnadel vorgeschoben. Unter Durchleuchtung wurde ein zentraler Ast des intrahepatischen Pfortadersystems punktiert und die Vena lienalis katheterisiert. Angiographisch wurde die korrekte Punktionsstelle gesichert und das Portalsystem dargestellt. Es folgten Druckmessungen. Unter Verwendung eines geeichten Messkatheters wurde im Anschluss die zu verwendende Länge des Stents bestimmt. Dabei wurde vom Ursprung des Portalvenenastes aus der Vena portae bis zur Kreuzung der Lebervene mit der Vena Cava inferior gemessen. Daran anschließend wurde der Punktionsstrakt mit Hilfe eines Ballonkatheters dilatiert, der Stent in der neu geschaffenen Verbindung platziert und auf den optimalen Durchmesser gedehnt. Es folgten erneut Angiographie und Druckmessung zur Dokumentation des Therapieerfolgs. Im

postinterventionellen Verlauf wurde jeder Patient über fünf Tage gewichtsadaptiert und im Anschluss über einen Gesamtzeitraum von vier Wochen prophylaktisch mittels niedermolekularem Heparin (NMH) antikoaguliert.

### 3.5.2. *Voruntersuchungen*

Die Voruntersuchungen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Präinterventionell wurde jeder Patient einer eingehenden klinischen Untersuchung, einschließlich ÖGD und Abdomensonographie sowie Dopplersonographie der Lebergefäße unterzogen. Ein aktueller Laborstatus inklusive Gerinnungswerten, Blutgasanalyse, Hepatitisserologie, ggf. mit Viruslastbestimmung wurden innerhalb von 48h vor TIPS-Implantation erhoben. Zusätzlich wurde bei jedem Patienten ein Elektrokardiogramm abgeleitet sowie bei spezieller Indikation ein Röntgen des Thorax und eine Echokardiographie zum Ausschluss kardialer oder pulmonaler Komplikationen angefertigt.

### 3.5.3. *Stentarten*

Es wurden unbeschichtete Metallstents (Bare-Stents) und PTFE-überzogene Metallstents (PTFE-Stents) als Endograft bei der TIPS-Implantation angewendet. Als PTFE-Stent wurde ausnahmslos der Viatorr® Stent verwendet. Als unbeschichtete Stents kamen der Memotherm®, Wallstent®, Luminexx® und Sinusstent® zum Einsatz. Bei jeder Implantation wurden Stentart, Länge und Durchmesser in mm angegeben. Zusätzlich wurde erfasst, ob weitere Stents eingesetzt wurden. Sofern der Anlageversuch frustriert verlief wurde dies ebenfalls dokumentiert.

### 3.5.4. *Druckmessung und Interventionen*

Bei TIPS-Implantation wurden die Drücke in der Vena Cava und Pfortader sowie der PPG vor Implantation sowie unmittelbar daran anschließend in MDTorr gemessen. Es wurde dokumentiert, ob eine Drucksenkung auf  $< 12$  mmHg oder um  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes erreicht werden konnte. Für jede weitere Angiographie im Beobachtungszeitraum wurde erfasst, ob sie elektiv zur Kontrolle, aufgrund von Blutung, aszitischer Dekompensation, dem Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie oder anderer Gründe erfolgte. Sofern eine Intervention nötig war, wurde sie als elektiv oder notfallmäßig klassifiziert und die zugrundeliegende Ursache angegeben. Hierbei konnte es sich um Stenosen in der stentseitigen Vena Cava inferior oder Pfortader, Stenosen des Stents selbst, einen Verschluss des Stents oder um eine Pfortaderthrombose handeln. Sofern möglich wurde auch die zugrundeliegende Ursache der Shuntbeeinträchtigung erfasst (Intimahyperplasie, Thrombose, Pseudointimahyperplasie, Stentdislokation, unbekannt oder andere Ursachen). Als Maßnahmen kamen Dilatationen bei

Stenosen durch Intimahyperplasie, die Implantation eines weiteren oder neuen Stents bei thrombotischen Stenosen oder Verschlüssen des Stents zum Einsatz. Bei unbeherrschbaren hepatischen Enzephalopathien musste ggf. ein Reduktionsstent implantiert oder der Stenttrakt interventionell verschlossen werden. Da sich Bare-Stents hinsichtlich der Interventionshäufigkeit von PTFE-Stents unterscheiden [66, 67] wurde für jeden Patienten die Interventionshäufigkeit, die interventionsfreie Zeit und die Gründe für eine Intervention erfasst. Zusätzlich wurde die Stentoffenheitsrate angegeben. Hierbei war der Stenttrakt entweder primär offen (*primary patency*; keine Intervention im Beobachtungszeitraum), assistiert offen (*primary assisted patency*; Interventionen im Beobachtungszeitraum, aber zu keinem Zeitpunkt ein vollständiger Verschluss) oder sekundär offen (*secondary patency*; mindestens ein Verschluss im Beobachtungszeitraum).

### 3.5.5. Nachsorge

Vor jeder angiographischen Kontrolle im Beobachtungszeitraum wurde eine Oberbauchsonographie mit der Messung der mittleren Durchflussgeschwindigkeit in cm/s (MDV) in Shuntmitte durchgeführt. In Hinblick auf die Konzeption zukünftiger Nachsorgeprotokolle wurde, mittels Korrelation der sonographischen mit den angiographischen Ergebnissen, die Wertigkeit der Sonographie zur Detektion von Stenosen und Verschlüssen des TIPS untersucht. Zusätzlich wurden die Druckverhältnisse zu den jeweiligen Nachsorgeterminen mit jenen der Voruntersuchung verglichen und miteinander korreliert. So war es möglich Aussagen über Entwicklung der Strömungsverhältnisse im Verlauf zu machen.

## 3.6. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden entsprechend ihrer Verteilung als Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median dargestellt. Bei Überlebenszeitanalyse wurde zusätzlich das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf Normalverteilung geprüft. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, Fisher-Yates-Test oder dem t-Test durchgeführt. Bei Vergleichen zwischen mehr als zwei Gruppen kamen der Kruskal-Wallis-Test oder der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Überlebens- und Time-to-Event-Analysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Einflussfaktoren auf das Überleben wurden mit der univariaten Analyse mittels des Log-Rank-Test identifiziert. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika vor TIPS-Implantation

Insgesamt wurden 199 Patienten an der Charité Universitätsmedizin Berlin zwischen 1995 und 2009 mit einem TIPS versorgt und für  $41,46 \pm 41,46$  Monate nachbeobachtet. Das Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation betrug  $55,70 \pm 11,16$  Jahre. Zwei Drittel der Patienten waren männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation befand sich der überwiegende Teil der Patienten (61,5%) im Child-B-Stadium. Der MELD Score lag bei  $13,56 \pm 4,80$  Punkten. Die weiteren Patientencharakteristika vor TIPS-Implantation können nachfolgender Tabelle entnommen werden.

**Tabelle 7: Patientencharakteristika vor TIPS-Implantation**

	<b>n (%)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>
<b>Mittleres Alter in Jahre</b>	<b>199</b>	$55,70 \pm 11,16$	59,00
<b>Geschlecht (m/w)</b>	<b>132/67</b>		
<b>Follow-Up in Monaten</b>	<b>137</b>	$41,46 \pm 41,46$	29,71
<b>Child-Pugh Score</b>	<b>182</b>	$8,67 \pm 1,77$	9,00
Child A	20 (11,0)		
Child B	112 (61,5)		
Child C	50 (27,5)		
<b>MELD Score</b>	<b>194</b>	$13,56 \pm 4,80$	13,00
<b>MELDNa Score</b>	<b>177</b>	$16,75 \pm 6,64$	17,00
<b>Ätiologie</b>	<b>199</b>		
Ethyltoxisch	162 (81,4)		
Viral	21 (10,6)		
Autoimmun	6 (3,0)		
Kryptogen	5 (2,5)		
Cholestatisch	4 (2,0)		
Budd-Chiari-Syndrom	1 (0,5)		
<b>Indikation</b>	<b>199</b>		
<b>Varizenblutung</b>	<b>88 (44,2)</b>		
ÖVB	79		
Magenvarizen	5		
Ektope Varizen	4		
<b>Therapieresistanter Aszites</b>	<b>76 (38,2)</b>		
Therapieresistanter Aszites und HRS	16		
<b>Hepatorenales Syndrom</b>	<b>29 (14,6)</b>		
<b>Hydrothorax</b>	<b>3 (1,5)</b>		
<b>Unbekannt</b>	<b>3 (1,5)</b>		

	<b>n (%)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>
<b>Ernährungszustand</b>	<b>145</b>		
BMI prä TIPS		25,3 ±4,5	24,00
18-25	80 (55,2)		
26-40	55 (37,9)		
<18	6 (4,1)		
>40	4 (2,8)		
<b>Komorbiditäten</b>	<b>Beschreibung</b>		
Diabetes mellitus	Insulinabhängig oder diätetisch		
Vasosklerose	KHK, pAVK, arterielle Hypertonie		
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz, Valvulopathien		
Infektionen	SBP, Sepsis, HIV, HBV/HCV		
Malignome	HCC, CCC, NSCLC, andere		
<b>Anzahl Komorbiditäten</b>	<b>140</b>		
Keine	27 (19,3)		
1	52 (37,1)		
2	36 (25,7)		
≥3	25 (17,9)		

#### 4.1.1. CPS und MELD Score nach Patientengruppen

Die ÖVB (n=79) und der RA (n=76) waren die beiden Hauptindikationen für die TIPS-Implantation. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des initialen CPS und MELD Scores. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Ätiologie der Leberzirrhose unterschieden sich Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose (n= 162) nicht signifikant von den Patienten mit einer posthepatitischen oder einer Zirrhose anderer Ätiologie (n=37). Nachfolgende Tabellen verdeutlichen die Ergebnisse.

**Tabelle 8: Child-Pugh und MELD Score nach Indikation**

<b>Parameter</b>	<b>Indikation</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CPS</b>	Varizenblutung	7,92 ±1,81	8,00	<b>&lt;0,001</b>
	Aszites	9,29 ±4,00	9,00	
<b>MELD Score</b>	Varizenblutung	12,49 ±1,46	13,00	<b>0,012</b>
	Aszites	14,49 ±5,26	14,00	

**Tabelle 9: Child-Pugh und MELD Score nach Ätiologie**

<b>Parameter</b>	<b>Ätiologie</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CPS</b>	Ethyltoxisch	8,77 ±1,69	8,00	0,176
	Andere	8,26 ±2,02	9,00	
<b>MELD Score</b>	Ethyltoxisch	13,42 ±4,72	13,00	0,610
	Andere	14,11 ±5,19	14,00	

## 4.2. Follow-Up und Endpunktdaten

### 4.2.1. Follow-Up

137 Patienten (68,8%) hatten nach TIPS-Implantation mindestens einen Nachsorgetermin wahrgenommen. Das durchschnittliche Follow-Up dieser Patienten lag bei  $41,46 \pm 41,46$  Monaten (Median 29,71 Monate). Jeder Patient hatte  $4,50 \pm 5,88$  Nachsorgetermine (Median 2,00 Termine) wahrgenommen. Die Patienten, welche mindestens einen Nachsorgetermin nach TIPS-Implantation wahrgenommen hatten (n=137), unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test signifikant hinsichtlich des initialen CPS und MELD Scores gegenüber den Patienten ohne Follow-Up (n=62). Nachfolgende Tabelle verdeutlicht die Ergebnisse.

**Tabelle 10: Child-Pugh und MELD Score nach Follow-Up**

Parameter	Follow-Up	Mittelwert	Median	p-Wert
<b>CPS</b>	Ja	8,44 $\pm$ 1,81	8,00	<b>0,008</b>
	Nein	9,18 $\pm$ 1,56	9,00	
<b>MELD Score</b>	Ja	12,65 $\pm$ 4,21	13,00	<b>0,001</b>
	Nein	15,60 $\pm$ 5,42	14,00	

### 4.2.2. Endpunktdaten

Zum Beobachtungsende konnte das Outcome von 173 Patienten nach TIPS-Implantation dokumentiert werden. Zum Stichtag 31.12.2009 waren 95 Patienten verstorben, vier dieser Patienten hatten keinen weiteren Kontrolltermin nach TIPS-Implantation wahrgenommen und das Todesdatum war rückwirkend nicht festzustellen. 59 Patienten hatten überlebt, davon waren neun Patienten beim niedergelassenen Kollegen in Behandlung. 19 Patienten wurden im Verlauf nach  $31,89 \pm 39,14$  Monaten (Median 12,45 Monate) lebertransplantiert. Bei 26 Patienten (13,1%) war das Outcome nach TIPS-Implantation nicht eruierbar, 15 dieser Patienten konnten aber über eine Zeitspanne von  $51,52 \pm 41,10$  Monate (Median 41,54 Monate) nachuntersucht werden und hatten  $7,74 \pm 5,88$  stationäre Nachsorgetermine (Median 6,00 Termine) wahrgenommen.

### 4.3. Verlaufsbeobachtung

Im Beobachtungsverlauf kam es zu  $4,51 \pm 5,88$  Wiedervorstellungen pro Patient (Median 2,00 Wiedervorstellungen). 137 Patienten hatten nach  $5,73 \pm 6,22$  Monaten die erste Wiedervorstellung (1●), 114 Patienten nach  $11,79 \pm 8,06$  Monaten die zweite Wiedervorstellung (2●). Nachfolgende Abbildung verdeutlicht das Follow-Up im Verlauf.

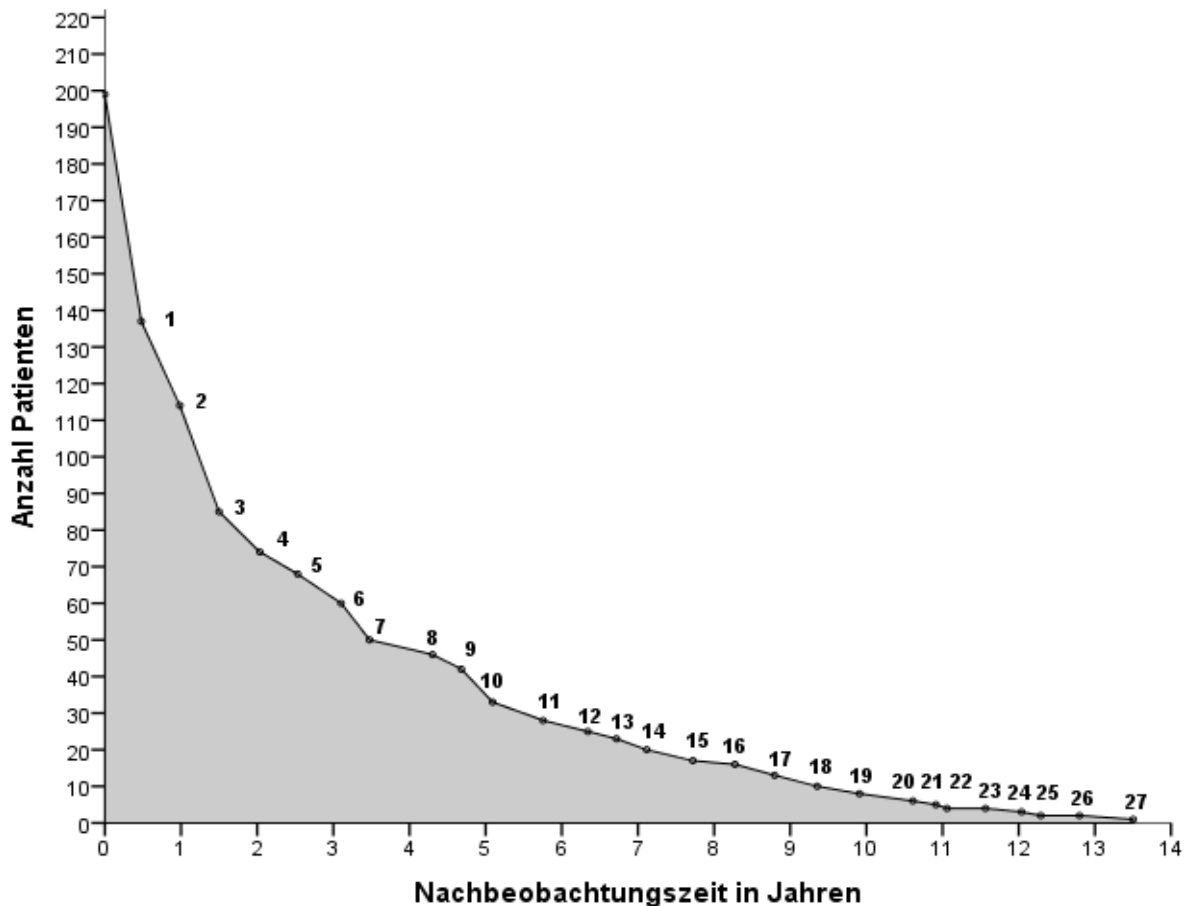


Abb. 2: Follow-Up im Verlauf

#### 4.3.1. Laborparameter

Stellvertretend für die Leberfunktion wurden ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Albumin und die INR erfasst. Die Nierenfunktion spiegelte sich in den Werten für Kreatinin wider. Des Weiteren wurden das Serumnatrium und der Hämoglobinwert erfasst. Die nachfolgende Tabelle zeigt den Mittelwert und den Median präinterventionell und im Verlauf. Für Gesamtbilirubin, Albumin, ALAT, INR und Hämoglobin wird der Verlauf in Abbildung 4 (a-f) zusätzlich graphisch dargestellt. Alle erfassten Parameter zeigten über den Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Verbesserung im Sinne eines Angleichens an die Normgrenzen.

**Tabelle 11: Laborparameter im Verlauf**

<b>Zeit (Jahre)</b>	<b>ALAT (U/l)</b>	<b><math>\gamma</math>GT (U/l)</b>	<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	<b>Albumin (g/dl)</b>	<b>Natrium (mmol/l)</b>	<b>INR</b>	<b>Hb (g/dl)</b>
präTIPS	32±24	148±153	1,2±1,0	2,5±3,1	3,0±0,6	134±5	1,3±0,3	10,5±1,7
	25	93	1,0	1,5	3,0	135	1,3	10,6
0,5	31±29	168±228	1,0±0,5	3,3±6,0	3,3±0,7	136±5	1,4±0,3	11,0±1,9
	23	89	0,9	1,6	3,2	137	1,3	11,0
1	29±25	160±191	0,9±0,4	2,6±3,3	3,5±0,7	138±6	1,3±0,2	11,5±2,0
	22	77	0,8	1,7	3,5	138	1,3	11,6
2	27±15	196±361	0,9±0,4	2,3±2,1	3,6±0,7	139±4	1,3±0,2	12,4±2,3
	24	80	0,8	1,7	3,5	138	1,3	12,7
5	28±14	115±149	1,0±0,3	1,3±0,7	3,8±0,3	140±3	1,2±0,1	13,4±2,3
	28	61	0,8	1,2	3,9	140	1,2	13,5
7	28±9	113±105	1,0±0,5	1,5±0,7	3,8±0,4	140±3	1,2±0,1	13,4±2,7
	28	76	0,8	1,3	3,7	140	1,2	13,5
10	23±7	91±66	1,2±0,7	1,2±0,7	3,7±0,5	142±5	1,2±0,1	12,4±2,5
	21	63	0,9	0,9	3,8	142	1,2	11,5
12	24±1	50±21	0,8±0,1	0,8±0,4	4,2±0,4	139±2	1,2±0,1	15,1±1,3
	25	58	0,8	0,7	4,2	139	1,2	15,0

#### 4.3.2. Klinische Parameter

##### 4.3.2.1. BMI und Ernährungszustand

Der BMI konnte präinterventionell für 144 Patienten berechnet werden und lag bei  $25,3 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup> (Median 24,0 kg/m<sup>2</sup>). Sechs Monate nach TIPS-Implantation konnte der BMI noch für 88 Patienten, nach 12 Monaten noch für 69 Patienten berechnet werden. Er lag nach sechs Monaten bei  $25 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> (Median 25,0 kg/m<sup>2</sup>) nach 12 Monaten bei  $26 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> (Median 26,0 kg/m<sup>2</sup>). Es kam im Verlauf zu einer Gewichtszunahme gemessen an der Entwicklung des durchschnittlichen BMI. Die Wilcox-Test-Analyse für verbundene Stichproben ergibt eine signifikante Zunahme innerhalb des ersten Jahres nach TIPS-Implantation ( $p < 0,001$ ).

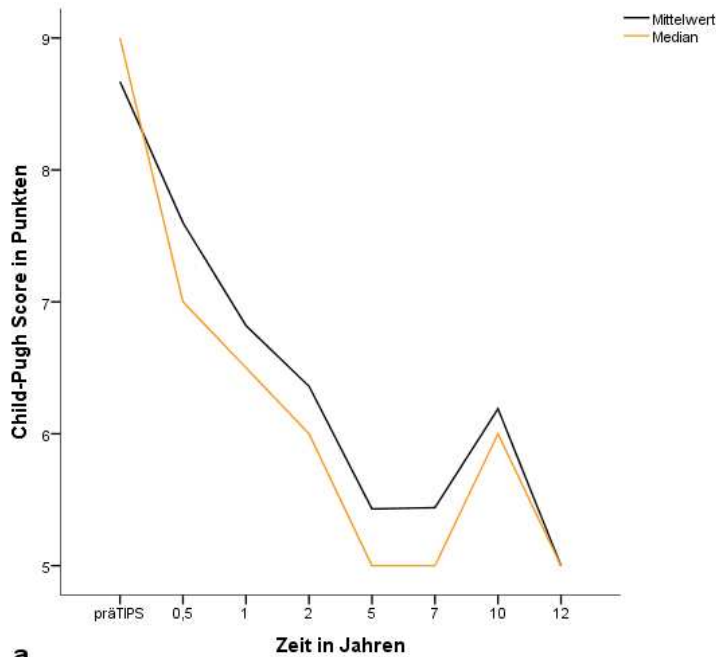
##### 4.3.2.2. Child-Pugh Score

Der CPS konnte für 182 Patienten präinterventionell berechnet werden und lag bei  $8,67 \pm 1,77$  Punkten (Median 9,00 Punkte). Insgesamt 20 Patienten wurden der Child Class A zugerechnet, 112 der Child Class B und 50 der Child Class C. Die Wilcox-Test-Analyse für verbundene Stichproben ergibt eine signifikante Abnahme des CPS innerhalb des ersten Jahres nach TIPS-Implantation ( $p < 0,001$ ).

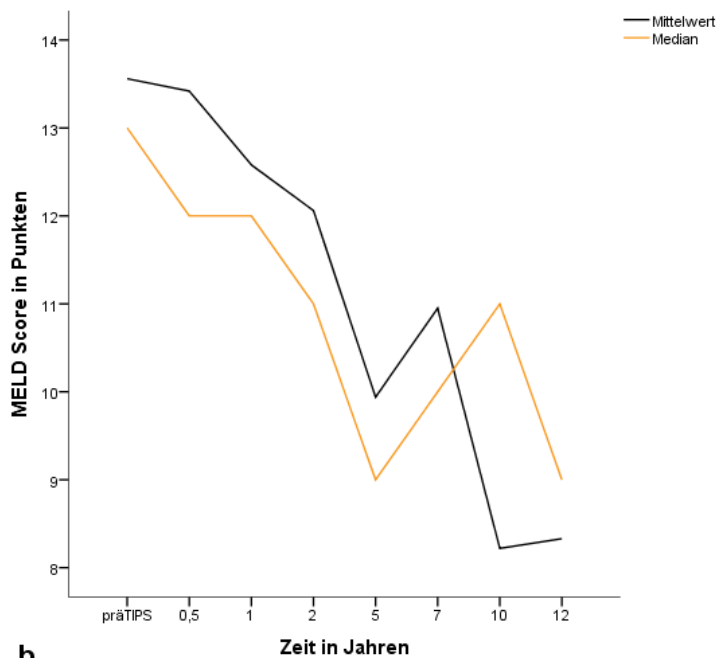


#### 4.3.2.3. MELD Score

Bei 194 Patienten ließen sich, die zur Berechnung des MELD Scores notwendigen Laborparameter vor TIPS-Implantation bestimmen. Der MELD Score lag bei  $13,56 \pm 4,80$  Punkten (Median 13,00 Punkte). Im Verlauf konnte eine sukzessive Abnahme beobachtet werden. Nachfolgende Abbildung verdeutlicht die Entwicklung des CPS und MELD Scores im Verlauf.

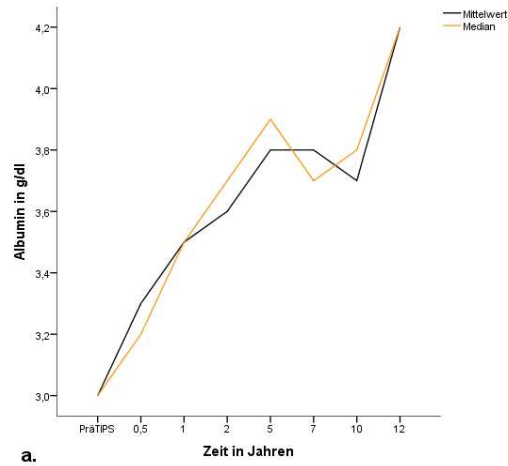


a.

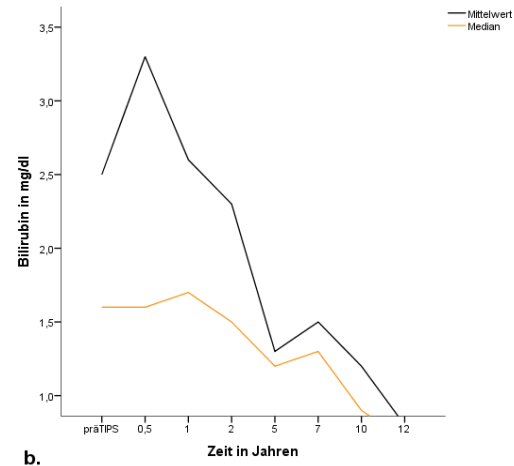


b.

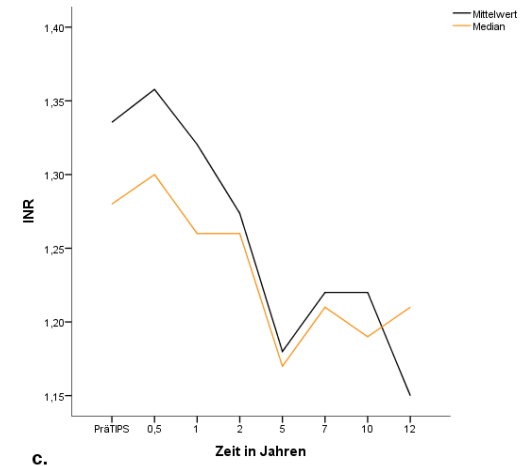
Abb. 3 (a-b): CPS und MELD Score im Verlauf



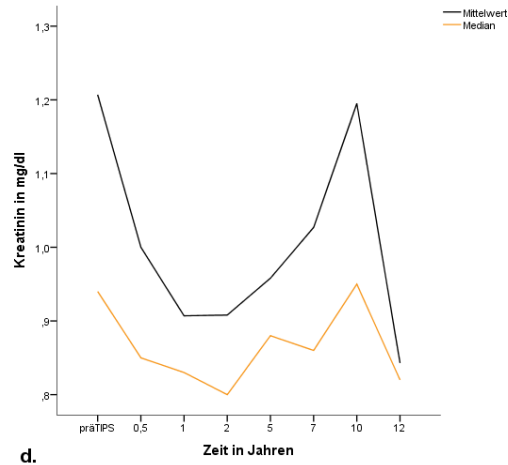
a.



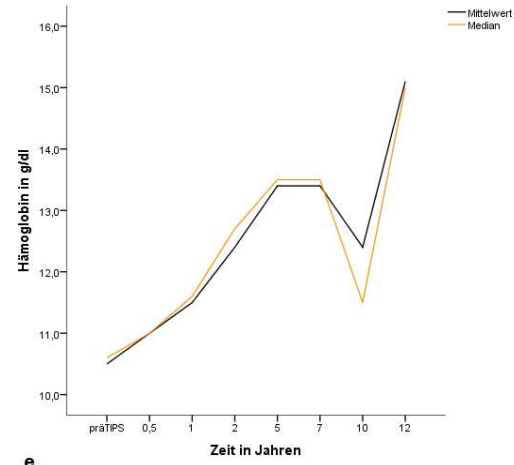
b.



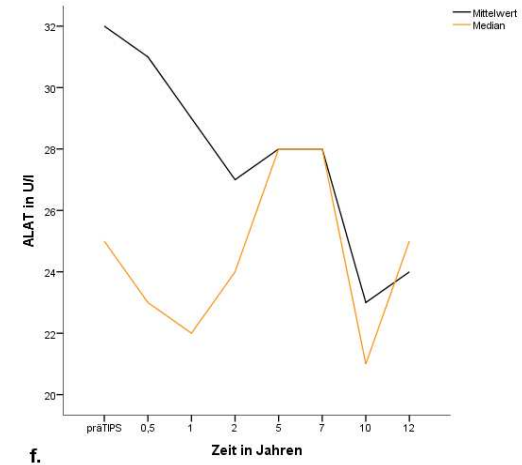
c.



d.



e.



f.

Abb. 4 (a-f): Laborparameter im Verlauf

#### 4.3.3. *Komplikationen und Therapieerfolg*

Über den Beobachtungszeitraum wurden peri- und postinterventionelle Komplikationen erfasst und Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg untersucht.

##### 4.3.3.1. *Ösophagusvarizen und Reblutungsraten*

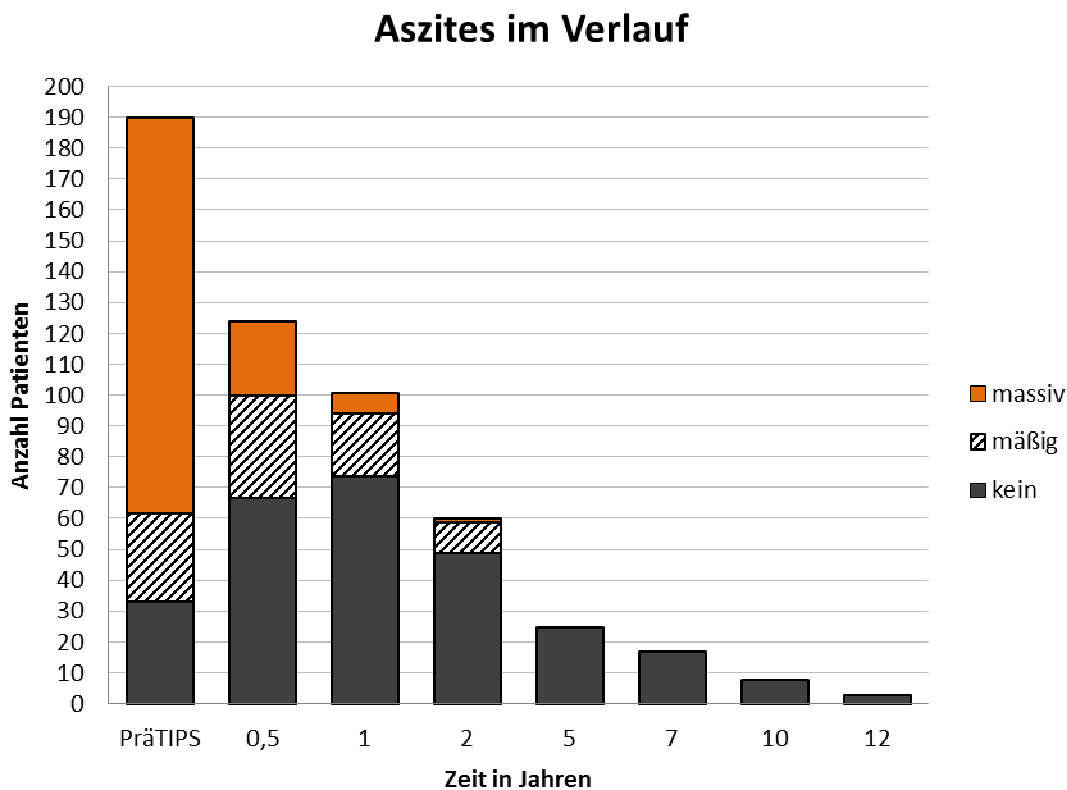
Mittels ÖGD konnten präinterventionell bei 144 Patienten Ösophagusvarizen nachgewiesen werden. Davon wurden 64 als erstgradig, 48 als zweitgradig und 32 als dritt- bis viertgradig klassifiziert. Nach TIPS-Implantation mussten im Verlauf 16 Patienten wegen einer gastrointestinalen Blutung wiedervorstellig werden. 13 Patienten hatten einen Bare-Stent implantiert bekommen und zwei Patienten einen PTFE-Stent. Bei einem Patienten war die Stentart unbekannt. Das Follow-Up dieser Patienten betrug  $28,70 \pm 25,98$  Monate (Median 18,70 Monate). Bei neun Patienten konnten Ösophagusvarizen als Blutungsquelle identifiziert werden, in vier Fällen waren Fundusvarizen ursächlich und in drei Fällen war die Blutungsquelle nicht zu eruieren. Von den betroffenen Patienten waren acht Patienten zur Sekundärprophylaxe nach ÖVB und sieben Patienten wegen RA mit einem TIPS versorgt worden. Bei einem Patienten war die Indikation unbekannt. Bezogen auf das nachuntersuchbare Kollektiv macht dies eine Reblutungsrate von 13,0% bei Patienten, die zur Sekundärprophylaxe einer stattgehabten Varizenblutung einen TIPS erhalten hatten. Die Zeit bis zur ersten Blutung lag bei  $7,32 \pm 12,27$  Monaten (Median 2,83 Monate). Der PPG konnte für 11 Patienten zum Zeitpunkt der Blutung ermittelt werden und lag bei  $16,27 \pm 4,49$  mmHg (Median 15,00 mmHg). Bei zwei Patienten kam es nach  $10,02 \pm 5,67$  Monaten (Median 2,76 Monate) zu einer zweiten Blutung aus Ösophagusvarizen.

Als Risikofaktoren für eine Reblutung im Verlauf konnten eine unzureichende Drucksenkung des PPG durch TIPS auf Werte  $< 50\%$  des Ausgangswertes identifiziert werden ( $p=0,008$ ). Die Stentart ( $p=0,114$ ) sowie eine Drucksenkung auf Werte  $< 12$  mmHg ( $p=0,177$ ) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Reblutung. Hinsichtlich der initialen Leberfunktion zeigten weder ein MELD Score  $> 18$  Punkte ( $p=0,534$ ) noch ein CPS  $> 7$  Punkte ( $p=0,431$ ) einen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Reblutung.

##### 4.3.3.2. *Aszites*

Das Vorhandensein von Aszites wurde sonographisch bei 190 Patienten vor TIPS-Implantation erfasst. Insgesamt 128 Patienten zeigten eine massive Ansammlung von Aszites in der Bauchhöhle, welche bereits klinisch durch eine Vorwölbung des Abdomens diagnostizierbar war. Mäßige Aszitesmengen, nur sonographisch nachweisbar, zeigten 29 Patienten. Bei 33 Patienten wurde kein Aszites nachgewiesen. 137 Patienten (64 Patienten mit der Indikation des

therapierefraktären Aszites oder des HRS) konnten nachuntersucht werden. Bei Patienten mit der Indikation des RA (n=62) lag der initiale Kreatininwert bei  $1,07 \pm 0,45$  mg/dl (Median 0,94 mg/dl) bei Patienten mit der Indikation des HRS (n=2) bei  $4,30 \pm 1,66$  mg/dl (Median 4,29 mg/dl). Die nachfolgende Abbildung zeigt exemplarisch die Entwicklung des Aszites über den Nachbeobachtungszeitraum für alle Indikationen.



**Abb. 5: Aszites im Verlauf**

Als Therapieerfolg wurde, unabhängig von der TIPS-Indikation, bei zuvor massiven Aszitesmengen auch der Nachweis von nur noch geringen Mengen Aszites im weiteren Beobachtungsverlauf als Therapieerfolg gewertet. Waren initial nur mäßige Mengen Aszites nachweisbar wurde dementsprechend nur eine komplette Aszitesfreiheit im weiteren Verlauf als Therapieerfolg gewertet.

Als Therapieversagen wurden konstante Aszitesmengen, eine Zunahme des Aszites oder ein Neuauftreten bzw. Wiederauftreten angesehen. 104 Patienten konnten so klassifiziert werden. 64,0% der Patienten (n=67) konnten nach  $9,6 \pm 7,3$  Monaten (Median 6,70 Monate) einen

Therapieerfolg erzielen, 36,0% der Verläufe (n=37) mussten als Therapieversagen klassifiziert werden.

Zur Identifikation von Faktoren, welche Einfluss auf den Therapieerfolg zeigen, wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe umfasst nur Patienten mit RA oder HRS, bei welchen im Beobachtungszeitraum ein Therapieerfolg zu verzeichnen war (n=56). Die zweite Gruppe entspricht den Einschlusskriterien der ersten Gruppe und wird von den Patienten mit Therapieversagen gebildet (n=8).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich erkrankungsspezifischer Parameter zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

**Tabelle 12: Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung des Aszites**

<b>n</b>	<b>Parameter</b>	<b>Therapieerfolg</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
8	<b>Child-Pugh Score</b>	Nein	9,63±1,06	9,50	0,336
55		Ja	9,20±1,58	9,00	
8	<b>MELD Score</b>	Nein	12,13±4,76	11,50	0,444
55		Ja	13,56±4,52	14,00	
8	<b>MELDNa Score</b>	Nein	17,25±7,05	17,00	0,901
55		Ja	16,67±6,24	17,00	
8	<b>Bilirubin</b>	Nein	1,9±2,1	0,9	0,733
55		Ja	2,1±2,2	1,3	
8	<b>Albumin</b>	Nein	2,7±0,4	2,5	0,296
55		Ja	2,9±0,6	2,8	
8	<b>Kreatinin</b>	Nein	0,9±0,3	0,9	0,716
56		Ja	1,2±0,9	0,9	
8	<b>INR</b>	Nein	1,4±0,3	1,4	0,984
56		Ja	1,3±0,3	1,3	
8	<b>Natrium</b>	Nein	131±4,6	130	0,138
56		Ja	134±4,7	135	

Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse wurde die Gruppeneinteilung modifiziert. Als Therapieerfolg wurde nun nur eine vollständige Aszitesfreiheit ohne eine erneute aszitische Dekompensation im Beobachtungsverlauf angesehen.

**Tabelle 13: Faktoren mit Einfluss auf den Therapieerfolg**

<b>n</b>	<b>Parameter</b>	<b>Therapieerfolg</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
23	<b>Child-Pugh Score</b>	Nein	9,57±1,40	9,00	0,818
40		Ja	9,08±1,57	9,00	
23	<b>MELD Score</b>	Nein	14,00±5,09	14,00	0,322
40		Ja	13,03±4,26	13,00	
23	<b>MELDNa Score</b>	Nein	17,79±6,50	17,00	0,974
40		Ja	16,15±6,18	17,00	
23	<b>Bilirubin</b>	Nein	2,4±3,0	1,1	<b>0,008</b>
40		Ja	1,9±1,5	1,3	
23	<b>Albumin</b>	Nein	2,8±0,4	2,8	<b>0,048</b>
40		Ja	3,0±0,6	2,9	
23	<b>Kreatinin</b>	Nein	1,3±1,0	1,0	0,126
41		Ja	1,1±0,6	0,9	
23	<b>INR</b>	Nein	1,4±0,3	1,4	0,115
41		Ja	1,3±0,2	1,3	
23	<b>Natrium</b>	Nein	133±4,0	133	0,406
41		Ja	134±5,2	134	

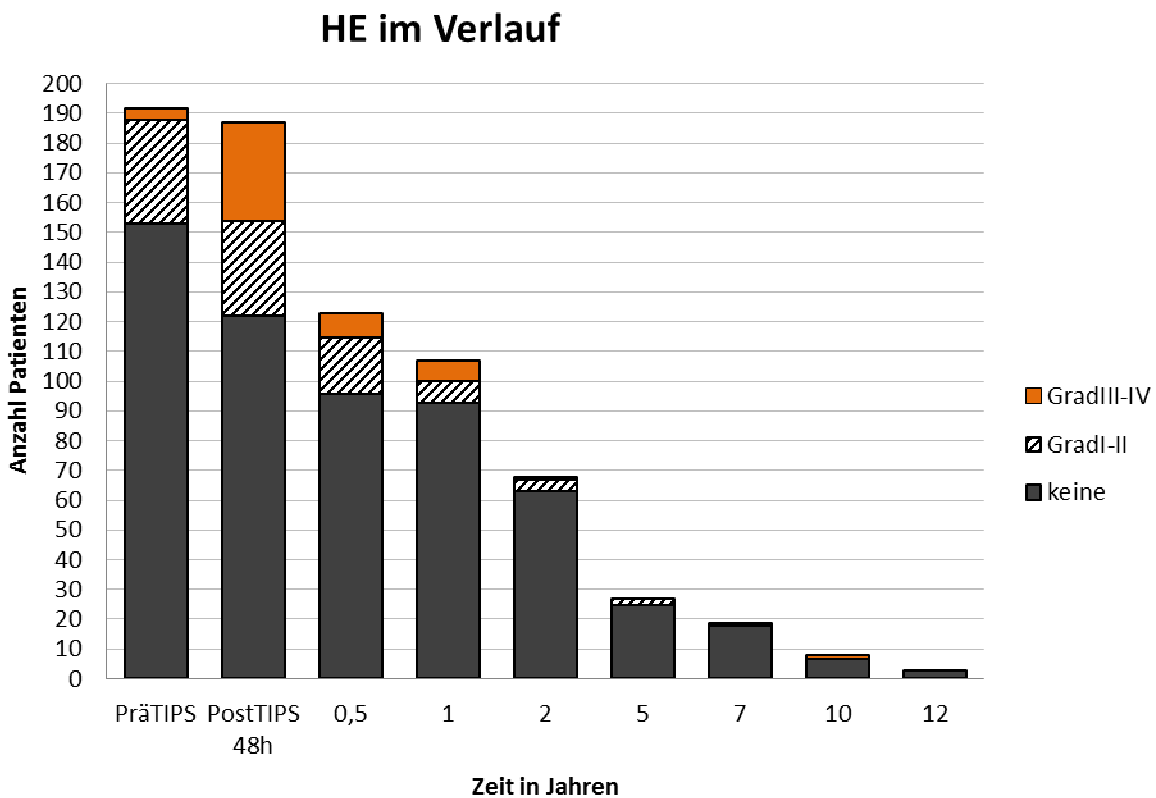
Hier konnte für Bilirubin und Albumin ein signifikanter Einfluss auf den Therapieerfolg nachgewiesen werden. Die Stentart ( $p=0,269$ ), initiale Drucksenkung des PPG um  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes ( $p=0,066$ ) oder  $< 12$  mmHg ( $p=0,433$ ) durch die TIPS-Implantation hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg.

#### 4.3.3.3. Hepatische Enzephalopathie

Eine vorbestehende HE konnte bei 39 Patienten diagnostiziert werden. Dabei war die Ausprägung bei 35 Patienten erst- bis zweitgradig und bei vier Patienten dritt- bis viertgradig. Zu einer unmittelbaren Verschlechterung bzw. einem Neuauftreten der hepatischen Enzephalopathie durch die TIPS-Implantation kam es bei 40 Patienten. Bei 12 Patienten fehlten die Befunde unmittelbar nach TIPS-Implantation. Bezogen auf das erfasste Kollektiv ergibt dies eine prozedurassoziierte Komplikationsrate von 21,5%. Der postinterventionelle PPG lag bei diesen Patienten bei  $9,45 \pm 3,60$  mmHg (Median 10,00 mmHg) nicht signifikant niedriger ( $p=0,511$ ) als bei Patienten ohne Zeichen der HE mit  $9,99 \pm 4,12$  mmHg (Median 10,00 mmHg). Zur Beherrschung der HE musste bei 8 Patienten ein Reduktionsstent eingesetzt werden.

Im weiteren Beobachtungsverlauf kam es bei 39 Patienten zum Auftreten einer HE. Innerhalb der ersten sechs Monate nach TIPS-Implantation ereigneten sich 69,2% aller HE-Episoden. 17 Patienten zeigten im Verlauf zwei oder mehr HE-Episoden, bei drei Patienten konnte eine

chronische HE diagnostiziert werden. Bei 23 Patienten wurde die HE als erst- bis zweitgradig eingestuft, bei 16 Patienten dritt- bis viertgradig. Bei drei Patienten war die HE entweder auf ein akutes Blutungsereignis (n=1) oder auf eine manifeste Infektion mit Leukozytenzahlen > 15 Tsd./ $\mu$ l (n=2) zurückzuführen. Die nachfolgende Abbildung zeigt das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie im Beobachtungsverlauf.



**Abb. 6: Hepatische Enzephalopathie im Verlauf**

Verschiedene Parameter wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Auftreten dieser Komplikation untersucht. Die verwendete Stentart ( $p=0,096$ ), eine initiale Senkung des PPG auf Werte < 12 mmHg ( $p=0,166$ ) oder um  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes ( $p=0,374$ ) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen einer HE. Jedoch konnte für einen CPS  $\geq 8$  Punkte ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden ( $p=<0,001$ ). Auch war eine HE vor TIPS-Implantation signifikant mit einer Verschlechterung ebendieser durch die TIPS-Implantation assoziiert ( $p=0,004$ ). Ein hohes Alter, hohe CPS und MELD Score Werte waren, ebenso wie ein hohes Serumbilirubin mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer HE innerhalb von 48h nach TIPS-Implantation vergesellschaftet. Tabelle 14 verdeutlicht die Ergebnisse.

**Tabelle 14: Faktoren mit ein Einfluss auf die Entstehung einer HE**

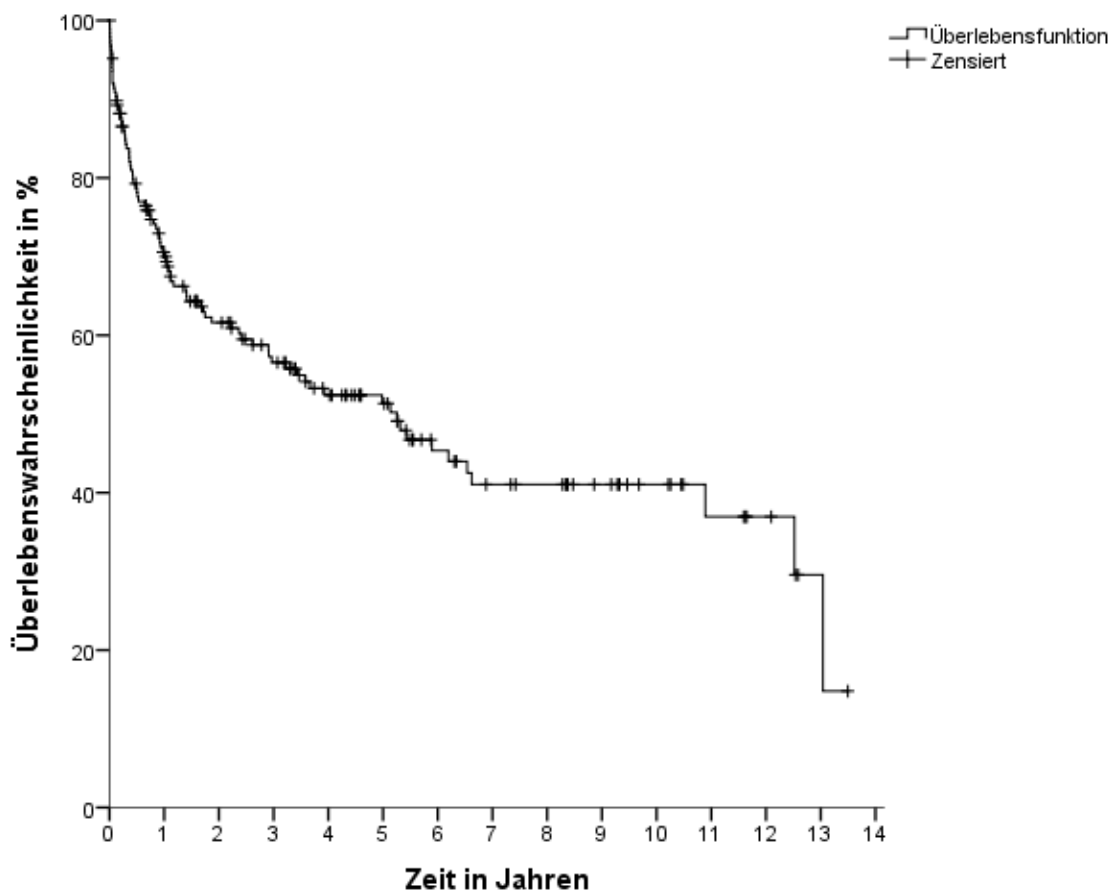
<b>n</b>	<b>Parameter</b>	<b>HE 48h post TIPS</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
37	<b>Child-Pugh Score</b>	Ja	9,78±1,80	10,00	<b>&lt;0,001</b>
145		Nein	8,39±1,65	8,00	
40	<b>MELD Score</b>	Ja	15,75±4,72	15,00	<b>&lt;0,001</b>
149		Nein	13,00±4,75	12,00	
36	<b>MELDNa Score</b>	Ja	19,58±6,52	20,00	<b>0,006</b>
138		Nein	17,07±13,75	16,08	
40	<b>Bilirubin</b>	Ja	3,8±4,5	2,4	<b>0,005</b>
150		Nein	2,1±2,4	1,5	
37	<b>Albumin</b>	Ja	2,9±0,4	3,0	0,528
147		Nein	3,1±0,7	3,0	
40	<b>Kreatinin</b>	Ja	1,3±0,7	1,1	0,037
151		Nein	1,2±1,1	0,9	
40	<b>INR</b>	Ja	1,4±0,3	1,4	<b>0,013</b>
150		Nein	1,3±0,2	1,3	
36	<b>Natrium</b>	Ja	133±5,6	134	0,096
138		Nein	135±5,0	135	
40	<b>Alter</b>	Ja	59,26±9,67	62,00	<b>0,040</b>
152		Nein	55,04±11,40	57,51	
40	<b>PPG prä TIPS</b>	Ja	21,90±4,02	21,50	0,170
138		Nein	20,16±4,69	20,00	
40	<b>PPG post TIPS</b>	Ja	9,45±3,60	10,00	0,511
139		Nein	9,99±4,12	10,00	

#### **4.4. Überleben**

##### *4.4.1. Gesamtüberleben*

Die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs nach TIPS-Implantation wurde, mittels der Kaplan-Meier-Methode, geschätzt und lag bei 77,45 Monaten (KI 65,99-88,90) bei einem Median von 63,03 Monaten. Abbildung 7 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit.





Jahre nach Implantation	1	2	3	5	7	9	11	13
Überlebenswahrscheinlichkeit in %	71	62	57	52	41	41	38	15

**Abb. 7: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs**

Im Beobachtungszeitraum sind 95 Patienten (54,9%) nach  $21,1 \pm 31,2$  Monaten (Median 9,33 Monate) verstorben, davon 12 Patienten innerhalb von 30 Tage und 25 Patienten innerhalb von 90 Tagen nach TIPS-Implantation. Die verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation  $56,11 \pm 11,43$  Jahre (Median 59,00 Jahre) alt und wiesen einen CPS von  $8,83 \pm 1,73$  Punkten (Median 9,00 Punkte) und einen MELD Score von  $14,61 \pm 5,32$  Punkten (Median 14,00 Punkte) auf.

Die Todesursache war bei 57 Patienten (60,0%) unbekannt. 21 Patienten (22,1%) sind an den Folgen der Grunderkrankung verstorben und neun Patienten (9,5%) an Herz-Kreislauf-Versagen. Andere Gründe wie eine maligne Grunderkrankung, Unfälle oder schwere Infektionen waren bei acht Patienten (8,4%) todesursächlich.

#### 4.4.2. *Mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben*

Unterschiedliche Faktoren wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht. Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse zeigen nachfolgende Tabellen. Es wurden die mittlere Überlebenszeit und das Konfidenzintervall, sowie die mediane Überlebenszeit und die 1, 3, 5, 7 und 10 Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten angegeben. Faktoren, welche im Log-Rank-Test einen hochsignifikanten Einfluss ( $p < 0,005$ ) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten, wurden zusätzlich in Abbildung 8 (a-e) graphisch dargestellt.

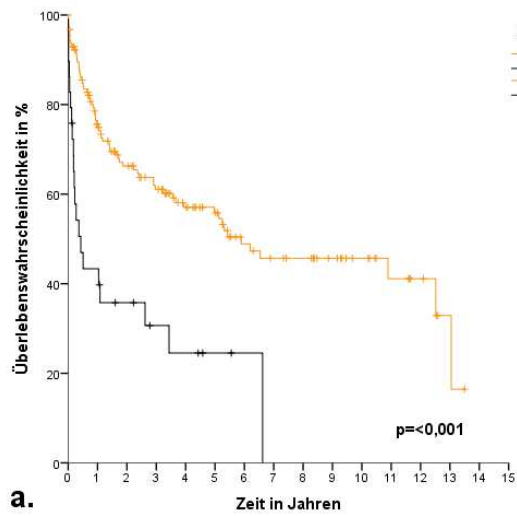
Eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten u.a. Patienten mit einem MELD Score  $< 18$  Punkten, Leukozytenzahlen  $< 10$  Tsd./ $\mu$ l und einem Bilirubin  $< 3$  mg/dl. Keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten u.a. das Alter, die TIPS-Indikation sowie die initialen Albumin- und Kreatininwerte. Tabelle 15 und 16 verdeutlichen die Ergebnisse.

**Tabelle 15: Faktoren mit Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit**

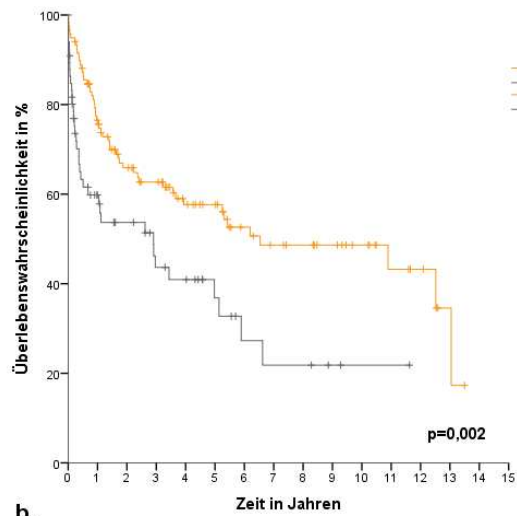
Parameter	Gruppen	n (zensiert)	Überleben in Monaten (Median)	Geschätztes Jahresüberleben in %					p-Wert
				1	3	5	7	10	
<b>Komorbiditäten</b>	≥3 Komorbiditäten	25 (7)	43,27 KI 22,42-64,11 (12,22)	48	37	31	17	0	<b>0,011</b>
	<3 Komorbiditäten	110 (65)	87,03 KI 71,42-102,64 (70,72)	66	58	49	49	49	
<b>MELD Score</b>	≥18 Punkte	29 (8)	25,80 KI 12,96-38,65 (5,16)	44	31	24	0	0	<b>&lt;0,001</b>
	<18 Punkte	156 (87)	84,60 KI 72,09-97,11 (70,72)	76	62	58	46	46	
<b>Child-Pugh Score</b>	≥9 Punkte	49 (21)	58,38 KI 37,16-79,66 (16,96)	45	40	35	35	35	<b>0,042</b>
	<9 Punkte	127 (67)	74,03 KI 61,06-86,99 (63,03)	65	54	45	38	32	
<b>Mayo Risk Score</b>	≥1,7 Punkte	67 (30)	49,94 KI 33,63-66,26 (34,90)	53	41	28	23	23	<b>0,002</b>
	<1,7 Punkte	118 (65)	87,65 KI 73,67-101,63 (78,44)	66	58	53	48	30	
<b>Bilirubin</b>	≥3 mg/dl	44 (19)	46,48 KI 30,82-62,14 (38,78)	54	43	32	24	0	<b>0,031</b>
	<3 mg/dl	142 (77)	83,23 KI 70,16-96,30 (65,10)	64	55	49	46	42	
<b>INR</b>	≥1,2	62 (35)	68,43 KI 53,86-83,00 (42,85)	58	47	38	35	35	<b>0,040</b>
	<1,2	124 (61)	92,74 KI 74,09-111,38 (130,69)	69	63	58	52	45	
<b>Leukozyten</b>	≥10 Tsd./γl	38 (13)	51,57 KI 29,36-73,78 (11,63)	55	33	30	30	30	<b>0,004</b>
	<10 Tsd./γl	135 (75)	78,41 KI 63,99-92,83 (63,79)	78	60	55	40	40	
<b>Natrium</b>	<125 mmol/l	14 (4)	14,96 KI 63,73-89,35 (61,65)	46	12	0	0	0	<b>0,002</b>
	≥125 mmol/l	155 (81)	76,54 KI 6,83-23,08 (3,55)	75	57	50	40	40	
<b>HE 48h post TIPS</b>	Ja	40 (15)	58,89 KI 34,91-82,87 (9,70)	46	35	35	35	35	<b>0,004</b>
	Nein	145(80)	82,07 KI 69,01-95,13 (65,10)	80	62	48	42	42	

**Tabelle 16: Faktoren ohne Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit**

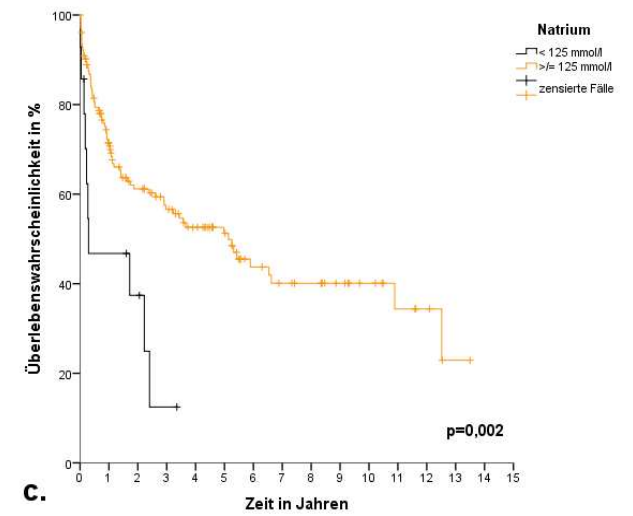
Parameter	Gruppen	n (zensiert)	Überleben in Monaten (Median)	Geschätztes Jahresüberleben in %					p-Wert
				1	3	5	7	10	
<b>Alter</b>	<60 Jahre	198 (57)	80,64 KI 65,72-95,56 (65,10)	65	56	47	42	36	0,297
	≥60 Jahre	80 (40)	74,66 KI 56,80-92,52 (42,85)	57	48	45	32	41	
<b>Indikation</b>	Varizenblutung	87 (44)	84,33 KI 68,55-100,11 (65,10)	65	56	49	46	43	0,180
	Andere	98 (51)	54,49 KI 65,69-88,76 (63,03)	59	49	42	31	0	
<b>Ätiologie</b>	Ethyltoxisch	152 (78)	80,30 KI 67,75-88,76 (63,79)	61	52	48	44	40	0,339
	Andere	36 (19)	61,38 KI 38,97-83,78 (59,78)	63	54	34	27	27	
<b>BMI</b>	18-25 kg/m <sup>2</sup>	77 (45)	82,79 KI 65,55-100,03 (79,43)	63	59	51	47	39	0,300
	<18 oder ≥25 kg/m <sup>2</sup>	63 (34)	60,65 KI 45,14-76,17 (59,78)	61	53	45	34	34	
<b>Child Class</b>	A	20 (10)	90,31 KI 61,70-118,90 (65,10)	79	62	49	49	49	0,081
	B	107 (57)	66,63 KI 52,81-80,45 (61,66)	63	53	45	34	22	
	C	49 (21)	58,39 KI 37,16-79,60 (16,96)	45	40	35	35	35	
<b>Albumin</b>	≥2,8 g/dl	99 (54)	75,91 KI 60,94-90,88 (63,79)	65	54	47	39	39	0,246
	<2,8 g/dl	79 (36)	68,18 KI 50,39-85,97 (41,24)	55	47	38	38	29	
<b>ASAT</b>	<70UI/l	142 (70)	74,06 KI 60,93-87,18 (42,85)	59	48	43	39	35	0,633
	≥70UI/l	31 (17)	53,11 KI 30,69-75,53 (61,65)	61	61	27	27	27	
<b>Kreatinin</b>	<1,5 mg/dl	156 (84)	81,67 KI 69,11-94,22 (65,10)	64	55	48	45	41	0,096
	≥1,5 mg/dl	31 (13)	43,75 KI 27,10-60,41 (28,89)	52	44	35	21	0	
<b>Stentart</b>	Bare-Stent	113 (58)	76,53 KI 61,89-91,18 (63,03)	63	54	45	38	38	0,197
	PTFE-Stent	59 (28)	47,45 KI 34,82-60,09 (35,62)	54	43	37	37	0	
<b>PPG post TIPS</b>	≥12 mmHg	42 (24)	86,35 KI 61,79-110,90 (130,70)	64	56	51	51	51	0,206
	<12 mmHg	133 (64)	70,66 KI 57,09-84,23 (43,98)	58	49	41	35	35	



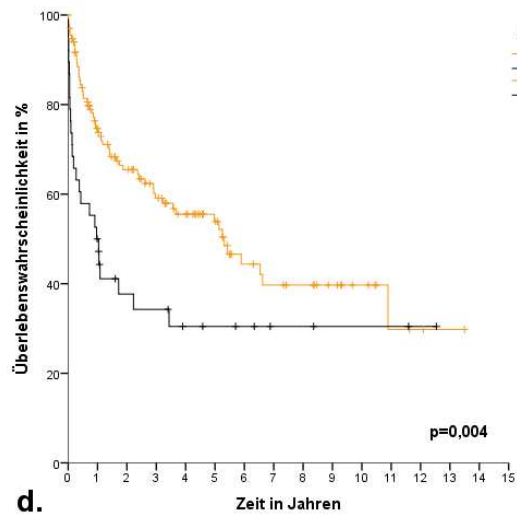
a.



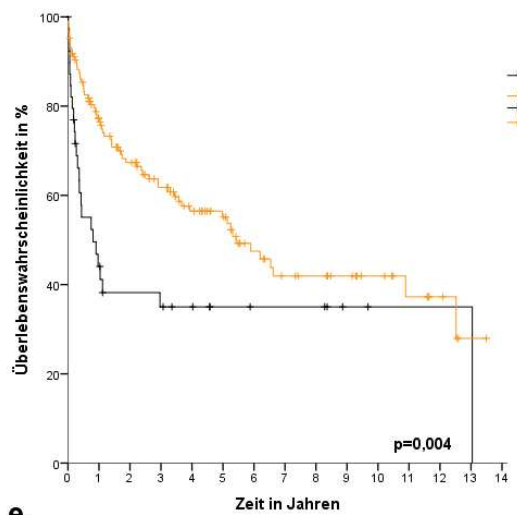
b.



c.



d.



e.

Abb. 8 (a-e): Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit verschiedener Parameter

#### 4.4.3. Frühsterblichkeit

Für 176 Patienten konnte der Verlauf innerhalb von 90 Tagen nach TIPS-Implantation sicher bestimmt werden. Als Frühsterblichkeit wurde ein Versterben innerhalb dieser Zeitspanne definiert. Dies traf für insgesamt 25 (14,5%) Patienten zu. 58,3% der Patienten waren zum Implantationszeitpunkt der Child Class C zuzurechnen. Die früh verstorbenen Patienten unterscheiden sich signifikant gegenüber dem Restkollektiv, das die ersten 90 Tage überlebte u.a. hinsichtlich initialem CPS, MELD Score und Leukozytenzahlen.

**Tabelle 17: Faktoren mit Einfluss auf die Frühsterblichkeit**

<b>n</b>	<b>Parameter</b>	<b>Frühsterblichkeit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
25	<b>Alter</b>	Ja	60,2±8,10	62,0	<b>0,022</b>
151		Nein	54,6±11,0	57,0	
23	<b>Child-Pugh Score</b>	Ja	9,70±1,46	10,00	<b>0,001</b>
141		Nein	8,48±1,78	8,00	
24	<b>MELD Score</b>	Ja	18,08±6,19	18,50	<b>&lt;0,001</b>
149		Nein	12,85±4,29	13,00	
23	<b>MELDNa Score</b>	Ja	27,57±29,51	23,00	<b>&lt;0,001</b>
134		Nein	15,85±6,32	16,00	
24	<b>Bilirubin</b>	Ja	4,5±6,2	2,5	<b>0,043</b>
149		Nein	2,4±2,4	1,5	
23	<b>Albumin</b>	Ja	2,7±0,5	2,6	<b>0,004</b>
143		Nein	3,1±0,6	3,0	
24	<b>Kreatinin</b>	Ja	1,6±1,2	1,2	<b>0,002</b>
151		Nein	1,1±1,0	0,9	
22	<b>Natrium</b>	Ja	132±6,0	134	0,128
135		Nein	135±5,1	135	
24	<b>INR</b>	Ja	1,5±0,4	1,5	<b>0,004</b>
150		Nein	1,3±0,2	1,4	
24	<b>Leukozyten</b>	Ja	10,5±4,5	10,0	<b>0,001</b>
137		Nein	7,3±3,6	6,8	
21	<b>Komorbiditäten</b>	Ja	1,7±1,0	2,0	0,284
106		Nein	1,4±1,1	1,0	

## 4.5. Interventionelle Radiologie und Shuntfunktion

### 4.5.1. Anlage, Stentarten und Drucksenkung

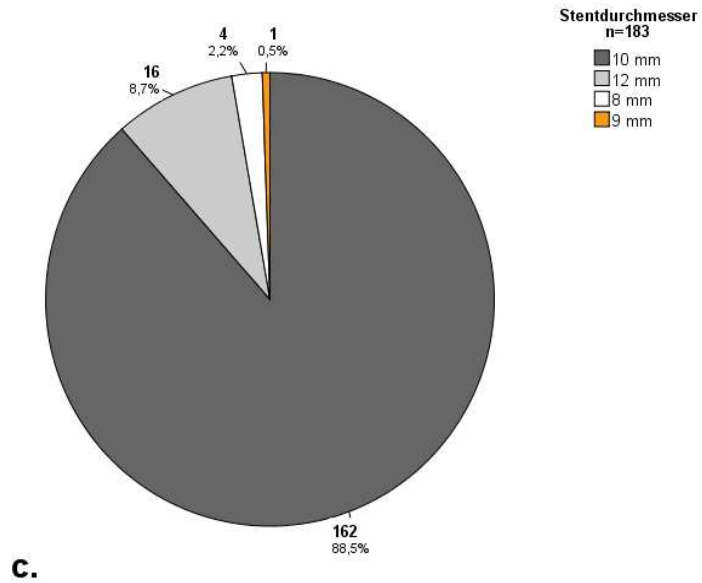
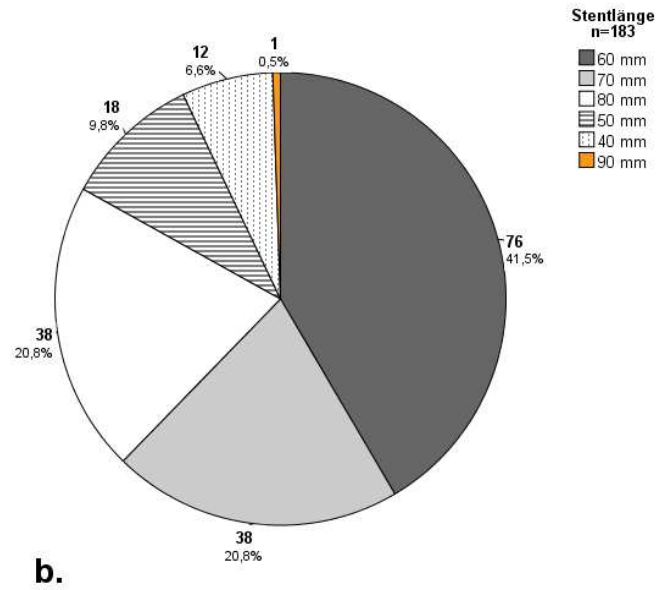
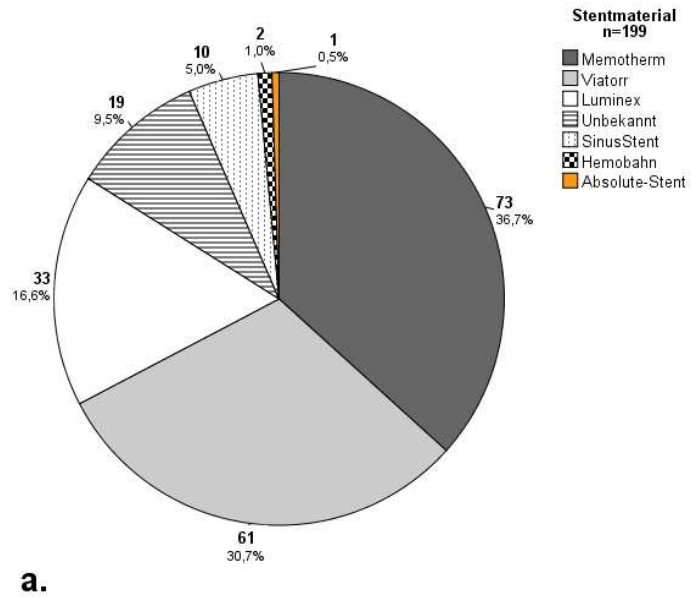
199 Patienten wurden elektiv mit einem TIPS versorgt. Bei 184 gelang die Implantation unmittelbar, bei 13 Patienten musste ein zweiter Versuch unternommen werden, bei zwei Patienten ein weiterer. Dies ergibt einen primären technischen Erfolg von 92,5%. Zum überwiegenden Teil wurden Bare-Stents (66,1%) verwendet, hauptsächlich 10 mm im

Durchmesser und zwischen 60 und 90 mm lang. Bei 39 Patienten wurde überlappend ein zweiter Stent implantiert (37 Bare-Stents/3 PTFE-Stents). Bei 19 Patienten konnte rückwirkend die Stentart nicht mehr festgestellt werden. Abbildung 9 (a-c) verdeutlicht die Charakteristika des erstimplantierten Stent.

Der PPG lag vor TIPS-Implantation bei  $20,55 \pm 4,54$  mmHg (Median 21,00 mmHg) und konnte durch die TIPS-Implantation auf  $9,84 \pm 3,98$  mmHg (Median 14,00 mmHg) gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Die durchschnittliche absolute Drucksenkung lag bei  $10,80 \pm 4,57$  mmHg (Median 10,00 mmHg). Der Druck in der Pfortader wurde vor der TIPS-Implantation bei  $26,44 \pm 6,12$  mmHg (Median 26,00 mmHg) und nach der Implantation bei  $18,96 \pm 5,07$  mmHg (Median 19,00 mmHg) gemessen. Die Verwendung eines PTFE-Stent konnte, im Vergleich zu einem Bare-Stent, die oben genannten Parameter nicht signifikant besser senken. Tabelle 18 verdeutlicht die Ergebnisse.

**Tabelle 18: Einfluss der Stentart auf das PPG Verhalten**

<b>n</b>	<b>Parameter</b>	<b>Stentart</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
116	<b>PPG Post TIPS</b>	Bare	$10,16 \pm 4,28$	10,00	0,169
61		PTFE	$9,30 \pm 3,39$	10,00	
114	<b>Absolute Senkung des PPG</b>	Bare	$10,15 \pm 4,19$	10,00	0,255
61		PTFE	$11,86 \pm 4,97$	11,00	
114	<b>Pfortaderdruck Post TIPS</b>	Bare	$19,22 \pm 5,46$	19,00	0,056
58		PTFE	$18,50 \pm 4,32$	19,00	

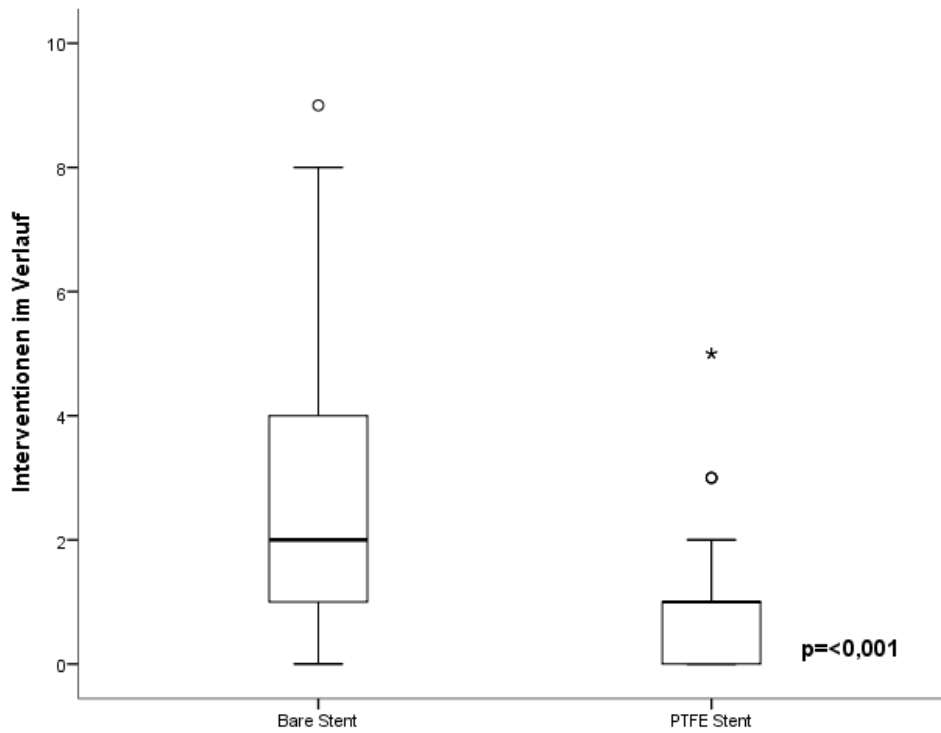


**Abb. 9 (a-c): Stentcharakteristika**

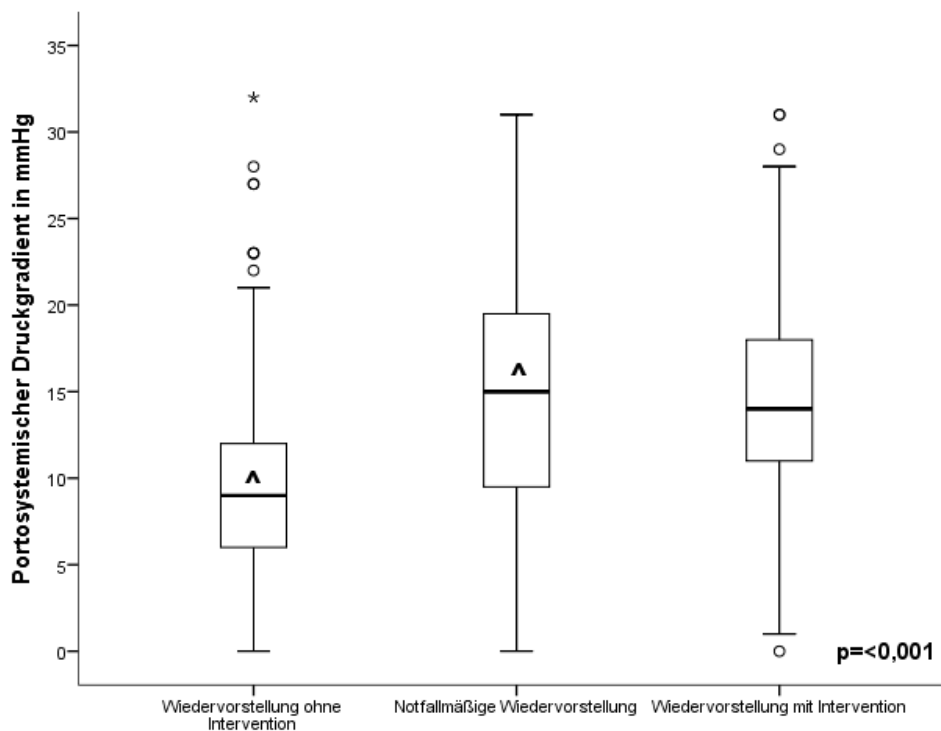


#### 4.5.2. Interventionscharakteristika

Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu 314 radiologischen Interventionen bei 876 durchgeführten Angiographien. Im ersten Jahr nach TIPS-Implantation erfolgten 32,0% aller Interventionen und 47 von 67 (70,1%) Wiedervorstellungen aufgrund von schweren Komplikationen. Pro Patient kam es zu  $4,50 \pm 5,88$  Angiographien (Median 2,00 Angiographien) und  $2,26 \pm 2,53$  Interventionen (Median 1,00 Intervention) wobei bei Patienten mit PTFE-Stents mit  $1,00 \pm 1,36$  Interventionen (Median 1,00 Intervention) signifikant seltener ( $p < 0,001$ ) interveniert werden musste als bei Patienten mit Bare-Stents mit  $2,62 \pm 2,52$  Interventionen (Median 2,00 Interventionen) pro Patient. Der größte Teil, d.h. 271 Interventionen (86,3%) waren elektiver Art, 41 Interventionen mussten wegen schwerer Komplikationen i.S. von Blutungen ( $n=10$ ), massiver aszitischer Dekompensation ( $n=20$ ) oder dem Auftreten einer schweren HE ( $n=9$ ) notfallmäßig erfolgen. Bei zwei Patienten war der Grund für die notfallmäßige Wiedervorstellung rückwirkend nicht festzustellen. Der PPG vor Intervention konnte bei 35 der notfallmäßigen Wiedervorstellungen ermittelt werden und lag bei  $15,40 \pm 7,09$  mmHg (Median 15,00 mmHg) signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als bei den Wiedervorstellungen ohne Interventionsbedarf mit einem mittleren PPG von  $9,24 \pm 5,12$  mmHg (Median 9,00 mmHg). Bei Interventionen, welche routinemäßig aufgrund eines über den Grenzwert erhöhten PPG stattgefunden hatten, lag der PPG bei  $14,39 \pm 5,71$  mmHg (Median 14,00 mmHg). Zusätzlich kam es im Beobachtungsverlauf in 26 Fällen zu einer Wiedervorstellung aufgrund schwerer Komplikationen wie aszitischer Dekompensation ( $n=17$ ), HE ( $n=6$ ) oder gastrointestinaler Blutung ( $n=3$ ). Bei einem PPG von  $11,88 \pm 6,24$  mmHg (Median 12,00 mmHg) wurde hier in 24 von 26 Fällen auf eine Intervention verzichtet. Abbildung 10 und 11 verdeutlichen die Ergebnisse.



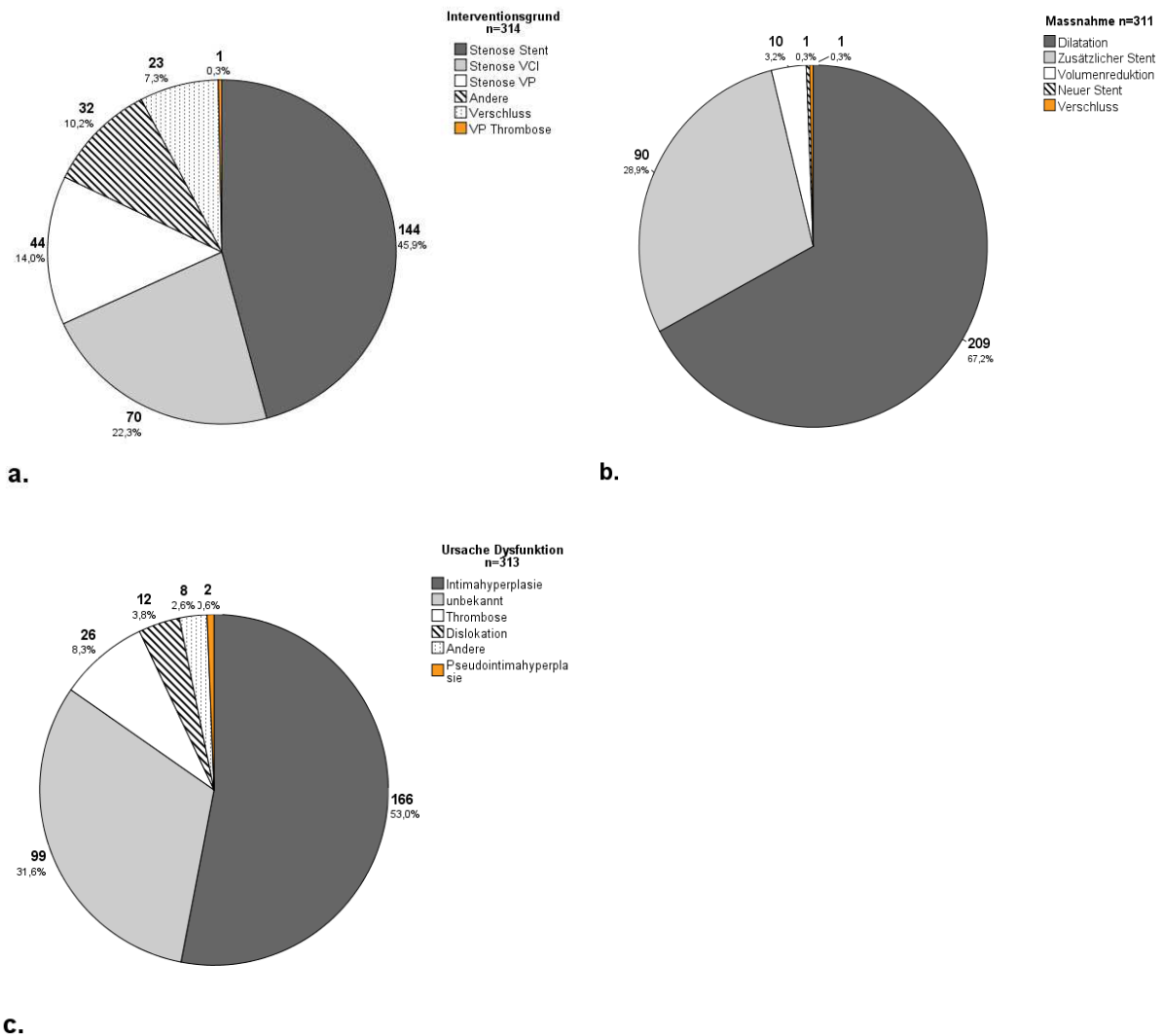
**Abb. 10: Interventionshäufigkeit nach Stentart**



**Abb. 11: PPG nach Wiedervorstellungsgrund**

Bezogen auf alle stattgefundenen, angiographischen Interventionen konnte beobachtet werden, dass überdurchschnittlich häufig eine Instentstenose oder eine lebervenenseitige Stenose, aufgrund einer Intimahyperplasie, ursächlich für eine Shunt Dysfunktion mit erhöhtem PPG war. Die reine Dilatation des Stenttraktes wurde am häufigsten zur Behandlung einer Dysfunktion eingesetzt. Thrombosen des Shunts zeigten eine Assoziation zu kompletten Stentverschlüssen. Verschlüsse wurden vorzugsweise mittels Implantation eines zusätzlichen Stents behandelt.

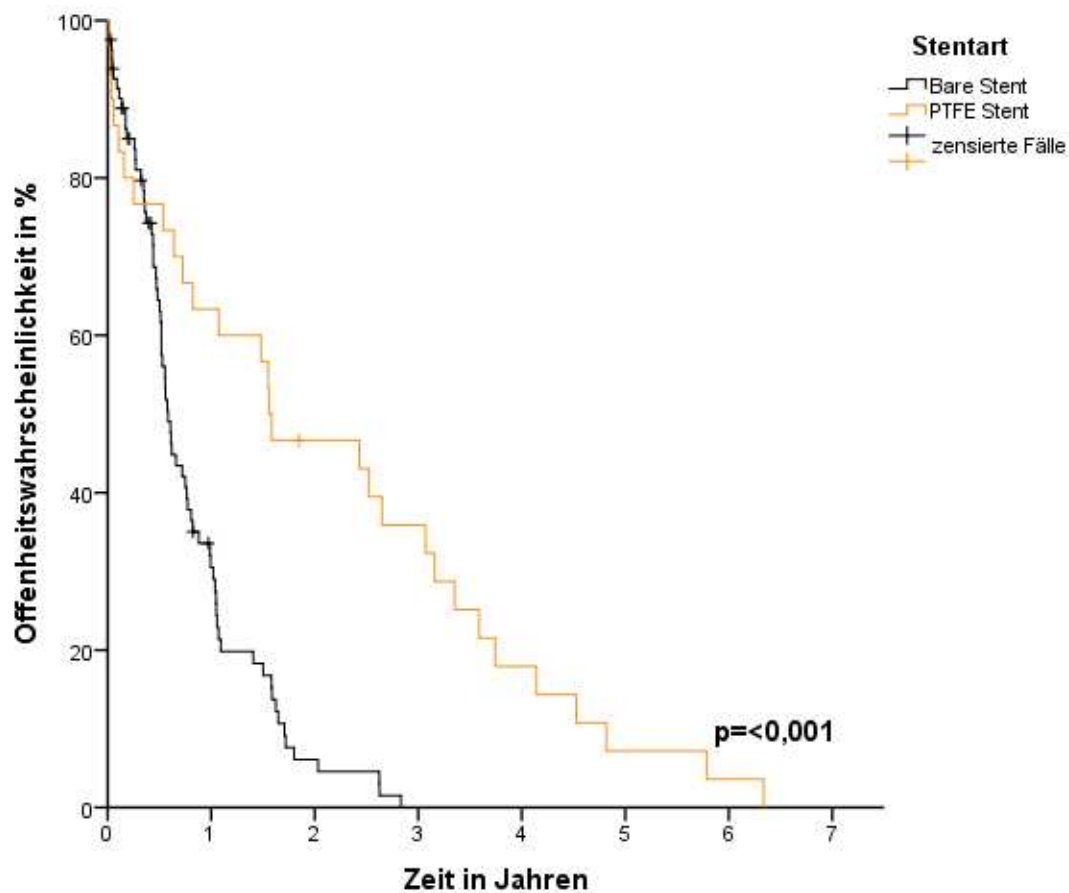
Insgesamt wurden 91 neue oder zusätzliche Stents implantiert. Davon 70 Bare-Stents, 13 PTFE-Stents und 8 Reduktionsstents. In 11 Fällen wurde zu einem primären Bare-Stent ein zweiter PTFE-Stent, in sechs Fällen zu einem primären PTFE-Stent ein zweiter Bare-Stent eingesetzt. Die Charakteristika der radiologischen Interventionen zeigen nachfolgende Abbildungen.



**Abb. 12 (a-c): Interventionscharakteristika**

#### 4.5.3. *Shuntfunktion und Offenheitsraten*

Die Dauer bis zur ersten Intervention konnte für 107 Patienten erfasst werden und lag bei  $11,62 \pm 15,00$  Monaten (Median 6,34 Monate). 74 Patienten hatten einen Bare-Stent und 19 Patienten einen PTFE-Stent implantiert bekommen. Bei 14 Patienten war die Stentart unbekannt. Bei insgesamt 15 Patienten (14,0%) musste bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Implantation interveniert werden. In 73,3% der Fälle bei Patienten mit einem erstimplantierten Bare-Stent. Die Zeit bis zur ersten Intervention bei Patienten mit einem Bare-Stent zeigte sich mit  $8,18 \pm 7,43$  Monaten (Median 6,12 Monate) signifikant ( $p < 0,001$ ) kürzer als für Patienten mit einem PTFE-Stent mit  $20,78 \pm 25,01$  Monaten (Median 7,69 Monate). Bei Patienten, welche mindestens einen Nachsorgetermin wahrgenommen hatten und mindestens ein Jahr nachuntersucht werden konnten (Follow-Up  $59,92 \pm 39,59$  Monate), wurde die Stentoffenheitsrate erfasst. Bei 16 von 91 Patienten (17,6%) war der Shunt primär offen geblieben, bei 66 Patienten (72,5%) war die Offenheit assistiert möglich und 9 Patienten (9,9%) zeigten im Beobachtungszeitraum mindestens einen Verschluss des Stenttrakts (sekundäre Offenheit). Die Stentart hatte einen signifikanten Einfluss auf die Shuntoffenheit. Der Shunttrakt von Patienten mit einem PTFE-Stent war im Beobachtungszeitraum signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger primär offen, als jener von Patienten mit Bare-Stent. Bei Patienten mit Bare-Stent lag die primäre Offenheitsrate bei 5,8%, respektive 45,8% in der Gruppe der PTFE-Stents. Die Ein-Jahres-Offenheitsraten lagen bei Patienten mit Bare-Stent lagen bei 39,1%, respektive 79,8% bei Patienten mit PTFE-Stents. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in dem Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mittels der Kaplan-Meier-Methode wider. Es wurde die Offenheitswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Stentart berechnet. Hier zeigte sich im Log-Rank-Test eine signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Stentoffenheitswahrscheinlichkeit bei Patienten mit PTFE-Stent. Abbildung 13 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm.



Offenheitswahrscheinlichkeit in Jahren	½	1	2	3	5
Bare-Stent	73%	32%	6%	0%	0%
PFTE-Stent	80%	64%	48%	36%	8%

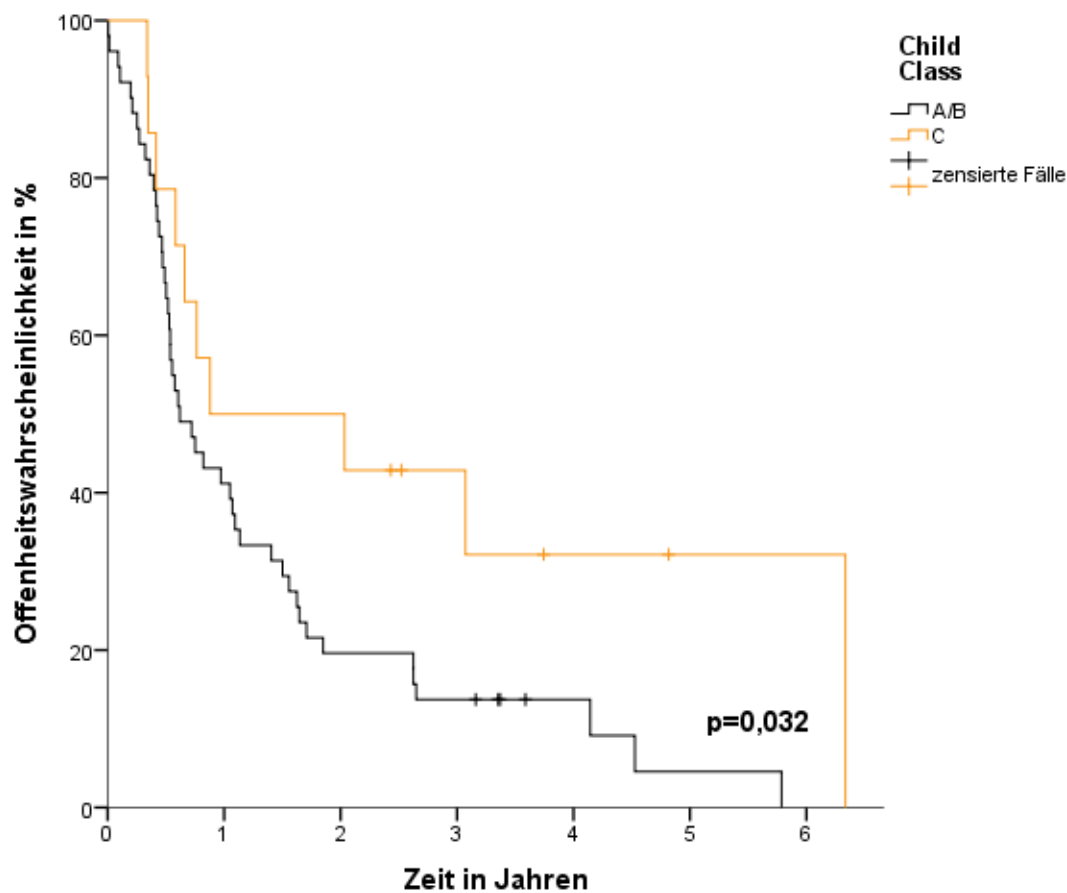
**Abb. 13: Stentoffenheitswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Stentart**

Zur Identifikation von weiteren Faktoren mit Einfluss auf die Stentoffenheit wurden leberspezifische Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die Shuntoffenheit untersucht. Es zeigte sich bei Patienten mit einer primären Shuntoffenheit signifikant höhere Werte des INR und der ASAT, bei zugleich höheren Bilirubin und CPS Werten. Die Ergebnisse können Tabelle 19 entnommen werden.

**Tabelle 19: Faktoren mit Einfluss auf die primäre Stentoffenheit**

<b>n</b>	<b>Parameter</b>	<b>Primäre Stentoffenheit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
16	<b>MELD Score</b>	Ja	13,63±3,69	14,00	0,053
73		Nein	11,78±4,00	11,00	
16	<b>Child-Pugh Score</b>	Ja	9,44±1,79	9,00	<b>0,019</b>
65		Nein	8,20±1,88	8,00	
15	<b>ALAT</b>	Ja	36±20	34	0,083
64		Nein	29±21	24	
15	<b>ASAT</b>	Ja	55±25	55	<b>0,035</b>
64		Nein	46±44	35	
16	<b>Bilirubin</b>	Ja	2,7±1,7	2,4	<b>0,043</b>
74		Nein	1,9±1,7	1,5	
16	<b>Albumin</b>	Ja	2,9±0,5	3,1	0,648
67		Nein	3,2±0,7	3,0	
16	<b>Kreatinin</b>	Ja	0,9±0,3	0,8	0,938
75		Nein	1,0±0,5	0,7	
16	<b>INR</b>	Ja	1,4±0,5	1,4	<b>0,009</b>
74		Nein	1,0±0,2	1,2	
15	<b>Thrombozyten</b>	Ja	141±71	118	0,269
64		Nein	166±84	144	

Zusammenfassend zeichneten sich Patienten mit einer primären Stentoffenheit durch eine initial schlechtere Leberfunktion aus. Patienten im Child-C-Stadium konnten signifikant ( $p=0,030$ ) häufiger eine primäre Offenheit erreichen als Patienten im Child-A- oder Child-B-Stadium. Diese Beobachtung konnte durch die Time-to-Event-Analyse mittels der Kaplan-Meier-Methode bestätigt werden. Hinsichtlich der Stentoffenheitswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child Class zeigte sich im Log-Rank-Test eine signifikant ( $p=0,032$ ) höhere Stentoffenheitswahrscheinlichkeit bei Patienten der Child-C-Stadium im Vergleich zu Patienten im Child-A- oder Child-B-Stadium. Abbildung 14 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm.



Offenheitswahrscheinlichkeit in Jahren	½	1	3	5
Child Class A/B	80%	42%	14%	5%
Child Class C	86%	50%	45%	32%

**Abb. 14: Stentoffenheitswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child Class**

Während die Intimahyperplasie eine der Hauptursachen für späte Shuntstenosen darstellt, gilt die intraluminale Thrombose für frühe Dysfunktionen, innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Implantation, als hauptursächlich. Bezogen auf das Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Einfluss der initialen Thrombozytenzahl auf die Shuntfunktion nachgewiesen werden. Für Patienten mit frühen Stentstenosen zeigte sich jedoch ein signifikanter Einfluss. 11 von 15 Patienten (73,3%), bei welchen innerhalb des ersten Monats nach TIPS-Implantation erneut interveniert werden musste, hatten zum Interventionszeitpunkt nachweisbar eine Shunt Dysfunktion aufgrund von Thrombose oder Intimahyperplasie. Hinsichtlich der Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation unterschieden sich diese 11 Patienten signifikant ( $p=0,027$ ) gegenüber dem Restkollektiv, bei welchem später oder nicht interveniert werden musste. Tabelle 20 verdeutlicht das Ergebnis.

**Tabelle 20: Einfluss der Thrombozytenzahlen auf das Risiko einer frühen Stenstenose**

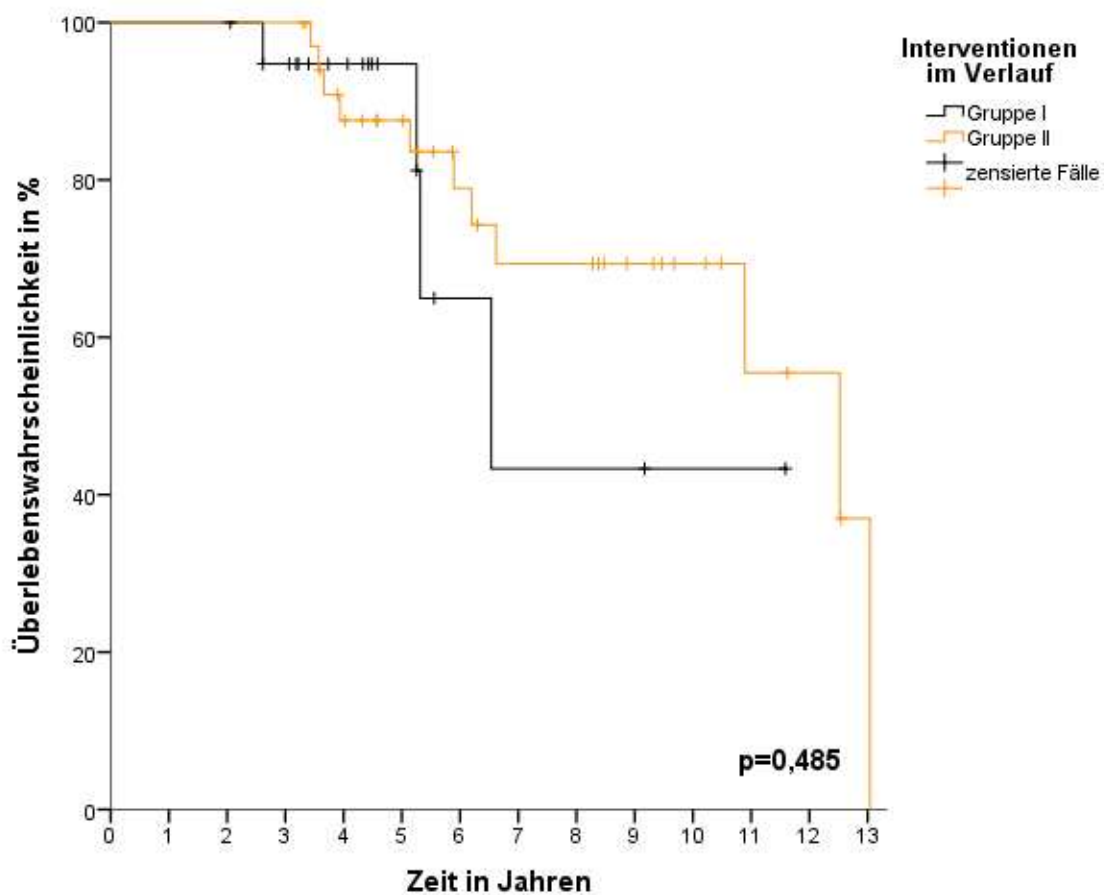
<b>n</b>		<b>Frühintervention</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>p-Wert</b>
11	<b>Thrombozyten in Tsd./<math>\mu</math>l</b>	Ja	220 $\pm$ 109	191	<b>0,027</b>
104		Nein	155 $\pm$ 82	130	

#### **4.6. Nachsorge**

##### *4.6.1. Interventionshäufigkeit und Überleben*

Die direkte Portographie gilt als Goldstandard zur Detektion von Shunt Dysfunktionen und wurde bei jeder stationären Wiederaufnahme durchgeführt. Bei einem PPG von  $> 12$  mmHg wurde zur Vermeidung von Komplikationen, i.S. der Ösophagusvarizenblutung oder aszitischer Dekompensation, auch bei klinisch unauffälligem Patient, eine Drucksenkung vorgenommen. Patienten, welche die ersten 24 Monate nach TIPS-Implantation überlebt hatten, wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe I wurde von jenen Patienten gebildet, bei welchen einmal pro Nachbeobachtungsjahr oder häufiger eine interventionelle Drucksenkung vorgenommen wurde. Gruppe II von Patienten, bei welchen nur alle drei Jahre oder in noch größeren Intervallen interveniert wurde. 55 Patienten konnten so klassifiziert werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten mittels der Kaplan-Meier-Methode. Die Überlebensdauer von Patienten mit häufigen Interventionen unterschied sich mit 97,76 Monaten (KI 68,47-127,05) bei einem Median von 78,44 Monaten nicht signifikant ( $p=0,485$ ) von der Überlebensdauer der Patienten, welche selten im Verlauf interveniert wurden mit 122,37 Monaten (KI 104,36-140,38) bei einem Median von 150,25 Monaten. Abbildung 15 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm.





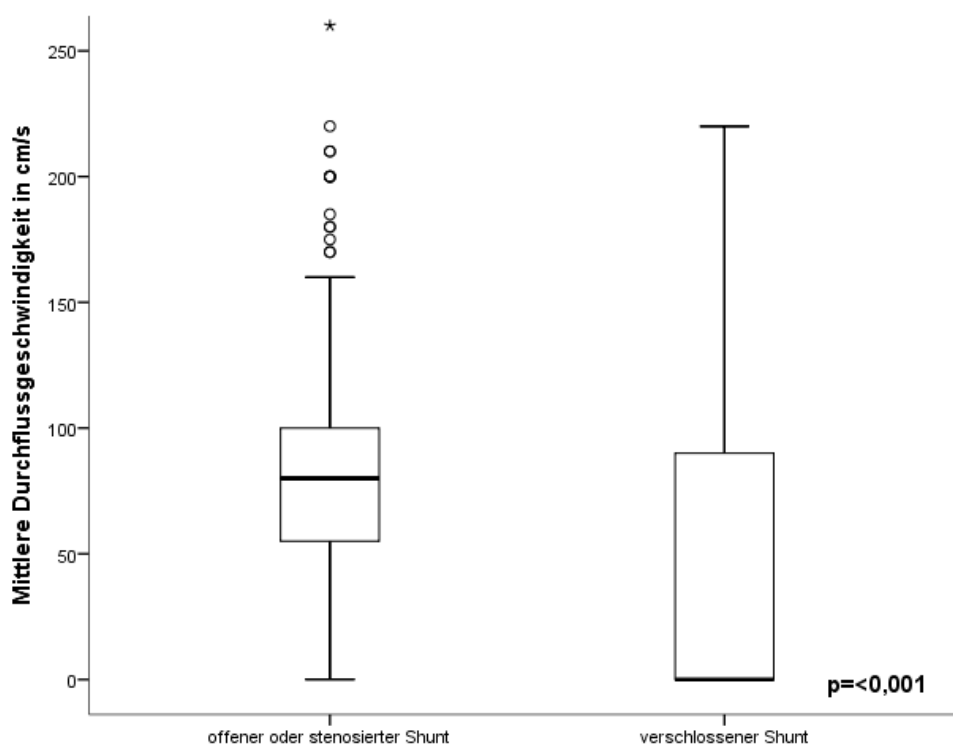
Überlebenswahrscheinlichkeit in Jahren	1	3	5	7	10
Gruppe I (regelmäßige Nachsorge)	100%	95%	95%	43%	43%
Gruppe II (unregelmäßige Nachsorge)	100%	100%	87%	70%	70%

**Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Interventionshäufigkeit**

#### 4.6.2. Wertigkeit der Sonographie bei der Detektion von Shunt dysfunktionen

Bei jeder stationären Wiederaufnahme im Beobachtungszeitraum wurde eine Abdomensonographie durchgeführt. Hierbei wurde, neben der Abklärung therapie relevanter Organveränderungen, zur Evaluation der Shuntfunktion der Stent dargestellt und die MDV, vorzugsweise in der Shuntmitte, ermittelt. Insgesamt konnten über den gesamten Beobachtungszeitraum 533 Werte erfasst werden. Zur Abschätzung der diagnostischen Wertigkeit der MDV, hinsichtlich der Detektion von Shunt dysfunktionen, wurde die MDV bei Untersuchungen ohne interventionsbedürftigen Shunt der MDV bei Shunt dysfunktion i.S. von Stenosen oder Verschlüssen gegenübergestellt. Die MDV bei unauffälligem Shunt (n=359) lag bei  $82,88 \pm 36,38$  cm/s (Median 80,00 cm/s), bei angiographisch gesicherter Dysfunktion und

nachfolgender Intervention (n=183) bei  $77,44 \pm 45,93$  cm/s (Median 75 cm/s). Somit konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,196$ ) festgestellt werden. Bei angiographisch gesicherten Shuntverschlüssen (n=25) lag die MDV hingegen mit  $46,00 \pm 60,69$  cm/s (Median 0,00 cm/s) signifikant ( $p<0,001$ ) niedriger als bei nicht interventionsbedürftigen oder nur stenosierten Shunts mit  $81,13 \pm 39,73$  cm/s (Median 80,00 cm/s). Auch MDV-Werte  $< 50$  cm/s zeigten eine signifikante Assoziation ( $p=0,007$ ) zu einem angiographisch interventionsbedürftigem Shunt. 49,0% der Patienten mit Shunt Dysfunktion hatten MDV-Werte von  $< 50$  cm/s, wohingegen dies bei den Patienten mit unauffälligem Shunt nur in 21,0% der Fälle gemessen wurde. Abbildung 16 verdeutlicht dieses Ergebnis.

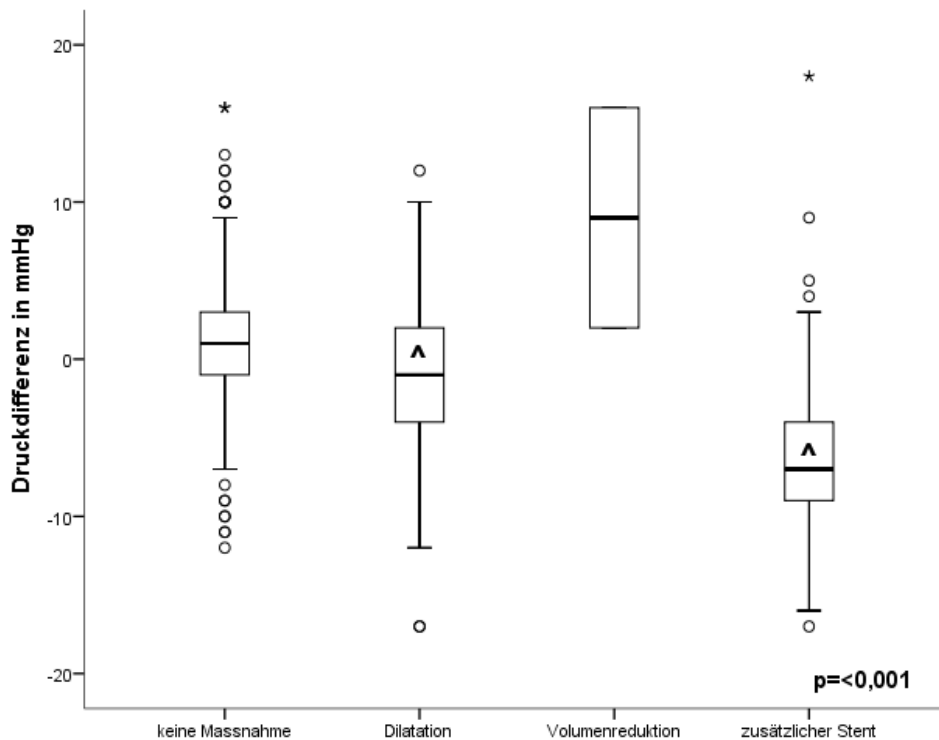


**Abb. 16: MDV in Abhängigkeit von der Shuntfunktion**

#### 4.6.3. Verhalten des PPG im Beobachtungszeitraum

Hinsichtlich des Verhaltens des PPG im Beobachtungszeitraum konnten wir die Druckdifferenzen zwischen zwei Nachsorgeterminen X und Y berechnen. Diese lagen bei  $-0,18 \pm 4,91$  mmHg (Median 0,00 mmHg). Dies entspricht einem geringfügig niedrigeren PPG im Vergleich zur Voruntersuchung. Es konnte gezeigt werden, dass in Anhängigkeit von einer durchgeführten Intervention die Druckdifferenz am Termin nach einer vorangegangenen Intervention mit  $-2,29 \pm 5,94$  mmHg (Median -2,00 mmHg) signifikant ( $p<0,001$ ) niedriger lag als an einem Termin ohne vorausgegangene Intervention mit einer Druckdifferenz von 0,92

$\pm 3,79$  mmHg (Median 1,00 mmHg). Somit steigt, trotz angiographischer Intervention i.S. von Dilatation bei Shuntstenosen, der Druckgradient überdurchschnittlich häufig bis zur nächsten Kontrolle wieder in Richtung des Ausgangswertes an. Bezogen auf die Maßnahmen zur Wiederherstellung eines patenten Shunts war die Implantation eines zusätzlichen Stents, mit einer Druckdifferenz von  $-5,99 \pm 6,00$  mmHg (Median  $-7,00$  mmHg), signifikant besser ( $p < 0,001$ ) in der Lage den PPG am nachfolgenden Termin niedrig zu halten als die reine Shunt Dilatation, mit einer Druckdifferenz von  $-1,08 \pm 4,50$  mmHg (Median  $-1,00$  mmHg). Abbildung 17 veranschaulicht dieses Ergebnis.



**Abb. 17: Druckdifferenz in Abhängigkeit von der Interventionsart**

## **5. Diskussion**

### **5.1. Epidemiologie**

Die hier vorliegende Studie umfasst 199 Patienten, die erfolgreich mit einem TIPS versorgt werden konnten. Vergleichbare Studien betrachten zwischen 56-658 Patienten [14, 66, 68-73]. Das Alter der Patienten bei TIPS-Implantation betrug  $55,7 \pm 11,0$  Jahre. Es wurden mit 66,0% zu 34,0% mehr Männer als Frauen behandelt. Dies entspricht der Geschlechterverteilung der Leberzirrhose von 2:1. Die Hauptindikation war mit über 90% zu etwa gleichen Teilen die Sekundärprophylaxe der Varizenblutung und der therapierefraktäre Aszites. Dies entspricht den beiden häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension. In dem vorliegenden Kollektiv war die ethyltoxische Leberzirrhose mit 81,4% im Vergleich zu anderen Studien mit Angaben zwischen 33%-72% überdurchschnittlich häufig vertreten [74, 75]. Hierbei könnte das Alkoholentwöhnungsprogramm der Charité Berlin, bei der Zuweisung therapiegeeigneter Patienten eine entscheidende Rolle spielen. Der zweitgrößte Anteil wurde von Patienten mit posthepatitischen Zirrhosen gebildet (10,6%). In den vergleichbaren Studien lag dieser Anteil zwischen 8% und 54% (12% und 13% bei vergleichbaren deutschen Studien) [66, 71]. Dieses Ergebnis ist mit der niedrigen Inzidenz von Hepatitisinfektionen in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen und internationalen Staaten zu erklären [76]. Der überwiegende Teil der Patienten (61,5%) befand sich zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation im Child-B-Stadium, 11,0% der Patienten konnten der Child Class A zugerechnet werden und 27,5% der Child Class C. Dies entspricht ungefähr den Patientenkollektiven der bereits genannten Studien. Das mittlere Follow-Up der Patienten von  $41,46 \pm 41,46$  Monaten liegt hier jedoch deutlich höher als bei den Vergleichsstudien mit 10,9-33,4 Monaten.

### **5.2. TIPS-Implantation**

Alle 199 Patienten konnten erfolgreich mit einem TIPS versorgt werden. Dies entspricht einem technischen Erfolg von 100%, bei einem primär technischen Erfolg von 92,5%. Bei 13 Patienten musste ein zweiter Versuch, bei zwei Patienten ein dritter Versuch unternommen werden. Die sehr hohe Erfolgsrate kann auf die umfangreiche präinterventionelle Diagnostik zum Ausschluss von Pfortaderthrombose und Lebergefäßanomalien zurückzuführen sein. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Datenlage der Implantationsjahre 1995-2000 eingeschränkt ist und hier aufgrund einer flacheren Lernkurve und der Neuheit des Verfahrens von einer geringeren Erfolgsrate ausgegangen werden muss. Diese Annahme stützt sich auch auf die Erkenntnisse von ter Borg et al. Dort wird über eine Erfolgsrate von 92% mit einer signifikanten Häufung der erfolglosen Anlagen im ersten Jahr nach Einführung der TIPS-Technik berichtet [73].

Als hämodynamischer Erfolg wurde in Anlehnung an die Literatur eine Drucksenkung im portalvenösen System auf Werte < 12 mmHg gewertet. Dies konnte bei 140 von 184 Patienten erreicht werden und entspricht einem Erfolg von 76,1%. Dies deckt sich mit den Erfolgsraten anderer Autoren [66, 70, 72]. Es wurden 119 Bare-Stents und 61 PTFE-Stents eingesetzt, was der Verteilung der Studie von Sommer et. al. entspricht. Die Autorengruppe konnte in einer Vergleichsstudie 245 Patienten (66% Bare-Stent/33% PTFE-Stent) angiographisch und klinisch bis zu 24 Monate nachuntersuchen. Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Bare-Stents zu den Patienten mit PTFE-Stents bezüglich initialer Drucksenkung oder hämodynamischen Erfolgsraten konnten von der Autorengruppe nicht beobachtet werden. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen.

### 5.3. Überleben

#### 5.3.1. Gesamtüberleben

95 Patienten sind im Verlauf nach TIPS-Implantation verstorben. Dies ergibt eine Gesamtmortalität von 55%. Die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs nach TIPS-Implantation wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und lag bei 77,45 Monaten (KI 65,99-88,90) bei einem Median von 63,03 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit 1,2,3,5 und 7 Jahre zu überleben belief sich auf 71%, 62%, 57%, 52% und 41%. Einen Überblick über die Mortalitätsraten anderer Vergleichsstudien gibt nachfolgende Tabelle.

**Tabelle 21: Mortalitätsraten vergleichbarer Studien**

n	Studie	Follow-Up	Mortalität	Überlebenswahrscheinlichkeit in % und Jahren				Frühsterblichkeit
				1	2	3	5	
199	Aktuelle Studie	41 Monate	55%	71	62	57	52	14,5% innerhalb von 3 Monaten
82	[73]	29 Monate	60%	61	51	49	42	Ø
474	[70]	33 Monate	60%	55	46	Ø	27	27% innerhalb von 6 Wochen
90	[51]	26 Monate	38%	60	51	Ø	Ø	16% innerhalb von 1 Monat
73	[14]	17 Monate	23%	66	Ø	Ø	Ø	27% innerhalb 6 Wochen
128	[72]	Ø	Ø	69	65	Ø	Ø	20% innerhalb von 1 Monat
211	[77]	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	16% innerhalb von 1 Monat, 25% innerhalb von 3 Monaten

### 5.3.2. Frühsterblichkeit

25 Patienten (14,5%) sind innerhalb der ersten 90 Tage nach TIPS-Implantation verstorben. Frühsterblichkeit war in dem vorliegenden Kollektiv eng mit einer schlechten Leberfunktion und einem hohen Alter assoziiert. 58,3% der früh verstorbenen Patienten befanden sich zum Implantationszeitpunkt im Child-C-Stadium mit einem CPS von  $9,70 \pm 1,46$  Punkten. Für alle in die Prognosescores einfließenden Laborparameter (Bilirubin, Albumin, INR) konnte ein signifikanter Einfluss auf die Frühsterblichkeit nachgewiesen werden. Auch zeigten die früh verstorbenen Patienten signifikant höhere initiale Leukozytenzahlen und Serumkreatininwerte. Brensing et al. konnten zusätzlich ein niedriges Serumnatrium  $< 130$  mmol/l als Risikofaktor für Frühsterblichkeit identifizieren und den Einfluss hoher APACHE-II-Score-Werte auf die Frühsterblichkeit nach TIPS-Implantation nachweisen [78]. Der APACHE-II-Score sieht u.a. die Evaluation der initialen Leukozytenzahlen vor. Eine Leukozytose ist hier mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und konnte auch von einer anderen Autorengruppe als unabhängiger prognostischer Faktor auf die Frühsterblichkeit nachgewiesen werden [79]. Die Frühsterblichkeitsrate von 14,5% ist im Vergleich mit anderen Studien relativ niedrig. Betrachtet man die signifikant höheren CPS und MELD Score Werte in der Gruppe der Patienten ohne Follow-Up kann hier ggf. von einer höheren Anzahl früh verstorbener Patienten ausgegangen werden. Gleichzeitig zeichnete sich das Patientenkollektiv in den Studien von Tripathi et al. und Lodato et al. durch einen verhältnismäßig hohen initiale CPS und MELD Score im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie aus [14, 70].

### 5.3.3. Potentielle Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

Es wurden verschiedene peri- und postinterventionelle Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation untersucht.

#### 5.3.3.1. Child-Pugh und MELD Score

Patienten mit einer Child C Zirrhose zeigten im Vergleich zu Patienten im Stadium A oder B eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Gleiches galt für Patienten mit einem initialen MELD Score  $> 18$  Punkte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [61, 70, 72]. Die Empfehlung von Ferral et al. das Child-C-Stadium aufgrund des äußerst schlechten Outcomes als Kontraindikation für eine TIPS-Implantation zu sehen, wird durch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie unterstützt.

Hinsichtlich der leberspezifischen Subparameter konnte nur für ein Bilirubin  $> 3$  mg/dl und eine INR  $> 1,2$  ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen

werden. Auch Malinchoc et al. sehen nur das Bilirubin und die INR als valide messbaren Parameter. Ihrer Ansicht nach unterliegt das Albumin, ebenso wie die klinische Einschätzung der HE und des Aszites, großen Schwankungen [65]. In dem vorliegenden Kollektiv war der CPS nur knapp signifikant mit dem Überleben assoziiert, wohingegen mit dem MELD, MELDNa und Mayo Risk Score verlässlichere Aussagen über den Verlauf nach TIPS-Implantation gemacht werden konnten.

#### *5.3.3.2. Alter und Komorbiditäten*

Patienten, welche innerhalb der ersten 90 Tage nach TIPS-Implantation verstarben, waren signifikant älter. Es konnte jedoch für Patienten unter 60 Jahren, im Vergleich zu anderen Autoren [70, 71], keine höhere Überlebenschance festgestellt werden. Allerdings war es möglich für einen Großteil der Patienten therapierelevante Komorbiditäten zu erfassen. Patienten mit drei und mehr Komorbiditäten zeichneten sich, im Vergleich zu Patienten mit keiner Komorbidität oder weniger als drei Komorbiditäten, durch eine signifikant niedrigere Überlebenschance aus. Die Anzahl der Komorbiditäten hatte keinen Einfluss auf die Frühsterblichkeit nach TIPS-Implantation, jedoch zeigten die früh verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt präinterventionell signifikant höhere Leukozytenzahlen als das Restkollektiv. In einer Studie zur Evaluation eines Scores, zur Abschätzung der Frühsterblichkeit nach TIPS-Implantation, zeigten Patienten mit einem hohen APACHE-II-Score eine signifikant erhöhte Frühsterblichkeit. Die Berechnung des APACHE-II-Scores sieht, neben der Evaluation von Komorbiditäten, auch die Erfassung der Leukozytenzahl vor [78].

#### *5.3.3.3. Indikation*

In der hier vorliegenden Studie waren die Sekundärprophylaxe einer stattgehabten Varizenblutung und der therapieresistenten Aszites die beiden Hauptindikationen für die TIPS-Implantation. Patienten mit der Indikation der Sekundärprophylaxe der Varizenblutung zeigten höhere Überlebenschancen als Patienten, welche aufgrund des RA oder anderen Gründen eingeschlossen wurden. Die RA Gruppe wies einen signifikant höheren CPS und MELD Score im Vergleich zur VB Gruppe auf. Auch Heinzow et al., Tripathi et al. und Membreno et al. konnten eine schlechtere Prognose für Patienten mit RA nachweisen [70, 71, 80]. In der Studie von Heinzow et al. überlebten die Patienten mit VB im Schnitt länger als 60 Monate, wohingegen die Patienten mit RA nur 29 Monate überlebten. Auch hier zeigten Patienten mit der Indikation der VB einen niedrigeren initialen CPS und MELD Score als Patienten mit der Indikation des RA. Neben der Tatsache, dass das Vorhandensein von Aszites als Zeichen einer weiter fortgeschrittenen Grunderkrankung angesehen werden kann, setzt es den

Patienten zusätzlich einem hohen Risiko für schwere Komplikationen, wie der SBP oder Sepsis aus und könnte so zu dem insgesamt schlechteren Outcome bei Patienten mit RA beitragen.

#### *5.3.3.4. Ätiologie*

Hinsichtlich der Ätiologie der Leberzirrhose zeigte sich eine nicht signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer ethyltoxischen Leberzirrhose im Vergleich zu den Patienten mit Zirrhosen andere Ätiologien. In der Studie von Malinchoc et al. konnte eine bessere Prognose bei Patienten mit einer ethyltoxischen Leberzirrhose bestätigt werden [65]. Als möglicher Erklärungsansatz dient die Tatsache, dass bei der ethyltoxischen Zirrhose die schädigende Noxe durch Karenz eliminiert und die weitere Krankheitsprogression verzögert werden kann. Das Ergebnis muss also im Kontext der Abstinenzraten nach TIPS-Implantation interpretiert werden, welche in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden.

#### *5.3.3.5. Ernährungszustand*

Der negative Einfluss von Fehlernährung auf das Outcome bei Leberzirrhose ist unumstritten. Insbesondere die Mangelernährung, im Sinne von einer Protein-Mangelernährung (PME) stellt hier einen pathogenen Faktor dar [81]. Neuere Studien beleuchten zudem den Einfluss der Adipositas auf Leberfibrose und Kanzerogenese [82, 83]. In der vorliegenden Studie zeichneten sich Patienten mit Kachexie ( $\text{BMI} < 17 \text{ kg/m}^2$ ) oder Adipositas ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) im Vergleich zu Patienten mit einem normwertigen BMI durch eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit aus. Allerdings war dieser Unterscheid nicht signifikant. Die alleinige Erfassung des BMI, als objektives Maß des Ernährungszustandes, ist bei Leberzirrhose kritisch zu werten. Eine PME kann ohne nennenswerte Abweichung vom Norm-BMI vorliegen und wird nur mittels indirekter Kalorimetrie erfasst. Trotzdem lassen die vorliegenden Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen dem routinemäßig erfassten Parameter BMI und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation erkennen.

Hinsichtlich des Gewichtsverhaltens nach TIPS-Implantation konnte eine stetige und signifikante Gewichtszunahme innerhalb des ersten Jahres beobachtet werden. Der anabolen Effekt des TIPS auf den Ernährungszustand konnte auch von mehreren anderen Studien nachgewiesen werden [25, 26]. Ursächlich für diesen Effekt scheint zum einen die verbesserte intestinale Nährstoffaufnahme durch den reduzierten PPG und zum anderen die Erhöhung von Adipokinen [27]. Außerdem zeichnen sich Patienten mit aszitischer Dekompensation aufgrund des hohen abdominellen Drucks durch einen geminderten Appetit und aufgrund der vermehrten Atemarbeit durch einen erhöhten Kalorienverbrauch aus.



#### 5.3.3.6. Weitere Parameter

Sowohl für das Serumnatrium als auch für das Serumkreatinin konnte ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Serumnatriumwerten  $< 125$  mmol/l war die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant niedriger. In zwei weiteren Studien konnte sowohl ein Serumnatrium  $< 135$  mmol/l, als auch  $< 125$  mmol/l als Prädiktor für Sterblichkeit bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose identifiziert werden [84, 85]. Es ist anzunehmen, dass eine Hyponatriämie mit anderen zirrroseassoziierten, hämodynamischen Alterationen wie erhöhten Renin- und Noradrenalin Plasmaspiegeln und systemischer Hypotension einhergeht. Brensing et. al. konnten in einer prospektiven Studie zur Evaluation eines Frühsterblichkeitsscores ein niedriges Serumnatrium als negativen prognostischen Faktor identifizieren [78]. Im Vergleich dazu zeigten sich in der hier vorliegenden Studie keine signifikant niedrigeren Serumnatriumwerte bei früh verstorbenen Patienten. Die früh verstorbenen Patienten zeichneten sich jedoch durch signifikant höhere MELDNa Score Werte und höhere Serumkreatininwerte aus. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Russo et al und Gaba et al.. Hier hatten sowohl ein Serumkreatinin  $> 1,7$  mg/dl als auch ein MELDNa Score  $> 20$  Punkte einen signifikanten Einfluss auf die Frühsterblichkeit innerhalb der ersten 90 Tage nach TIPS-Implantation [86].

### 5.4. Verlaufsbeobachtung

#### 5.4.1. Erkrankungsspezifische Parameter im Verlauf

Im Langzeitverlauf zeigten alle erhobene Parameter und Scores eine deutliche Verbesserung. Es kam zur Abnahme der Punktwerte für den CPS und MELD Score sowie zu einer Abnahme von Bilirubin, Kreatinin und INR. Auch für ASAT und ALAT konnte eine kontinuierliche Abnahme und ein Angleichen an die Normwerte beobachtet werden. Von den 50 Patienten, die initial dem Child-C-Stadium zugeordnet worden waren, konnten 14 Patienten  $24,41 \pm 8,67$  Monate nachuntersucht werden. Bei allen Patienten hatte sich zu diesem Zeitpunkt die Leberfunktion soweit verbessert, dass sie zu gleichen Teilen der Child Class A und B zugeordnet werden konnten. Der CPS war nach einem Jahr signifikant von initial  $8,67 \pm 1,77$  Punkte auf  $6,82 \pm 1,81$  Punkte abgesunken. Diese Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen anderer Autoren [53, 66].

## 5.4.2. *Komplikationen im Verlauf*

### 5.4.2.1. *Hepatische Enzephalopathie*

In der hier vorliegenden Studie wurde bei 20,3% der Patienten (n=39) eine klinisch manifeste HE vor TIPS-Implantation diagnostiziert. Alle schweren HE-Episoden (n=4) traten ausschließlich bei Patienten im Child-C-Stadium auf. Hier erfolgte die TIPS-Implantation als Ultima Ratio. Innerhalb der ersten 48h nach Intervention war bei 65 Patienten (33,9%) eine HE detektierbar. In 26 Fällen trat die HE erstmalig auf, bei 14 Patienten kam es zu einer Verschlechterung einer bereits vorbestehenden HE. Zusätzlich entwickelten 22 weitere Patienten im Verlauf eine oder mehrere Episoden einer HE. Dies entspricht einer HE-Rate von 44,0% im Beobachtungszeitraum. Andere Autoren verzeichnen Raten von 20-31% präinterventionell und 18-50% nach TIPS-Implantation [68, 70, 73]. Die erste HE-Episode ereignete sich nach  $4,96 \pm 10,86$  Monaten. Fast die Hälfte aller Episoden (47,8%) innerhalb von 48h nach TIPS-Implantation, 69,2% innerhalb der ersten sechs Monate. Peter et al. postulieren, dass die Inzidenz und Schwere einer HE sukzessive über die Monate nach TIPS-Implantation abnimmt. Sie sehen eine natürliche Abnahme des Stentdurchmessers und konsekutiven Anstieg des PPG durch Stentokklusion als ursächlich an [87]. Am höchsten scheint das Risiko für eine HE unmittelbar nach TIPS-Implantation. Insbesondere jene Faktoren mit Einfluss auf das Shuntvolumen könnten als geeignete Prädiktoren für das Auftreten einer HE dienen. Die HE-Raten waren in einer Studie von Sarfeh et al. bei Shuntdurchmessern von 16-20 mm tatsächlich signifikant höher als für Stentdurchmesser von 8 mm [88]. Eine zweite Studie konnte jedoch für 8 mm Stents, im Vergleich zu 10 mm Stents, keinen Unterschied hinsichtlich der HE-Raten feststellen [86]. In der hier vorliegenden Studie wurden fast ausschließlich 10 mm Stents verwendet. Somit war ein Vergleich nicht möglich. Die Stentart hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer HE. PTFE-Stents zeichnen sich durch niedrigere Raten an Stentstenosen aus. Somit bleibt das Durchflussvolumen länger hoch. Überraschenderweise wurden in einer Studie sogar niedrigere HE-Raten bei Patienten mit PTFE-Stents beobachtet [53]. Die Autoren erklären dieses Ergebnis mit der Tatsache, dass Patienten mit PTFE-Stents in der Regel, aufgrund der geringeren Rate an Shuntstörungen, seltener wegen klinischer Symptome wiedervorstellig werden. Auch in dem vorliegenden Kollektiv hatten Patienten mit PTFE-Stents weniger Kontrolluntersuchungen. Die später im Verlauf aufgetretenen HE-Episoden wurden zum überwiegenden Teil als erst- bis zweitgradig im Rahmen einer Wiedervorstellung aus anderen Gründen diagnostiziert. Bei Patienten, welche aufgrund eines intakten Shunts seltener wiedervorstellig werden mussten, könnte somit mit einer identischen oder höheren Rate unerkannter HE-Episoden gerechnet werden.

Des Weiteren konnte eine Senkung des PPG auf Werte  $< 10$  mmHg von mehreren Autoren als Risikofaktor für eine HE identifiziert werden. In zwei Studien hatten überdurchschnittlich viele Patienten mit einer HE PPG-Werte  $< 12$  mmHg, der mittlere PPG lag mit 9,4 mmHg zu 13,2 mmHg signifikant niedriger als bei Patienten ohne HE [89, 90]. In einer 1997 veröffentlichten Studien mit 150 Patienten zur Identifikation von Risikofaktoren für die Entstehung einer HE konnten die Autoren jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des PPG nach TIPS-Implantation feststellen [91]. In der hier vorliegenden Studie zeigte die Hälfte der Patienten (52,3%), welche innerhalb von 48 h nach TIPS-Implantation enzephalopathisch wurden, PPG Werte  $< 12$  mmHg und einen CPS  $> 9$  Punkten. Allerdings zeigte sich nur für den CPS ein signifikanter Zusammenhang. Große Shuntdurchmesser und hohe Flussvolumina erhöhen zusätzlich das Anfluten von Neurotoxinen zum Gehirn und stellen einen additiven Risikofaktor für eine HE bei schlechter Leberfunktion dar. Neben der bereits genannten Leberfunktion konnte im vorliegenden Kollektiv ein hohes Alter und eine vorbestehende HE als Risikofaktor für eine HE innerhalb von 48 h nach TIPS-Implantation identifiziert werden. Das Alter als Risikofaktor wurde auch in anderen Studien bestätigt [39, 92]. Auch eine vorbestehende HE konnte von anderen Autoren als Risikofaktor für eine HE im Verlauf bestätigt werden. In dem vorliegenden Kollektiv war der CPS mit einem höheren HE-Risiko innerhalb von 48h nach TIPS-Implantation assoziiert als der MELD Score. Additiv zeichneten sich Patienten, die innerhalb von 48h nach TIPS-Implantation enzephalopathisch waren, durch eine signifikant niedrigere Überlebenschancen aus als Patienten ohne Zeichen einer HE. In Anbetracht der Tatsache, dass das Auftreten einer HE mit einer schlechten Leberfunktion, einem höheren Alter und in einigen Studien mit einer forcierten Drucksenkung auf Werte  $< 12$  mmHg assoziiert scheint, sollte insbesondere bei älteren Patienten mit einem hohen CPS und MELD Score die Drucksenkung vorsichtiger erfolgen, um das Auftreten einer HE und der damit einhergehenden schlechten Prognose zu verhindern.

#### 5.4.2.2. Blutungen

16 Patienten mussten nach TIPS-Implantation wegen einer erneuten Varizenblutung stationär aufgenommen werden. Bezogen auf das nachuntersuchbare Kollektiv entspricht dies einer Reblutungsrate von 5,8%, respektive 13,0% bei Patienten, welche aufgrund gastroösophagealer Varizen einen TIPS erhalten hatten. In der Literatur werden Reblutungsraten von 11-19% angegeben [39, 70, 72, 73]. Die Zeit bis zur ersten Blutung lag bei  $7,32 \pm 12,27$  Monaten. Ter Borg et al. geben im Schnitt sechs Monate bis zur ersten Blutung an. Komplette Shuntverschlüsse durch Thrombose, genauso wie Okklusion des Stenttrakts durch Dislokation,

treten in der Regel früh im Verlauf auf und gehen mit einem starken Druckanstieg einher. Dies erklärt die hohe Inzidenz von Reblutungen früh im Verlauf. Als Risikofaktor für eine Reblutung sind Druckwerte  $> 12$  mmHg bekannt. Dies wurde auch von anderen Autoren bestätigt [70]. Deshalb wird eine Senkung auf Werte von  $< 12$  mmHg als Goldstandard für die Prävention einer erneuten Blutung angesehen [38]. Zum Zeitpunkt der Reblutung lag im vorliegenden Kollektiv der PPG bei  $16,27 \pm 4,49$  mmHg, unmittelbar nach TIPS-Implantation war er jedoch nicht signifikant höher als bei Patienten ohne Blutungsereignis. Konnte der PPG durch die TIPS-Implantation jedoch um mindestens 50% des Ausgangswertes gesenkt werden, zeigte sich eine Assoziation mit der Reblutungsrate. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autorengruppen. In einer prospektiven Studie mit 225 Patienten konnte eine moderate Drucksenkung des initialen PPG auf Werte von 25-50% des Ausgangswertes als ausreichend für die Prävention von erneuten Blutungen identifiziert werden. Die Autoren empfehlen, dass in Hinblick auf die erhöhte Raten von HE-Episoden und Leberversagen bei forcierter Drucksenkung auf Werte  $< 12$  mmHg eine moderatere Drucksenkung innerhalb dieser Grenzen angestrebt werden sollte [39, 90]. Bezogen auf die implantierte Stentart konnte auch in der hier vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss auf die Reblutungsrate nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit PTFE-Stents hatten 3,3% erneut geblutet. Auch andere Autoren geben Raten von unter 10% an [93, 94]. Die Assoziation der Reblutungsrate mit Shunt Dysfunktionen ist weitreichend bekannt. Hinsichtlich der besseren primären Offenheitsraten der PTFE-Stents ist dieses Ergebnis nachvollziehbar. Der Einfluss der initialen Leberfunktion auf die Reblutungsrate konnte in der hier vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. In anderen Studien werden ein CPS  $> 7$  Punkte, das Child-C-Stadium und ein MELD Score  $> 19$  Punkte als unabhängige Prädiktoren angegeben [70, 72]. In der hier vorliegenden Studie zeichneten sich Patienten ohne Follow-Up durch einen signifikant höheren CPS und MELD Score im Vergleich zum Restkollektiv aus. Somit muss ggf. von einer höheren Reblutungsrate ausgegangen werden.

#### 5.4.3. Therapieerfolg

Die Sekundärprophylaxe der Varizenblutung und der therapierefraktäre Aszites sind die beiden häufigsten Indikationen mit dem höchsten Evidenzgrad für die Implantation eines TIPS. Verschiedene Studien konnten die Therapieüberlegenheit des TIPS bei der Behandlung des therapierefraktären Aszites im Vergleich zu multiplen Parazentesen belegen [15, 75]. Dasselbe gilt für den Vergleich zwischen der TIPS-Implantation und der endoskopischen Therapie bei der Prophylaxe der Ösophagusvarizenblutung [95]. Mit einer Reblutungsrate von 13,0% kann ein hoher primärer Therapieerfolg angegeben werden.

Der RA gilt als zweite Hauptindikation für die Implantation eines TIPS. In der hier vorliegenden Studie entspricht er der zweithäufigsten Indikation. 87,3% der nachuntersuchbaren Patienten zeigten im Beobachtungsverlauf einen Rückgang des Aszites ohne weitere Parazentese. Eine komplette Aszitesfreiheit ohne ein Wiederauftreten im Beobachtungszeitraum konnten 63,5% der Patienten erreichen. Andere Autoren geben Ansprechraten von 22-74% an [74, 96-98]. Diese Diskrepanz lässt sich mit der uneinheitlichen Definition des Therapieerfolgs und dem variablen Follow-Up erklären. Während Crenshaw et al. z.B. auch niedrigfrequente Parazentese als Therapieerfolg werteten, wurde bei Rees et al. und Forrest et al. nur vollkommene Aszitesfreiheit unter Therapie mit Diuretika im Beobachtungszeitraum als Erfolg angesehen. Generell zeigen prospektive Studien, wegen der besseren Patientenbindung, höhere Erfolgsraten [86]. Ochs et al. konnten in ihrer prospektiven Studie bei 74% der Patienten ein Ansprechen innerhalb der ersten drei Monate beobachten. Aufgrund des retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Studie konnten keine Therapieerfolgsraten zu festgelegten Intervallen dokumentiert werden. Somit kann keine genaue Aussage darüber getroffen werden, in welchem zeitlichen Zusammenhang die TIPS-Implantation mit dem Therapieerfolg steht. Andere Autoren nehmen an, dass die Natriurese in Folge der TIPS-Implantation verzögert, ungefähr vier Wochen nach TIPS-Implantation, einsetzt [99]. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Forrest et al. Hier waren die Erfolgsraten erst von 33% nach einer Woche auf 50% nach einem Monat angestiegen, um dann auf 27% nach sechs Monaten abzufallen. Auch in der hier vorliegenden Studie konnte bei 11 Patienten, nach initialer Aszitesfreiheit, eine Wiederrückkehr der Aszitesmenge beobachtet werden. Die Studie von Tripathi et al. ähnelt der hier vorliegenden Studie hinsichtlich Konzeption und Patientencharakteristika. Die Autoren beobachteten ein relativ großes Patientenkollektiv über einen langen Zeitraum von 33 Monaten. 50 Patienten hatten hier einen TIPS aufgrund des therapierefraktären Aszites implantiert bekommen. Auch hier wird ein initiales Ansprechen von 72% angegeben, bei zehn Patienten wurde ein Wiederauftreten des Aszites beobachtet [70]. In der hier vorliegenden Studie konnte für keinen Parameter ein signifikanter Einfluss auf den Therapieerfolg hinsichtlich einer Aszitesfreiheit nachgewiesen werden. Diejenigen Patienten, welche im Beobachtungszeitraum eine komplette Aszitesfreiheit erreichen konnten, zeigten jedoch einen nicht signifikant niedrigeren MELD Score. Dass ein Therapieversagen gehäuft mit einer schlechteren Leber- und Nierenfunktion einhergeht, wurde bereits von mehreren Autoren vermutet. Eine Studie konnte zeigen, dass ein frühes Ansprechen auf die Therapie mit signifikant niedrigeren Bilirubinwerten assoziiert ist [96]. In einer weiteren Studie kam es fast ausschließlich bei Patienten im Child-C-Stadium zum Therapieversagen [100]. Die Rolle der Nierenfunktion als Prädiktor für einen Therapieerfolg scheint jedoch

eindeutig. Forrest et. al. konnten für Patienten mit einem Therapieerfolg nach einem Monat ein signifikant niedrigeres Serumkreatinin nachweisen. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der Kreatinin-Clearance auf den Therapieerfolg deutlich [101]. In der hier vorliegenden Studie war die Nierenfunktion der Patienten mit der Indikation des RA mit Serumkreatininwerten von  $1,07 \pm 0,45$  mg/dl auffällig gut. Von den initial acht eingeschlossenen Patienten mit der Indikation des HRS konnten nur zwei Patienten nachverfolgt werden. Ein Patient (Serumkreatinin präinterventionell 5,5 mg/dl) wurde als Therapieversager definiert. Der zweite Patient (Serumkreatin präinterventionell 3,1 mg/dl) konnte nach einem Jahr eine komplette Aszitesfreiheit erreichen und diese über den Beobachtungszeitraum von 18 Monaten aufrechterhalten. In der Studie von Forrest et al. hatten die eingeschlossenen Patienten generell eine eher schlechte Nierenfunktion mit Kreatininwerten von 1,41 mg/dl in der Gruppe mit Therapieerfolg, zu 3,0 mg/dl in der Gruppe der Therapieversager. Deschenes et al. geben bei den Patienten mit Therapieerfolg eine Kreatinin-Clearance von 60,6 ml/min zu 45 ml/min in der Versagergruppe an und legten den Cut-off-Wert bei 36 ml/min fest. Dies entspricht bereits Grad III der Niereninsuffizienz-Klassifikation. Die offensichtlich bessere initiale Nierenfunktion erklärt warum, im Gegensatz zu Forrest et al. und Duchenes et. al., der Einfluss der Nierenfunktion auf den Therapieerfolg in der vorliegenden Studie nicht nachzuweisen war. Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse die TIPS-Implantation als geeignetes Verfahren zur Behandlung des therapierefraktären Aszites. Selbst bei nicht Erreichen vollständiger Aszitesfreiheit wird die Lebensqualität des Patienten durch das Verzichten auf weitere Parazentesen erheblich verbessert und das Risiko für das Auftreten von Komplikationen i.S. einer SBP gesenkt [96].

## **5.5. Shuntfunktion und Nachsorge**

### *5.5.1. Shuntoffenheit und Interventionscharakteristika*

Für Patienten, welche länger als ein Jahr nachuntersucht werden konnten, wurde die Stentoffenheitsrate erfasst. Nur 17,6% hatten im Beobachtungsverlauf einen primär offenen Stent. Bei 72,5% der Patienten war eine assistierte Offenheit möglich, 9,9% zeigten eine sekundäre Offenheit. Als ursächlich für die relativ geringe primäre Stentoffenheit ist der insgesamt hohe Anteil von Bare-Stents und die überdurchschnittlich lange Beobachtungsdauer zu sehen. Nur 5,8% der Patienten mit Bare-Stents konnten eine primäre Offenheit erreichen. Dies liegt im Vergleich zu den Ergebnissen aus der PTFE-Stent Gruppe mit 45,8% signifikant niedriger. Eine primäre Offenheit im ersten Jahr konnten 79,8% der Patienten mit PTFE-Stents und 39,1% der Patienten mit Bare-Stents erreichen. Andere Autoren geben Ein-Jahres-

Offenheitsraten von 43,9% bei Bare-Stents, im Vergleich zu 62,4% bei PTFE-Stents an [66]. Sofern in Studien ausnahmslos PTFE-Stents implantiert wurden, scheinen die Offenheitsraten von 80-100% vergleichsweise höher als bei der hier vorliegenden und der Studie von Sommer et. al. [102, 103]. Der Grund hierfür könnte in der hohen Rate von zweitimplantierten Stents liegen. In sechs Fällen wurde additiv zu einem PTFE-Stent ein zweiter Bare-Stent eingesetzt. Bei Patienten mit Bare-Stent mussten signifikant früher nach  $8,18 \pm 7,43$  Monaten interveniert werden als bei Patienten mit PTFE-Stents mit  $20,78 \pm 25,01$  Monaten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben von Sommer et al. und Gaba et al.. In der hier vorliegenden Studie zeigten sich außerdem signifikant mehr Shuntrevisionen pro Patient in der Bare-Stent Gruppe mit  $2,62 \pm 2,52$  Interventionen pro Patient, im Vergleich zu den Patienten mit PTFE-Stents mit  $1,00 \pm 1,36$  Interventionen pro Patient. Hinsichtlich der Pathophysiologie von Shuntstörungen können zwei Hauptmechanismen unterschieden werden. Frühe Shuntstörungen entstehen zumeist durch Thrombose, eine Galleleckage wurde hier von mehreren Autoren als prädisponierender Faktor gewertet. Spätere Stentstenosen und -verschlüsse sind fast ausschließlich auf das Entstehen einer Intimahyperplasie zurückzuführen [104]. In der hier vorliegenden Studie wurde als PTFE-Stent ausschließlich der Viatorr®-Stent verwendet. Dieser Stent entspricht einer flexiblen, selbstexpandierenden Nitinol-Endoprothese, welche mit ePTFE beschichtet ist. Man nimmt an, dass diese Beschichtung die transmurale Permeabilisation von Galle und Muzinen minimiert und so das Risiko früher Stentokklusion durch intraluminale Thrombose senkt. Zusätzlich unterstützt der Stent durch seine Dreischichtung den Heilungsprozess und die Beschichtung erschwert die Migration und Adhäsion u.a. von Smooth Muscle Cells (SMC) und Thrombozyten [105].

Als weiteren entscheidenden Einflussfaktor auf die Stentoffenheitswahrscheinlichkeit konnte die initiale Leberfunktion vor TIPS-Implantation identifiziert werden. So erlauben unsere Ergebnisse die Annahme, dass Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Grunderkrankung seltener Shuntstörungen entwickeln. In einer Studie mit 90 Patienten wurde ebenfalls ein nicht signifikanter Trend von einer höheren primären Stentoffenheit bei Patienten mit weiter fortgeschrittener Grunderkrankung beschrieben [86]. Patienten im Child-C-Stadium hatten in der vorliegenden Studie eine signifikant höhere geschätzte Stentoffenheitswahrscheinlichkeit als Patienten der Child Class A oder B. Russo et al. geben geschätzte Stentoffenheitsraten von 51%, 57%, 68% im ersten Jahr nach TIPS-Implantation für Patienten der Child Class A, B und C an. Auch andere Autoren beobachteten einen Zusammenhang zwischen der Offenheitsrate und der Leberfunktion [54]. Ein naheliegender Erklärungsansatz ist die durch die Grunderkrankung kompromittierte Blutgerinnung. Bei Thrombozytopenie und eingeschränkter extrinsischer

Gerinnung sind Shunt Dysfunktionen als Folge von Stenosierung selten. Patienten im Child-C-Stadium zeichnen sich in der Regel durch eine ebensolche Konstellation aus [106]. In der hier vorliegenden Studie konnte eine signifikant höhere INR bei Patienten mit primär offenem Stent nachgewiesen werden. Die initialen Thrombozytenzahlen unterschieden sich jedoch, außer bei frühen Interventionen im Verlauf, nur unwesentlich. Weniger die absolute Anzahl als die Thrombozytenfunktion hat somit Einfluss auf die Entstehung von Stentstenosen- und Verschlüssen. Dieses Ergebnis wurde auch von Russo et al. vermutet. In deren Studie hatten Patienten mit Thrombozytenzahlen  $> 120$  Tsd./ $\mu$ l kein höheres Risiko für Stentstenosen. In einer prospektiven randomisierten Studie mit 49 Patienten wurde der Effekt von Phenprocoumon auf die Stentoffenheit untersucht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten, deren INR mittels Phenprocoumon zwischen 1,7 und 2,1 gehalten werden konnte, signifikant seltener Stentstenosen aufwiesen [106]. In Kontext dieser Ergebnisse ist zu prüfen, ob eine längerfristige Antikoagulation mittels niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulanzen, insbesondere bei Patienten der Child Class A oder B, sinnvoll und vertretbar ist oder ob Patienten ggf. von einer dualen Plättchenaggregationshemmung wie bei kardiovaskulären Stents profitieren.

Die Stentoffenheitsraten zeigten außerdem eine Assoziation mit signifikant niedrigeren Bilirubin- und höheren Albuminwerten i.S. einer besseren Leberfunktion. Die Formation der für die späte Stentstenose ursächlichen Intimahyperplasie, welche als Hauptursache für Shunt Dysfunktion identifiziert werden konnte, ist ein komplexes Zusammenspiel aus mesenchymalen Zellen (SMC), Thrombo- und Leukozyten sowie verschiedener Signalbotenstoffe, welches bislang nicht ausreichend aufgeklärt werden konnte. Gemeinsame Endstrecke aller Prozesse scheint ein Endothelverlust zu sein. Das Endothel produziert verschiedene vasoprotektive Moleküle darunter NO, welches Gefäße relaxiert und anti-inflammatorische, sowie antiaggregatorische Eigenschaften besitzt. Folglich ist nachvollziehbar, dass mehrere Studien den negativen Effekt von NO auf die Entstehung einer Intimahyperplasie nachweisen konnten [107, 108]. Der NO-Plasmaspiegel scheint sukzessive mit dem Voranschreiten der Grunderkrankung anzusteigen und stellt außerdem einen entscheidenden Pathomechanismus bei der Entstehung von Aszites dar [109, 110]. Der negative Einfluss von NO freisetzenden Endografts auf die Entstehung der Intimahyperplasie konnte bislang in mehreren Tiermodellen gezeigt werden und könnte in naher Zukunft bei kardiovaskulären Stents Anwendung finden [111]. Die Rolle beim TIPS bleibt abzuwarten.



### 5.5.2. Nachsorge

Derzeit herrscht kein einheitlicher Konsens darüber, wie und in welchen Abständen die Shuntfunktion kontrolliert werden sollte. Die Wertigkeit der Sonographie zur Detektion von Shunt Dysfunktion wurde in der Vergangenheit, insbesondere aufgrund ihrer geringeren Invasivität und niedrigen Kosten, als Alternative zur Portographie in mehreren Studien untersucht [54-56, 90].

Mit der hier vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine sonographisch detektierte MDV von  $< 50$  cm/s signifikant mit Stenosen und Verschlüssen des Stenotriktes vergesellschaftet ist. Aufgrund des relativ hohen Anteils von Shuntverschlüssen in dieser Gruppe bleibt die Wertigkeit für die Detektion von reinen Stenosen jedoch fraglich. Generell erscheint das alleinige Kriterium des Absinkens der MDV unter einen Grenzwert von 40-60 cm/s nicht ausreichend. Andere Studien konnten zeigen, dass eine Änderung der  $V_{max}$  um 50 cm/s im Vergleich zu Vormessungen eine Stenose mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 77% nachweisen kann [56]. Ein umgekehrter Fluss in der drainierenden Lebervene kann mit einer Lebervenenstenose in Zusammenhang gebracht werden [57, 112]. Bei Messungen der MDV in Shuntmitte führt die erforderliche Winkelkorrektur häufig zu Fehlmessungen. Am Ausflusstrakt erhöht die zunehmende Flussgeschwindigkeit die Streubreite und fortgeleitete Vorhofpulsationen können Messungen verfälschen. Der optimale Messpunkt scheint der Einflusstrakt zu sein, da es natürlicherweise zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit von Pfortader zu Lebervenen kommt. Einzig bei den seltenen Einflusstraktstenosen sollte ein anderer Messpunkt bevorzugt werden [55]. Sofern alle oben genannten Kriterien bei der Bestimmung der MDV eingehalten werden, kann die Sonographie als valides und verlässliches Instrument zur Detektion von Shunt Dysfunktionen dienen.

Bis dato wird jedoch die direkte Portographie als Goldstandard in der TIPS-Nachsorge angesehen. Insbesondere im Kontext langer Nachbeobachtungszeiträume bleibt zu klären, wie häufig sie eingesetzt werden sollte. Ein reines Abwarten bis zum Wiederauftreten von Symptomen ist bei Patienten mit der Indikation der VB nicht indiziert. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei 80% der Patienten mit endoskopisch gesicherten Ösophagusvarizen auch ein PPG von  $> 12$  mmHg vorliegt [90]. Somit könnte bei diesem Klientel auf die direkte Portographie verzichtet werden. Aber auch das Wiederauftreten von großen Mengen Aszites erschwert aufgrund der hohen Dichte die Darstellung des fluroskopischen Bildes und führt häufig zu weiteren Komplikationen wie z.B. der SBP. Bei großen Vergleichsstudien variierte die Nachsorgefrequenz zwischen drei und sechs Monaten [69, 70, 72]. In der hier vorliegenden

Studie kam es nach  $5,73 \pm 6,22$  Monaten zu einer ersten angiographischen TIPS-Kontrolle. Weitere Kontrollen fanden im sechsmonatigen Intervall statt, sofern keine notfallmäßige stationäre Wiederaufnahme erfolgen musste. Obwohl das Risiko für eine erneute Ösophagusvarizenblutung und das Wiederauftreten von Aszites mit der Höhe des PPG korreliert, zeigen die Ergebnisse, dass ein PPG  $> 12$  mmHg den Patienten nicht zwangsläufig diesem Risiko aussetzt. Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es zu 314 (35,8%) angiographischen Interventionen aufgrund von Shunt Dysfunktion bei insgesamt 876 durchgeführten Angiographien. Nur in 53 Fällen wurden schwere Komplikationen beobachtet, hiervon in 13 Fällen sogar bei PPG Werten  $< 12$  mmHg. 83% aller Interventionen haben also bei einem klinisch unauffälligen Patienten stattgefunden. Unsere Ergebnisse konnten weiter zeigen, dass der PPG, selbst nach erfolgreicher Intervention, häufig bis zum nächsten Kontrolltermin wieder auf den Ausgangswert ansteigt. Besonders auffällig war dies bei der reinen Stentdilataion. Die Implantation eines weiteren Stents, vorzugsweise eines PTFE-Stents, vermindert den PPG langfristig. Ähnliches wurde auch in der Studie von Jirkovsky et al. beobachtet [113]. Hochfrequente Nachkontrollen mittels direkter Portographie und gleichzeitiger Drucksenkung zeigten keinen Einfluss auf die Überlebenschancen nach TIPS-Implantation.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Konzeption zukünftiger Nachsorgeprotokolle folgendes empfohlen werden:

- Der überwiegende Teil schwerer klinischer Symptome trat innerhalb des ersten Jahres nach TIPS-Implantation auf, in der hier vorliegenden Studie in 33 von 43 Fällen (76,7%). Patienten mit Thrombozytenzahlen  $> 200$  Tsd./ $\mu$ l hatten ein erhöhtes Risiko für frühe Shuntthrombosen und sollten im ersten Jahr engmaschiger nachkontrolliert werden.
- Nach einem Jahr kommt es selten zu schweren klinischen Symptomen. Eine invasive Nachsorge mittels Portographie über das erste Jahr hinaus ist somit nicht sinnvoll. In Anbetracht der Tatsache, dass in der hier vorliegenden Studie der PPG bei schweren klinischen Symptomen zumeist über 15 mmHg lag, sollte erst ab diesem Wert eine elektive Dilatation vorgenommen werden. Bei Patienten mit der Indikation der ÖVB kann auf die Portographie verzichtet werden. Es kann die ÖGD als Alternative dienen.
- Die Sonographie ist, sofern standardisiert durchgeführt, in der Lage höhergradige Stentstenosen und insbesondere Stentverschlüsse mit hoher Wahrscheinlichkeit zu detektieren.

Ein anfängliches Nachsorgeintervall von drei Monaten mittels direkter Portographie im ersten Jahr nach TIPS-Implantation ist sinnvoll. Bei schwerkranken Patienten und Patienten mit Thrombozytenzahlen  $> 200$  Tsd./ $\mu$ l sollte eine Portographie ggf. bereits im ersten Monat erfolgen, da sich die Inzidenz von kompletten Shuntverschlüssen aufgrund einer Thrombose auf 15% innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Implantation beläuft [114].

- Bei Patienten mit der Indikation der VB kann nach dem ersten Jahr die ÖGD zur Evaluation des Varizenstatus ausreichend sein.
- Bei Patienten mit RA sollte in sechsmonatigen Abständen die Sonographie, unter Berücksichtigung der diskutierten Dysfunktionskriterien, zur Evaluation der Shuntfunktion eingesetzt werden.

## **5.6. Studienlimitationen**

Durch den retrospektiven und nicht randomisierten Charakter der Studie ist die Aussagekraft im Vergleich zu prospektiven Studien geringer. Ein relativ hohes Lost-to-Follow-Up musste beobachtet werden. Dies ist bedingt durch den sehr langen Beobachtungszeitraum und der Tatsache, dass die Charité Universitätsmedizin Berlin in einem sehr großen Einzugsgebiet liegt und somit viele Nachuntersuchungen wahrscheinlich an anderen Häusern in Berlin und Brandenburg stattgefunden haben. Mehr als 80% der Patienten litten an einer ethyltoxischen Leberzirrhose. Betrachtet man die Rückfallraten i.S. von schwerem Alkoholkonsum von 10-15% nach LTX [115] lassen die Ergebnisse vermuten, dass der Alkoholkonsum bei einigen Patienten des hier vorliegenden Kollektivs nach der TIPS-Implantation nicht eingestellt wurde. Eine weitere Limitation der Studie ist die Berücksichtigung eines relativ hohen Anteils von TIPS-Implantationen, die im Zeitraum von 1995-2000 stattgefunden haben. Hier findet sich der größte Anteil fehlender klinischer Parameter, welche den archivierten Krankenakten nicht zu entnehmen waren. Zudem ist anzunehmen, dass die Diagnosepfade, bezüglich unmittelbar nach TIPS-Implantation und im Verlauf auftretender Komplikationen, über den langen Beobachtungszeitraum Veränderungen unterworfen sind. Es kann davon ausgegangen werden, dass es über 15 Jahre zu einem stetigen Wissenszuwachs des interventionell tätigen Radiologen hinsichtlich Anlage- und Revisionstechniken kam und somit auch der Anlageerfolg und die Häufigkeit von Komplikationen schlecht vergleichbar sind.

## 5.7. Zusammenfassung und Ausblick

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Verlauf von Patienten nach Implantation eines TIPS über einen Zeitraum von 15 Jahren untersucht. Hierbei lag der Schwerpunkt auf der Identifikation von Einflussfaktoren auf das Überleben, den Therapieerfolg sowie prozedur- und therapierelevante Komplikationen. Die Hauptergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.

- Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation ist abhängig von der Schwere der Grunderkrankung. Patienten im Child-C-Stadium bzw. einem initialen MELD Score > 18 Punkte zeigten signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeiten als das Restkollektiv. Besonders deutlich wurde dies bei der Frühsterblichkeit innerhalb von 90 Tagen. Hier zeigten auch ein hohes Alter und eine initiale Leukozytose einen signifikanten Einfluss auf die Frühsterblichkeit. Auch leberunspezifische Parameter wie das Serumkreatinin und eine Hyponatriämie < 125 mmol/l zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation.
- Durch die TIPS-Implantation kommt es zu einer sukzessiven Verbesserung des CPS und MELD Score. Der initiale CPS sank signifikant von 8,32 auf 6,89 Punkte innerhalb des ersten Jahres nach TIPS-Implantation. Auch hinsichtlich der eingeschlossenen Parameter Gesamtbilirubin, Albumin, Kreatinin und INR kam es zu einer Verbesserung i.S. eines Angleichens an die Normwerte über den Beobachtungszeitraum. Die Reblutungsrate bei Patienten mit stattgehabter VB lag bei 13,0%, eine erneute aszitische Dekompensation konnte bei 87,0% der Patienten mit der Indikation des RA durch die TIPS-Implantation verhindert werden. Der primäre technische Erfolg lag bei 92,5%. Bei 44,0% der Patienten konnte im Beobachtungszeitraum eine HE diagnostiziert werden. Besonders gefährdet für eine HE innerhalb der ersten 48 h nach TIPS-Implantation waren alte Patienten mit einem hohen CPS, großen Shuntvolumina und einer vorbestehenden HE. Das Auftreten einer HE war mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.
- Der Einsatz eines PTFE-Stent war signifikant besser geeignet die Shuntfunktion längerfristig aufrecht zu erhalten als der Einsatz eines Bare-Stents. Bei Patienten mit einem PTFE-Stent musste signifikant seltener im Verlauf interveniert werden und ihr Stenttrakt zeigte sich länger primär offen. Patienten im Child-C-Stadium hatten im Vergleich zu Patienten der Child Class A und B signifikant höhere Stentoffenheitsraten. Auch zeigten Patienten mit einer primären Stentoffenheit signifikant höhere INR Werte.

- Eine enge angiographische Nachsorge nach TIPS-Implantation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.
- Mittels Sonographie konnten mit hoher Zuverlässigkeit Stentverschlüsse und hochgradige Stentstenosen detektiert werden.

Die TIPS-Implantation konnte als geeignete Behandlungsoption bei therapierefraktärem Aszites und einer stattgehabten Ösophagusvarizenblutung bestätigt werden. Zusammenfassend können die gewonnenen Erkenntnisse einen wichtigen Beitrag zu der Konzeption zukünftiger Behandlungs- und Nachsorgeprotokolle nach TIPS-Implantation leisten und den behandelnden Kollegen als Leitfaden bezüglich Patientenselektion, Risikostratifizierung und Nachsorgeregime dienen. Ob eine postinterventionelle Antikoagulation und ggf. in welcher Form und Dauer bei der TIPS-Implantation indiziert ist, sollte in weiteren Studien geprüft werden. Zukünftige prospektive klinische Studien sollten zudem zum Ziel haben die Zuverlässigkeit der Sonographie bei der Detektion von Stentstenosen zu bestätigen und einheitliche Dysfunktionskriterien festzulegen, sodass längerfristig auf invasivere Verfahren wie die Portographie verzichtet werden kann.

## I. Literaturverzeichnis

1. Zatonski, W.A., U. Sulkowska, M. Manczuk, J. Rehm, P. Boffetta, A.B. Lowenfels, and C. La Vecchia, *Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe*. Eur Addict Res, 2010. 16(4): p. 193-201.
2. Wiegand, J. and T. Berg, *The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis*. Dtsch Arztebl Int, 2013. 110(6): p. 85-91.
3. Arastéh, K., H.W. Baenkler, C. Bieber *Leberzirrhose*. Duale Reihe Innere Medizin, 2. Aufl. , ed. B.K. Bob A. 2009, Stuttgart Thieme.
4. Blaker, H., D. Theuer, and H.F. Otto, *Pathology of liver cirrhosis and portal hypertension*. Radiologe, 2001. 41(10): p. 833-9.
5. Dong, M.H. and S. Saab, *Complications of cirrhosis*. Dis Mon, 2008. 54(7): p. 445-56.
6. Bleibel, W. and A.M. Al-Osaimi, *Hepatic encephalopathy*. Saudi J Gastroenterol, 2012. 18(5): p. 301-9.
7. Frick, E., A. Holstege, and J. Scholmerich, *Diagnosis and therapy of ascites*. Internist (Berl), 1995. 36(8): p. 853-65.
8. Al-Busafi, S.A., J. McNabb-Baltar, A. Farag, and N. Hilzenrat, *Clinical manifestations of portal hypertension*. Int J Hepatol, 2012. 2012: p. 203-79.
9. Garcia-Tsao, G., *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology, 2001. 120(3): p. 726-48.
10. Schepke, M., Sauerbruch T. *Einsatz der Endoskopie bei Patienten mit Ösophagusvarizen*. 76-82]. Assessed March 17, 2013 via: <http://degv.de/media/2.3.Oesophagusvarizen.pdf>.
11. Colombato, L., *The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension*. Clin Gastroenterol J, 2004. 41: p. 344-351.
12. Gines, P., E. Quintero, V. Arroyo, J. Teres, M. Bruguera, A. Rimola, J. Caballeria, J. Rodes, and C. Rozman, *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Hepatology, 1987. 7(1): p. 122-8.
13. D'Amico, G., A. Morabito, L. Pagliaro, and E. Marubini, *Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis*. Dig Dis Sci, 1986. 31(5): p. 468-75.

14. Lodato, F., A. Berzigotti, A. Lisotti, F. Azzaroli, C. Mosconi, E. Giampalma, M. Renzulli, A. Cappelli, F. Buonfiglioli, C. Calvanese, M. Zoli, R. Golfieri, and G. Mazzella, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement for refractory ascites: a single-centre experience*. *Scand J Gastroenterol*, 2012. 47(12): p. 1494-500.
15. D'Amico, G., A. Luca, A. Morabito, R. Miraglia, and M. D'Amico, *Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2005. 129(4): p. 1282-93.
16. Gines, A., A. Escorsell, P. Gines, J. Salo, W. Jimenez, L. Inglada, M. Navasa, J. Claria, A. Rimola, V. Arroyo, and et al., *Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites*. *Gastroenterology*, 1993. 105(1): p. 229-36.
17. Sandhu, B.S. and A.J. Sanyal, *Management of ascites in cirrhosis*. *Clin Liver Dis*, 2005. 9(4): p. 715-32.
18. Michl, P., V. Gulberg, M. Bilzer, T. Wiggershauser, M. Reiser, and A.L. Gerbes, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: Effects in patients with organic or functional renal failure*. *Scand J Gastroenterol*, 2000. 35(6): p. 654-8.
19. Sanyal, A.J., C. Genning, K.R. Reddy, F. Wong, K.V. Kowdley, K. Benner, T. McCashland, and G. North American Study for the Treatment of Refractory Ascites, *The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites*. *Gastroenterology*, 2003. 124(3): p. 634-41.
20. Angeli, P., F. Wong, H. Watson, P. Gines, and C. Investigators, *Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey*. *Hepatology*, 2006. 44(6): p. 1535-42.
21. Shackel, N. and G. McCaughan, *Treatment for cirrhosis-associated hyponatremia? Vaptans and aquaresis*. *Hepatology*, 2007. 45(4): p. 1080-1.
22. Biggins, S.W., W.R. Kim, N.A. Terrault, S. Saab, V. Balan, T. Schiano, J. Benson, T. Therneau, W. Kremers, R. Wiesner, P. Kamath, and G. Klintmalm, *Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD*. *Gastroenterology*, 2006. 130(6): p. 1652-60.
23. Yu, C., N. Sharma, and S. Saab, *Hyponatremia: clinical associations, prognosis, and treatment in cirrhosis*. *Exp Clin Transplant*, 2013. 11(1): p. 3-11.
24. Cabre, E. and M.A. Gassull, *Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2000. 3(5): p. 345-54.

25. Plauth, M., T. Schutz, D.P. Buckendahl, G. Kreymann, M. Pirlich, S. Grungreiff, P. Romaniuk, S. Ertl, M.L. Weiss, and H. Lochs, *Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism*. J Hepatol, 2004. 40(2): p. 228-33.
26. Trotter, J.F., P.V. Suhocki, and D.C. Rockey, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-Pugh score*. Am J Gastroenterol, 1998. 93(10): p. 1891-4.
27. Thomsen, K.L., T.D. Sandahl, P. Holland-Fischer, N. Jessen, J. Frystyk, A. Flyvbjerg, H. Gronbaek, and H. Vilstrup, *Changes in adipokines after transjugular intrahepatic portosystemic shunt indicate an anabolic shift in metabolism*. Clin Nutr, 2012. 31(6): p. 940-5.
28. Richter, G.M., J.C. Palmaz, G. Noldge, M. Rossle, V. Siegerstetter, M. Franke, and W. Wenz, *The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method*. Radiologe, 1989. 29(8): p. 406-11.
29. Colapinto, R.F., R.D. Stronell, S.J. Birch, B. Langer, L.M. Blendis, P.D. Greig, and T. Gilas, *Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Gruntzig balloon catheter*. Can Med Assoc J, 1982. 126(3): p. 267-8.
30. Rosch, J., W.N. Hanafee, and H. Snow, *Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study*. Radiology, 1969. 92(5): p. 1112-4.
31. Thalheimer, U., G. Leandro, D.N. Samonakis, C.K. Triantos, M. Senzolo, K. Fung, N. Davies, D. Patch, and A.K. Burroughs, *TIPS for refractory ascites: a single-centre experience*. J Gastroenterol, 2009. 44(10): p. 1089-95.
32. Brensing, K.A., J. Textor, J. Perz, P. Schiedermaier, P. Raab, H. Strunk, H.U. Klehr, H.J. Kramer, U. Spengler, H. Schild, and T. Sauerbruch, *Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study*. Gut, 2000. 47(2): p. 288-95.
33. Siegerstetter, V., P. Deibert, A. Ochs, M. Olschewski, H.E. Blum, and M. Rossle, *Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. 13(5): p. 529-34.
34. Hernandez-Guerra, M., J. Turnes, P. Rubinstein, S. Olliff, E. Elias, J. Bosch, and J.C. Garcia-Pagan, *PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome*. Hepatology, 2004. 40(5): p. 1197-202.
35. Wils, A., E. van der Linden, B. van Hoek, and P.M. Pattynama, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with chronic portal vein occlusion and cavernous transformation*. J Clin Gastroenterol, 2009. 43(10): p. 982-4.



36. Burroughs, A.K. and D. Patch, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Semin Liver Dis, 1999. 19(4): p. 457-73.
37. Clark, T.W., *Management of shunt dysfunction in the era of TIPS endografts*. Tech Vasc Interv Radiol, 2008. 11(4): p. 212-6.
38. Boyer, T.D. and Z.J. Haskal, *American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension*. J Vasc Interv Radiol, 2005. 16(5): p. 615-29.
39. Rossle, M., K. Haag, A. Ochs, M. Sellinger, G. Noldge, J.M. Perarnau, E. Berger, U. Blum, A. Gabelmann, K. Hauenstein, and et al., *The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding*. N Engl J Med, 1994. 330(3): p. 165-71.
40. Sanyal, A.J., A.M. Freedman, V.A. Luketic, P.P. Purdum, 3rd, M.L. Shiffman, J. DeMeo, P.E. Cole, and J. Tisnado, *The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. Gastroenterology, 1997. 112(3): p. 889-98.
41. Gulberg, V., M. Schepke, G. Geigenberger, J. Holl, K.A. Brensing, T. Wagershauser, M. Reiser, H.H. Schild, T. Sauerbruch, and A.L. Gerbes, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial*. Scand J Gastroenterol, 2002. 37(3): p. 338-43.
42. Burroughs, A.K. and M. Vangeli, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis*. Scand J Gastroenterol, 2002. 37(3): p. 249-52.
43. Zheng, M., Y. Chen, J. Bai, Q. Zeng, J. You, R. Jin, X. Zhou, H. Shen, Y. Zheng, and Z. Du, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update*. J Clin Gastroenterol, 2008. 42(5): p. 507-16.
44. Garcia-Pagan, J.C., M. Heydtmann, S. Raffa, A. Plessier, S. Murad, F. Fabris, G. Vizzini, J. Gonzales Abraldes, S. Olliff, A. Nicolini, A. Luca, M. Primignani, H.L. Janssen, D. Valla, E. Elias, J. Bosch, and G. Budd-Chiari Syndrome-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, *TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients*. Gastroenterology, 2008. 135(3): p. 808-15.
45. Azoulay, D., D. Castaing, A. Dennison, W. Martino, D. Eyraud, and H. Bismuth, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study*. Hepatology, 1994. 19(1): p. 129-32.

46. Spencer, E.B., D.T. Cohen, and M.D. Darcy, *Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax*. J Vasc Interv Radiol, 2002. 13(4): p. 385-90.
47. Testino, G., C. Ferro, A. Sumberaz, P. Messa, N. Morelli, B. Guadagni, G. Ardizzone, and U. Valente, *Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation*. Hepatogastroenterology, 2003. 50(54): p. 1753-5.
48. Urata, J., Y. Yamashita, T. Tsuchigame, Y. Hatanaka, T. Matsukawa, S. Sumi, Y. Matsuno, and M. Takahashi, *The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy*. J Gastroenterol Hepatol, 1998. 13(10): p. 1061-7.
49. Fidelman, N., S.W. Kwan, J.M. LaBerge, R.L. Gordon, E.J. Ring, and R.K. Kerlan, Jr., *The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update*. AJR Am J Roentgenol, 2012. 199(4): p. 746-55.
50. Naritaka, Y., K. Ogawa, T. Shimakawa, Y. Wagatsuma, S. Konno, T. Katsube, K. Hamaguchi, and T. Hosokawa, *Clinical experience of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and its effects on systemic hemodynamics*. Hepatogastroenterology, 2004. 51(59): p. 1470-2.
51. LaBerge, J.M., K.A. Somberg, J.R. Lake, R.L. Gordon, R.K. Kerlan, Jr., N.L. Ascher, J.P. Roberts, M.M. Simor, C.A. Doherty, J. Hahn, and et al., *Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients*. Gastroenterology, 1995. 108(4): p. 1143-51.
52. Sanyal, A.J., A.M. Freedman, V.A. Luketic, P.P. Purdum, 3rd, M.L. Shiffman, P.E. Cole, J. Tisnado, and S. Simmons, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1997. 126(11): p. 849-57.
53. Bureau, C., J.C. Pagan, G.P. Layrargues, S. Metivier, P. Bellot, P. Perreault, P. Otal, J.G. Abraldes, J.M. Peron, H. Rousseau, J. Bosch, and J.P. Vinel, *Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study*. Liver Int, 2007. 27(6): p. 742-7.
54. Hansmann, H.J., G. Noldge, U. Leutloff, B. Radeleff, P. Sauer, and G.M. Richter, *Radiologic after-care of transjugular intrahepatic stent shunt (TIPSS)*. Radiologe, 2001. 41(10): p. 884-90.
55. Libicher, M., B. Radeleff, U. Madler, U.C. Leutloff, K. Weingard, P. Stegen, G.W. Kauffmann, and G.M. Richter, *After-care of TIPSS patients. Comparison between color Doppler ultrasound and portography*. Radiologe, 1998. 38(5): p. 370-7.

56. Dodd, G.D., 3rd, A.B. Zajko, P.D. Orons, M.S. Martin, L.S. Eichner, and L.A. Santaguida, *Detection of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction: value of duplex Doppler sonography*. AJR Am J Roentgenol, 1995. 164(5): p. 1119-24.
57. Feldstein, V.A. and M.D. Patel, *Doppler ultrasonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. West J Med, 1996. 165(1-2): p. 56-7.
58. Foshager, M.C., H. Ferral, D.E. Finlay, W.R. Castaneda-Zuniga, and J.G. Letourneau, *Color Doppler sonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS)*. AJR Am J Roentgenol, 1994. 163(1): p. 105-11.
59. Haskal, Z.J., J.W. Carroll, J.E. Jacobs, P.H. Arger, D. Yin, B.G. Coleman, J.E. Langer, S.E. Rowling, and H.L. Nisenbaum, *Sonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: detection of elevated portosystemic gradients and loss of shunt function*. J Vasc Interv Radiol, 1997. 8(4): p. 549-56.
60. Kamath, P.S., R.H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T.M. Therneau, C.L. Kosberg, G. D'Amico, E.R. Dickson, and W.R. Kim, *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. 33(2): p. 464-70.
61. Ferral, H., P. Gamboa, D.W. Postoak, V.S. Albernaz, C.R. Young, K.V. Speeg, and C.A. McMahan, *Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score*. Radiology, 2004. 231(1): p. 231-6.
62. Kim, W.R., S.W. Biggins, W.K. Kremers, R.H. Wiesner, P.S. Kamath, J.T. Benson, E. Edwards, and T.M. Therneau, *Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list*. N Engl J Med, 2008. 359(10): p. 1018-26.
63. Biggins, S.W., H.J. Rodriguez, P. Bacchetti, N.M. Bass, J.P. Roberts, and N.A. Terrault, *Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation*. Hepatology, 2005. 41(1): p. 32-9.
64. Guy, J., M. Somsouk, S. Shiboski, R. Kerlan, J.M. Inadomi, and S.W. Biggins, *New model for end stage liver disease improves prognostic capability after transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. 7(11): p. 1236-40.
65. Malinchoc, M., P.S. Kamath, F.D. Gordon, C.J. Peine, J. Rank, and P.C. ter Borg, *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. Hepatology, 2000. 31(4): p. 864-71.
66. Sommer, C.M., T.L. Gockner, U. Stampfl, N. Bellemann, P. Sauer, T. Ganten, J. Weitz, H.U. Kauczor, and B.A. Radeleff, *Technical and clinical outcome of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: bare metal stents (BMS) versus viatorr stent-grafts (VSG)*. Eur J Radiol, 2012. 81(9): p. 2273-80.

67. Jung, H.S., S.P. Kalva, A.J. Greenfield, A.C. Waltman, T.G. Walker, C.A. Athanasoulis, and S.T. Wicky, *TIPS: comparison of shunt patency and clinical outcomes between bare stents and expanded polytetrafluoroethylene stent-grafts*. *J Vasc Interv Radiol*, 2009. 20(2): p. 180-5.
68. Maleux, G., F. Nevens, A. Wilmer, S. Heye, C. Verslype, M. Thijs, and G. Wilms, *Early and long-term clinical and radiological follow-up results of expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures*. *Eur Radiol*, 2004. 14(10): p. 1842-50.
69. Gazzera, C., D. Righi, F. Valle, A. Ottobrelli, M. Grosso, and G. Gandini, *Fifteen years' experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using bare stents: retrospective review of clinical and technical aspects*. *Radiol Med*, 2009. 114(1): p. 83-94.
70. Tripathi, D., A. Helmy, K. Macbeth, S. Balata, H.F. Lui, A.J. Stanley, D.N. Redhead, and P.C. Hayes, *Ten years' follow-up of 472 patients following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt insertion at a single centre*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004. 16(1): p. 9-18.
71. Heinzow, H.S., P. Lenz, M. Kohler, F. Reinecke, H. Ullerich, W. Domschke, D. Domagk, and T. Meister, *Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis*. *World J Gastroenterol*, 2012. 18(37): p. 5211-8.
72. Gaba, R.C., B.O. Omene, E.S. Podczerwinski, M.G. Knuttinen, S.J. Cotler, E.R. Kallwitz, J.L. Berkes, N.M. Walzer, J.T. Bui, and C.A. Owens, *TIPS for treatment of variceal hemorrhage: clinical outcomes in 128 patients at a single institution over a 12-year period*. *J Vasc Interv Radiol*, 2012. 23(2): p. 227-35.
73. ter Borg, P.C., M. Hollemans, H.R. Van Buuren, F.P. Vleggaar, M. Groeneweg, W.C. Hop, and J.S. Lameris, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years*. *Radiology*, 2004. 231(2): p. 537-45.
74. Ochs, A., M. Rossle, K. Haag, K.H. Hauenstein, P. Deibert, V. Siegerstetter, M. Huonker, M. Langer, and H.E. Blum, *The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites*. *N Engl J Med*, 1995. 332(18): p. 1192-7.
75. Salerno, F., C. Camma, M. Enea, M. Rossle, and F. Wong, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data*. *Gastroenterology*, 2007. 133(3): p. 825-34.
76. El-Serag, H.B., *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2012. 142(6): p. 1264-1273 e1.

77. Gaba, R.C., P.M. Couture, J.T. Bui, M.G. Knuttinen, N.M. Walzer, E.R. Kallwitz, J.L. Berkes, and S.J. Cotler, *Prognostic capability of different liver disease scoring systems for prediction of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation*. J Vasc Interv Radiol, 2013. 24(3): p. 411-20, 420 e1-4; quiz 421.
78. Brensing, K.A., P. Raab, J. Textor, J. Gorich, P. Schiedermaier, H. Strunk, D. Paar, M. Schepke, T. Sudhop, U. Spengler, H. Schild, and T. Sauerbruch, *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, 2002. 14(7): p. 723-31.
79. Patch, D., V. Nikolopoulou, A. McCormick, R. Dick, A. Armonis, G. Wannamethee, and A. Burroughs, *Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding*. J Hepatol, 1998. 28(3): p. 454-60.
80. Membreno, F., A.L. Baez, R. Pandula, E. Walser, and D.T. Lau, *Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed*. J Gastroenterol Hepatol, 2005. 20(3): p. 474-81.
81. Alberino, F., A. Gatta, P. Amodio, C. Merkel, L. Di Pascoli, G. Boffo, and L. Caregaro, *Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis*. Nutrition, 2001. 17(6): p. 445-50.
82. Muto, Y., S. Sato, A. Watanabe, H. Moriwaki, K. Suzuki, A. Kato, M. Kato, T. Nakamura, K. Higuchi, S. Nishiguchi, H. Kumada, Y. Ohashi, and G. Long-Term Survival Study, *Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis*. Hepatol Res, 2006. 35(3): p. 204-14.
83. Hickman, I.J., E.E. Powell, J.B. Prins, A.D. Clouston, S. Ash, D.M. Purdie, and J.R. Jonsson, *In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy*. J Hepatol, 2003. 39(6): p. 1042-8.
84. Serste, T., T. Gustot, P.E. Rautou, C. Francoz, H. Njimi, F. Durand, D. Valla, D. Lebrech, and R. Moreau, *Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites*. J Hepatol, 2012. 57(2): p. 274-80.
85. Ruf, A.E., W.K. Kremers, L.L. Chavez, V.I. Descalzi, L.G. Podesta, and F.G. Villamil, *Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone*. Liver Transpl, 2005. 11(3): p. 336-43.
86. Russo, M.W., A. Sood, I.M. Jacobson, and R.S. Brown, Jr., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality*. Am J Gastroenterol, 2003. 98(11): p. 2521-7.

87. Peter, P., Z. Andrej, S.P. Katarina, G. Manca, and S. Pavel, *Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage*. *Gastroenterol Res Pract*, 2013. 2013: p. 398172.
88. Sarfeh, I.J., E.B. Rypins, and G.R. Mason, *A systematic appraisal of portacaval H-graft diameters. Clinical and hemodynamic perspectives*. *Ann Surg*, 1986. 204(4): p. 356-63.
89. Riggio, O., S. Angeloni, and L. Ridola, *Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: still a major problem*. *Hepatology*, 2010. 51(6): p. 2237-8.
90. Casado, M., J. Bosch, J.C. Garcia-Pagan, C. Bru, R. Banares, J.C. Bandi, A. Escorsell, J.M. Rodriguez-Laiz, R. Gilibert, F. Feu, C. Schorlemer, A. Echenagusia, and J. Rodes, *Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings*. *Gastroenterology*, 1998. 114(6): p. 1296-303.
91. Zuckerman, D.A., M.D. Darcy, T.P. Bocchini, and C.F. Hildebolt, *Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors*. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 169(6): p. 1727-31.
92. Cabrera, J., M. Maynar, R. Granados, E. Gorriz, R. Reyes, J.M. Pulido-Duque, J.L. Rodriguez SanRoman, C. Guerra, and D. Kravetz, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage*. *Gastroenterology*, 1996. 110(3): p. 832-9.
93. Charon, J.P., F.H. Alaeddin, S.A. Pimpalwar, D.M. Fay, S.P. Olliff, R.W. Jackson, R.D. Edwards, I.R. Robertson, J.D. Rose, and J.G. Moss, *Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation*. *J Vasc Interv Radiol*, 2004. 15(11): p. 1219-30.
94. Tripathi, D., J. Ferguson, H. Barkell, K. Macbeth, H. Ireland, D.N. Redhead, and P.C. Hayes, *Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006. 18(3): p. 225-32.
95. Khan, S., C. Tudur Smith, P. Williamson, and R. Sutton, *Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD000553.
96. Forrest, E.H., A.J. Stanley, D.N. Redhead, A.J. McGilchrist, and P.C. Hayes, *Clinical response after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt insertion for refractory ascites in cirrhosis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. 10(5): p. 801-6.

97. Crenshaw, W.B., F.D. Gordon, N.J. McEniff, L.J. Perry, G. Hartnell, H. Anastopoulos, R.L. Jenkins, W.D. Lewis, H.G. Wheeler, and M.E. Clouse, *Severe ascites: efficacy of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treatment*. Radiology, 1996. 200(1): p. 185-92.
98. Rees, C.J., J.D. Rose, C.O. Record, C.P. Day, M.F. Bassendine, O.F. James, and M. Hudson, *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a limited role in refractory ascites*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. 9(10): p. 969-73.
99. Wong, F., K. Sniderman, P. Liu, Y. Allidina, M. Sherman, and L. Blendis, *Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites*. Ann Intern Med, 1995. 122(11): p. 816-22.
100. Ferral, H., H. Bjarnason, S.A. Wegryn, G.J. Rengel, G.K. Nazarian, J.M. Rank, S.M. Tadavarthy, D.W. Hunter, and W.R. Castaneda-Zuniga, *Refractory ascites: early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Radiology, 1993. 189(3): p. 795-801.
101. Deschenes, M., M.P. Dufresne, B. Bui, D. Fenyves, L. Spahr, L. Roy, M. Lafortune, and G. Pomier-Layrargues, *Predictors of clinical response to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients with refractory ascites*. Am J Gastroenterol, 1999. 94(5): p. 1361-5.
102. Barrio, J., C. Ripoll, R. Banares, A. Echenagusia, M.V. Catalina, F. Camunez, G. Simo, and L. Santos, *Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents*. Eur J Radiol, 2005. 55(1): p. 120-4.
103. Bureau, C., J.C. Garcia-Pagan, P. Otal, G. Pomier-Layrargues, V. Chabbert, C. Cortez, P. Perreault, J.M. Peron, J.G. Abraldes, L. Bouchard, J.I. Bilbao, J. Bosch, H. Rousseau, and J.P. Vinel, *Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study*. Gastroenterology, 2004. 126(2): p. 469-75.
104. LaBerge, J.M., L.D. Ferrell, E.J. Ring, and R.L. Gordon, *Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. J Vasc Interv Radiol, 1993. 4(6): p. 779-86.
105. Cura, M., A. Cura, R. Suri, F. El-Merhi, J. Lopera, and G. Kroma, *Causes of TIPS dysfunction*. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191(6): p. 1751-7.
106. Sauer, P., L. Theilmann, S. Herrmann, T. Bruckner, T. Roeren, G. Richter, W. Stremmel, and A. Stiehl, *Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a randomized trial*. Hepatology, 1996. 24(6): p. 1433-6.
107. Alef, M.J., E. Tzeng, and B.S. Zuckerbraun, *Nitric oxide and nitrite-based therapeutic opportunities in intimal hyperplasia*. Nitric Oxide, 2012. 26(4): p. 285-94.

108. Ataya, B., E. Tzeng, and B.S. Zuckerbraun, *Nitrite-generated nitric oxide to protect against intimal hyperplasia formation*. Trends Cardiovasc Med, 2011. 21(6): p. 157-62.
109. Barak, N., R. Zemel, Z. Ben-Ari, M. Braun, and R. Tur-Kaspa, *Nitric oxide metabolites in decompensated liver cirrhosis*. Dig Dis Sci, 1999. 44(7): p. 1338-41.
110. Arkenau, H.T., D.O. Stichtenoth, J.C. Frolich, M.P. Manns, and K.H. Boker, *Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation*. Z Gastroenterol, 2002. 40(11): p. 907-13.
111. Pearce, C.G., S.F. Najjar, M.R. Kapadia, J. Murar, J. Eng, B. Lyle, O.O. Aalami, Q. Jiang, J.A. Hrabie, J.E. Saavedra, L.K. Keefer, and M.R. Kibbe, *Beneficial effect of a short-acting NO donor for the prevention of neointimal hyperplasia*. Free Radic Biol Med, 2008. 44(1): p. 73-81.
112. LaBerge, J. and V.A. Feldstein, *Ultrasound surveillance of tips-why bother?* Hepatology, 1998. 28(5): p. 1433-4.
113. Jirkovsky, V., T. Fejfar, V. Safka, P. Hulek, A. Krajina, V. Chovanec, J. Raupach, M. Lojik, T. Vanasek, O. Renc, and S.M. Ali, *Influence of the secondary deployment of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent grafts on maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency*. J Vasc Interv Radiol, 2011. 22(1): p. 55-60.
114. Jalan, R., A.J. Stanley, D.N. Redhead, and P.C. Hayes, *Shunt insufficiency after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: the whens, whys, hows and what should we do about it?* Clin Radiol, 1997. 52(5): p. 329-31.
115. Singal, A.K., K.S. Chaha, K. Rasheed, and B.S. Anand, *Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies*. World J Gastroenterol, 2013. 19(36): p. 5953-5963.



## **II. Abkürzungsverzeichnis**

**ADH** Antidiuretisches Hormon

**ALAT** Alanin-Aminotransferase

**APACHE** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**ASAT** Aspartat-Aminotransferase

**BMI** Body Mass Index

**CCC** Cholangiozelluläres Karzinom

**CPS** Child-Pugh-Score

**EEG** Elektroenzephalographie

**HBV** Hepatitis B Virus

**HCC** Hepatozelluläres Karzinom

**HCV** Hepatitis C Virus

**HE** Hepatische Enzephalopathie

**HPS** Hepatopulmonales Syndrom

**HRS** Hepatorenales Syndrom

**INR** International Normalized Ratio

**KHK** Koronare Herzerkrankung

**MDV** Mittlere Durchflussgeschwindigkeit

**MELD** Model of Endstage Liver Disease

**NMH** Niedermolekulares Heparin

**NO** Nitritoxid

**NSCLC** Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

**ÖGD** Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

**ÖVB** Ösophagusvarizenblutung

**PAVK** Periphere arterielle Verschlusskrankheit

**PBC** Primär biliäre Zirrhose

**PME** Proteinmangelernährung

**PPG** Portosystemischer Druckgradient

**PPH** Portopulmonale Hypertension

**PSC** Primär sklerosierende Cholangitis

**PTFE** Polytetrafluorethylen

**RA** Refraktärer Aszites

**RAAS** Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

**SBP** Spontan bakterielle Peritonitis

**SMC** Smooth muscle cells

**TIPS** Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

**VB** Varizenblutung

**γGT** Gamma-Glutamyltransferase

### III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: TIPS-Implantation .....	17
Abb. 2: Follow-Up im Verlauf .....	31
Abb. 3 (a-b): CPS und MELD Score im Verlauf .....	33
Abb. 4 (a-f): Laborparameter im Verlauf .....	34
Abb. 5: Aszites im Verlauf .....	36
Abb. 6: Hepatische Enzephalopathie im Verlauf .....	39
Abb. 7: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs .....	41
Abb. 8 (a-e): Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit verschiedener Parameter .....	45
Abb. 9 (a-c): Stentcharakteristika .....	48
Abb. 10: Interventionshäufigkeit nach Stentart .....	50
Abb. 11: PPG nach Wiedervorstellungsgrund .....	50
Abb. 12 (a-c): Interventionscharakteristika .....	51
Abb. 13: Stentoffenheitswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Stentart .....	53
Abb. 14: Stentoffenheitswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child Class .....	55
Abb. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Interventionshäufigkeit .....	57
Abb. 16: MDV in Abhängigkeit von der Shuntfunktion .....	58
Abb. 17: Druckdifferenz in Abhängigkeit von der Interventionsart .....	59

#### IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erkrankungen mit portaler Hypertonie .....	13
Tabelle 2: Diagnosekriterien des HRS .....	15
Tabelle 3: Indikationen für die TIPS-Implantation mit Evidenzgraden.....	18
Tabelle 4: Kontraindikationen für die TIPS-Implantation .....	19
Tabelle 5: Gradeinteilung bei Ösophagusvarizen .....	22
Tabelle 6: Child-Pugh Score .....	24
Tabelle 7: Patientencharakteristika vor TIPS-Implantation .....	28
Tabelle 8: Child-Pugh und MELD Score nach Indikation.....	29
Tabelle 9: Child-Pugh und MELD Score nach Ätiologie .....	29
Tabelle 10: Child-Pugh und MELD Score nach Follow-Up.....	30
Tabelle 11: Laborparameter im Verlauf.....	32
Tabelle 12: Faktoren mit Einfluss auf die Entwicklung des Aszites.....	37
Tabelle 13: Faktoren mit Einfluss auf den Therapieerfolg .....	38
Tabelle 14: Faktoren mit ein Einfluss auf die Entstehung einer HE .....	40
Tabelle 15: Faktoren mit Einfluss auf die Überlebenschancen.....	43
Tabelle 16: Faktoren ohne Einfluss auf die Überlebenschancen .....	44
Tabelle 17: Faktoren mit Einfluss auf die Frühsterblichkeit.....	46
Tabelle 18: Einfluss der Stentart auf das PPG Verhalten.....	47
Tabelle 19: Faktoren mit Einfluss auf die primäre Stentoffenheit .....	54
Tabelle 20: Einfluss der Thrombozytenzahlen auf das Risiko einer frühen Stentstenose .....	56
Tabelle 21: Mortalitätsraten vergleichbarer Studien .....	61

## V. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. C. Büning danke ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die geduldige und kritische Begleitung der Arbeit. Bei meinem Betreuer Herrn Dr. R. Wentrup möchte ich mich für das Interesse an der Arbeit, für die zahlreichen Gespräche und die hilfreiche Unterstützung bedanken. Frau Dr. T. Kottmann und Herrn A. Böttner danke ich für die kritische Durchsicht der statistischen Auswertung.

Ein Dankeschön gilt auch den Mitarbeitern des Krankenblattarchivs der Charité Campus Mitte für die stets schnelle Bereitstellung der Patientenakten.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, Freunden und Kollegen, ohne deren konstante Unterstützung in vielfältiger Weise diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Dank gebührt auch jenen Menschen, die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht mehr erleben durften. Ihr fehlt!

Von Herzen danken möchte ich, allen voran, dem Mann an meiner Seite für die Freiräume zur Bearbeitung dieser in Teilen berufsbegleitenden Dissertation und die immerwährende Motivation und Unterstützung. Ich danke auch meinem kleinen Sohn, der diese Zeilen noch nicht lesen kann, dessen bedingungslose Liebe aber mein täglicher Ansporn war.

## VI. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Schönleber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) bei dekompensierter Leberzirrhose – Eine retrospektive Analyse an der Charité Berlin“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, 20.07.2015

Unterschrift

## **VII. Lebenslauf**

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