

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Retrospektive Evaluation der Offenheitsraten
beim transjugulären intrahepatischen Shunt

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von
Johann-Christoph Müller
aus Hannover

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Teichgräber
2. Prof. Dr. med. J. Hierholzer
3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Krüger

Datum der Promotion: 05.06.2011

Danksagung

Meinem Betreuer, PD Dr. Teichgräber, bin ich zu großem Dank verpflichtet - für die Überlassung des Themas und die vielen anregenden Diskussionen und Hinweise, die mich zu weiterem selbstständigen Arbeiten animierten.

Herrn Professor Hamm danke ich dafür, dass er die Voraussetzungen für diese Arbeit an seiner Klinik schuf und mir die nötige Zeit zur Fertigstellung gab.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern Christine und Claus-Dieter für das in mich gesetzte Vertrauen danken. Auch danke ich ihnen für die grenzenlose Unterstützung und den Rückhalt im Verlauf meines Medizinstudiums, der Zeit danach und während meiner Promotion. Ohne Euch hätte ich das alles nie geschafft! Ich habe großes Glück, Euch als Eltern zu haben.

Ich möchte mich bei meiner kleinen Schwester Swaantje, meinem Opa Herbert und meiner Großmama Ingeborg bedanken, die immer an mich geglaubt haben.

Sandra, Du hast so oft auf mich Rücksicht genommen. Vielen Dank dafür, ich weiß, ich habe Dich zuweilen sehr strapaziert.

Nicht unerwähnt bleiben darf mein Kollege Martin, Danke für Deine Zeit und die wertvollen Ratschläge.

Zuletzt möchte ich mich noch bei Lorenzo bedanken. Was gibt es morgen zu essen?

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Leberzirrhose und portale Hypertension.....	1
1.1.1 Ursachen der Leberzirrhose	1
1.1.2 Portale Hypertension als Folge der Leberzirrhose	1
1.1.3 Komplikationen der portalen Hypertension.....	2
1.1.3.1 Varizen als Folge portocavaler Umgehungskreisläufe.....	2
1.1.3.2 Aszites	3
1.1.3.3 Hepatische Enzephalopathie.....	4
1.1.4 Therapie der portalen Hypertension und ihrer Folgen.....	5
1.1.4.1 Varizen und Varizenblutung.....	5
1.1.4.2 Aszites	6
1.1.4.3 Hepatische Enzephalopathie.....	6
1.2 Der Transjuguläre Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS)	7
1.2.1 Historische Entwicklung.....	7
1.2.2 Methode der TIPS Implantation.....	8
1.2.3 Indikationen zur TIPS-Implantation.....	9
1.2.4 Kontraindikationen der TIPS-Implantation	9
1.2.5 Konsequenzen des TIPS	10
1.2.6 Komplikationen der TIPS-Implantation	10
1.2.6.1 Komplikationen während der TIPS-Anlage	10
1.2.6.2 Komplikationen nach erfolgreicher TIPS-Anlage	10
1.2.6.2.1 Stenosen und Verschlüsse des Shunts.....	11
1.2.6.2.2 Hepatische Enzephalopathie.....	12
1.3 Fragestellung dieser Arbeit	12

2 Material und Methoden 13

2.1 Datenerhebung.....	13
2.2 TIPS-Implantation	13
2.2.1 Vordiagnostik beim Patienten	13
2.2.2 Methode der TIPS-Implantation.....	13

2.2.3	Verwendete Stent-Materialien.....	14
2.2.4	Kontrolluntersuchungen und Nachsorge	15
2.3	Definitionen.....	15
2.3.1	Child-Pugh-Score	15
2.3.2	Erfolgreiche TIPS-Implantation.....	16
2.3.3	Interventionen.....	16
2.3.4	Shunt-Offenheit.....	16
2.4	Statistische Auswertung.....	16
3	Ergebnisse 18	
3.1	Indikationen und Patientenkollektiv.....	18
3.1.1	Indikationen zur TIPS-Anlage	18
3.1.2	Charakteristika der Patienten zur TIPS-Anlage	19
3.2	TIPS-Implantation	20
3.2.1	Materialien	20
3.2.2	Anlage von überlappenden Stents.....	22
3.2.3	Druckreduzierung durch TIPS	22
3.2.4	Technischer Erfolg.....	23
3.3	Verlauf nach TIPS-Implantation	24
3.3.1	Patienten ohne Verlaufskontrollen.....	24
3.3.1.1	Verlauf und Charakteristika der Patienten.....	24
3.3.1.2	Verwendete Materialien bei TIPS-Implantation.....	25
3.3.1.3	Drücke bei TIPS-Implantation.....	25
3.3.2	Patienten mit Verlaufskontrollen.....	26
3.3.2.1	Charakteristika der Patienten.....	26
3.3.2.2	Verwendete Materialien bei TIPS-Implantation.....	27
3.3.2.3	Drücke bei TIPS-Implantation.....	28
3.3.3	Übersicht zu den Verläufen.....	29
3.3.3.1	Follow-Up.....	29
3.3.3.2	Interventionen	29
3.3.3.3	Interventionsgründe und deren Ursachen.....	30
3.3.3.4	Verwendete Materialien	31
3.3.3.5	Im Verlauf ermittelte Drücke.....	32
3.3.3.6	Primäre-Offenheit des Shunts und der Einfluss des Stent-Materials.....	32

3.3.3.6.1	Primäre-Shunt-Offenheit.....	32
3.3.3.6.2	Einfluss des Stent-Materials auf die primäre-Offenheit des Shunts	34
3.3.4	Überleben nach TIPS-Implantation und Einflussfaktoren auf das Überleben.....	34
3.3.4.1	Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation.....	34
3.3.4.2	Einflussfaktoren auf das Überleben	36
3.3.4.2.1	Geschlecht.....	36
3.3.4.2.2	Alter.....	36
3.3.4.2.3	Child-Pugh-Klassifikation	37
3.3.4.2.4	Ätiologie der Leberzirrhose.....	38
3.3.4.2.5	Indikationen für die Anlage eines TIPS	39
3.3.4.2.6	Gemessene Drücke bei TIPS-Implantation	40
3.3.4.2.6.1	Senkung des portokavalen Druckgradienten um mehr als 50%.....	41
3.3.4.2.6.2	Senkung des portokavalen Druckgradienten nach TIPS-Implantation auf ≤ 12 mmHg.....	41
3.3.4.2.7	Überleben nach Offenheitsraten	42

4 Diskussion 44

4.1	Kritische Einschätzung der Daten	44
4.2	Epidemiologie.....	44
4.3	TIPS-Implantation	46
4.3.1	Technischer Erfolg	46
4.3.2	Drucksenkung im portalvenösen System.....	47
4.4	Verlauf.....	48
4.4.1	Verlaufskontrollen und Interventionen.....	48
4.4.2	Primäre Shunt-Offenheit und Einfluß des Stent-Materials.....	50
4.5	Überleben nach TIPS- Implantation und Einflüsse auf das Überleben	52
4.5.1	Gesamt-Überleben.....	52
4.5.2	Einflussfaktoren auf das Überleben.....	53
4.6	Grundlagen für zukünftige Studien.....	57

5 Zusammenfassung 59

6 Quellenverzeichnis 61

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Entstehung des Aszites bei Leberzirrhose.....	4
Abb. 2. Indikationen der TIPS-Implantation	18
Abb. 3. Anzahl der jährlichen TIPS-Implantationen.....	19
Abb. 4. Indikationen zur TIPS-Implantation bei Patienten mit mindestens einer angiographischen Verlaufskontrolle.....	27
Abb. 5. Wahrscheinlichkeit eines primär offenen Shunts im Beobachtungszeitraum	33
Abb. 6. Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation (n=153).....	35
Abb. 7. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Patientenalter bei TIPS-Implantation.....	37
Abb. 8. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klasse	38
Abb. 9. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzirrhose....	39
Abb. 10. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Indikation zur TIPS-Implantation.....	40
Abb. 11. Überleben in Abhängigkeit von der Shunt-Offenheit	43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Indikationen zur TIPS-Implantation (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009; Boyer und Haskal 2005; de Franchis 2005)	9
Tab. 2. Komplikationen nach TIPS-Implantation (Boyer und Haskal 2005; M. Cura u. a. 2008).....	11
Tab. 3. Implantierte Stents	15
Tab. 4. Ätiologie der Leberzirrhose	20
Tab. 5. Implantierte Stents	21
Tab. 6. Länge der implantierten Stents.....	21
Tab. 7. Stents bei Implantation und überlappend angebrachte Stents.....	22
Tab. 8. Frustrane Versuche bei TIPS-Anlage	23
Tab. 9. Druckveränderung nach TIPS-Implantation	24
Tab. 10. Gründe für fehlende Verlaufskontrollen	24
Tab. 11. Druckveränderung nach TIPS-Implantation bei Patienten ohne Kontrollangiographie.....	26
Tab. 12. Implantierte Stents bei Patienten mit mindestens einer angiographischen Kontrolle	28
Tab. 13. Anzahl der Interventionen pro Patient	30
Tab. 14. Implantierte Stents im gesamten Beobachtungszeitraum	32
Tab. 15. Wahrscheinlichkeit eines primär-offenen-Shunts und Anzahl der durchgeführten Interventionen.....	33

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose und portale Hypertension

Die Leberzirrhose, als Folge chronischer Lebererkrankungen oder chronisch einwirkender Noxen, ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Allein in Deutschland sterben jährlich 18 von 100.000 Männern und 7 von 100.000 Frauen an Leberzirrhose und ihren Folgen (Bosetti u. a. 2007).

1.1.1 Ursachen der Leberzirrhose

Die Vorstufe der Leberzirrhose ist meist eine chronische Hepatitis für die es unterschiedliche Ätiologien gibt. Neben den häufigsten Ursachen - einem chronischen Alkoholmissbrauch und einer Hepatitis C, können auch die Hepatitisviren B und D, Autoimmunhepatitiden, biliäre Ursachen wie die primäre biliäre Zirrhose oder die primär sklerosierende Cholangitis, Stoffwechselerkrankungen wie der Morbus Wilson, das Budd-Chiari-Syndrom und multiple Noxen wie Medikamente und Chemikalien für die Entwicklung einer Zirrhose verantwortlich sein.

Während in den industrialisierten Staaten der Alkoholkonsum zurückgeht ist in vielen Entwicklungsländern und osteuropäischen Staaten das Gegenteil der Fall. Dennoch ist in den Industrieländern Alkoholkonsum weiterhin die häufigste Ursache einer Leberzirrhose und diese ist im Gegensatz zu den weniger entwickelten Ländern in den Industrieländern auf eine deutlich geringere Rate an viral induzierten Hepatitiden zurück zu führen (Reuben 2008).

Die Autoimmunhepatitis ist definiert durch einen chronisch verlaufenden Entzündungsprozeß in der Leber, dessen Ursache unklar ist. Sie ist gekennzeichnet durch eine negative Virusserologie und das Fehlen angeborener oder erworbener Störungen. Häufig ist die Autoimmunhepatitis mit autoimmun bedingten Erkrankungen extrahepatischer Organe assoziiert (Gerok und H. E. Blum 1995).

1.1.2 Portale Hypertension als Folge der Leberzirrhose

Die portale Hypertension und ihre Folgen sind hauptverantwortlich für die hohe Mortalität der an einer Leberzirrhose erkrankten Patienten. Sie ist die Folge einer durch noduläre Regenerate ausgezeichneten Parenchymnekrose. Aufgrund einer vermehrten Fibrogenese ändert sich die Leberarchitektur, insbesondere die Gefäßversorgung der Leberläppchen und die Mikrozirkulation in den Leberazini. Es resultiert eine Zunahme des sinusoidalen und postsinusoidalen Strömungswiderstandes der zu einer Druckzunahme im portalvenösen System und zu einer Vasodila-

tation der splanchnischen Gefäße führt (Gerok und H. E. Blum 1995). Der erniedrigte Tonus der splanchnischen Gefäße führt wiederum zu einer Erhöhung des portalvenösen Blutflusses und damit zu einem erniedrigten effektiven Blutvolumen. Durch die entstehende Hypovolämie werden vermehrt vasoaktive Mediatoren (z.B. Stickoxid, Prostaglandine) ausgeschüttet, die den intrahepatischen Gefäßwiderstand erhöhen und zu einem weiteren Anstieg des portalvenösen Drucks führen (J Bosch und García-Pagán 2000). Die bei einer Leberzirrhose auftretende intrahepatisch-sinusoidale Widerstandserhöhung ist die häufigste Ursache der portalen Hypertension. Prähepatische- und posthepatische Ursachen spielen eine nur untergeordnete Rolle (Gerok und H. E. Blum 1995).

Als portale Hypertension wird eine persistierende Erhöhung des Blutdrucks im Pfortadersystem bezeichnet. Unter Normalbedingungen sollte dieser zwischen 7 und 12 mmHg betragen. Da der Pfortaderdruck je nach Körperlage, Atemphase und intraabdominellen Druck variiert, wird zur objektiven Bewertung des Druckes der portosystemische Druckgradient zwischen Vena cava superior und der Vena portae herangezogen. Er errechnet sich aus der Differenz der in V. cava superior und in V. portae herrschenden Drücke. Physiologischeweise beträgt dieser 3-6 mmHg (J Bosch u. a. 1989). Eine exakte Druckmessung ist nur durch die Gefäßsondierung möglich.

1.1.3 Komplikationen der portalen Hypertension

Die klinischen Auswirkungen der portalen Hypertension sind unter anderem Varizen, Aszites, hepatischer Hydrothorax und Splenomegalie. Für die Diagnosestellung der portalen Hypertension sind die Sonographie, die Duplexsonographie sowie die Endoskopie etablierte Verfahren.

1.1.3.1 Varizen als Folge portocavaler Umgehungskreisläufe

Auf Grund der andauernden Druckerhöhung im portalvenösen System kommt es zur Ausbildung von Kurzschlussverbindungen zwischen der V. portae oder ihren Ästen und der V. cava superior oder inferior. Bei einem normalen Pfortaderdruck überlicherweise verschlossene oder nur minimal durchblutete Anastomosengefäße werden wiedereröffnet und erweitert. Diese portokavalen Kollateralgefäße bilden sich bevorzugt in folgenden Gebieten:

- Über die V. coronaria ventriculi oder die Vv. gastricae breves, die aus der V. lienalis entspringen, zudem über die Vv. azygos und hemiazygos in die V. cava superior. Eine Erweiterung der Kollateralen führt in der Submucosa der Kardiaregion des Magens und dem unteren Ösophagus zur Ausbildung von Ösophagus- und Magenfundusvarizen.

- Die V. mesenterica inferior speist die V. rectalis superior, welche wiederum mit der V. rectalis inferior anastomosiert. Deren Blut fließt über die V. iliaca interna in die untere Hohlvene ab. Es resultieren erweiterte Venen in der Submucosa des Rektums.
- Eine Wiedereröffnung der V. umbilicalis im Ligamentum teres hepatis mit dem Abfluss über die epigastrischen Venen der vorderen Bauchwand und damit die V. iliaca führt zur Ausbildung eines Caput medusae.
- Über kleinere Venen, die direkt in die V. cava inferior münden, kann Blut aus der V. mesenterica inferior beziehungsweise V. mesenterica superior drainiert werden. Diese Kollateralen können im Bereich des Darmes zu sogenannten ektopen Varizen führen (Gerok und H. E. Blum 1995).

1.1.3.2 Aszites

Definitionsgemäß bezeichnet Aszites eine Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Die Ätiologie des Aszites ist vielfältig. Er kann kardial oder entzündlich bedingt sein oder auf Grund eines malignen Prozesses auftreten. Bei der Leberzirrhose mit portaler Hypertension spricht man von „portalem Aszites“. Dieser entsteht durch Missverhältnisse zwischen lokalem, onkotischem und hydrostatischem Druck, die zu einer Störung des Flüssigkeitsaustausches führen. Ferner spielt ein Missverhältnis zwischen Lymphproduktion und -abfluss eine Rolle in deren Folge es zu einem Auspressen von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem in die freie Bauchhöhle kommt (Gerok und H. E. Blum 1995). Mediatoren wie Endotoxine und Zytotoxine, welche auf Grund der erhöhten intestinalen Permeabilität und der verminderten Filterfunktion der Leber in den Blutkreislauf gelangen, führen zu einer arteriellen Vasodilatation und ermöglichen die Entstehung von Aszites.

Große Mengen Aszites können zu erheblichen Beschwerden führen, wobei insbesondere Dyspnoe, Immobilität, Schmerzen und größere Hernien hervorzuheben sind. Weitere Organsysteme können mit einbezogen werden wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz, ein akutes Nierenversagen oder ein hepatorenales Syndrom. Kommt es zur Infektion des Aszites ohne intraabdominellen Infektfokus spricht man von einer spontanen bakteriellen Peritonitis. Bei der Diagnostik des Aszites mittels Ultraschall oder anderen radiologischen Methoden wie CT oder MRT sollten stets auch Ursache und Dignität mittels Parazentese abgeklärt werden. Um maligne Erkrankungen auszuschließen sollte das Punktat auf das Vorhandensein von malignen Zellen untersucht werden. In Abbildung 1. ist das Zusammenspiel der pathogenetischen Faktoren verdeutlicht.

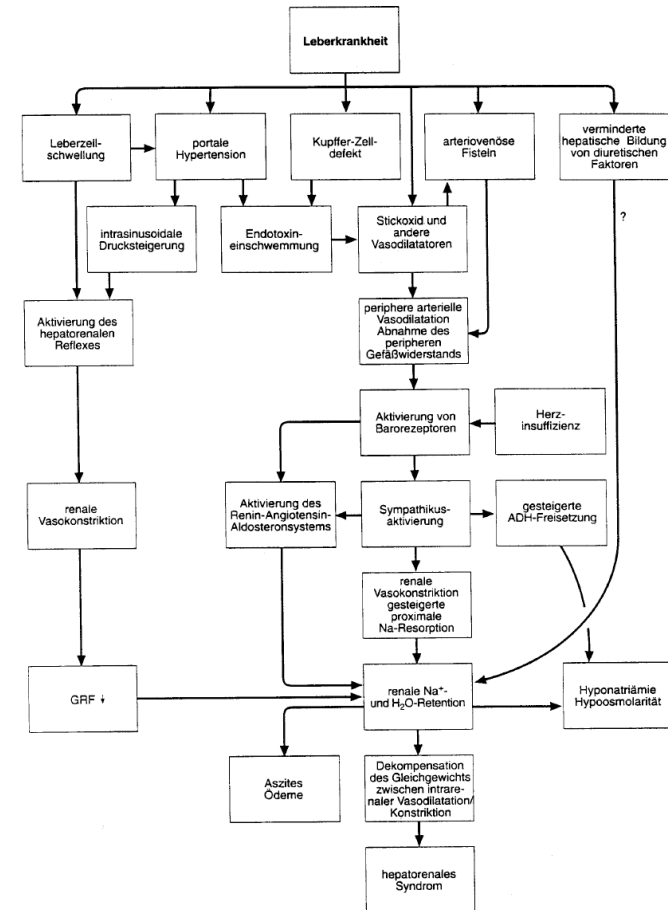


Abb. 1. Entstehung des Aszites bei Leberzirrhose

1.1.3.3 Hepatische Enzephalopathie

Als hepatische Enzephalopathie werden psychische und neurologische Symptome bezeichnet, die in Folge einer Lebererkrankung auftreten. Ätiologisch ist ein zirrhotischer Leberumbau mit

Ausbildung portokavaler Kollateralen von Bedeutung. Auf Grund der gestörten Leberfunktion und dem vermehrten Blutfluss über Umgehungskreisläufe ist die erkrankte Leber nicht in der Lage endogene Neurotoxine aus dem Pfortaderblut zu eliminieren. Entscheidend ist hier die Konzentration des neurotoxischen Ammoniaks, welcher im Darm beim Abbau von Proteinen, Harnstoff und Aminosäuren entsteht (Gerok und H. E. Blum 1995). Funktionelle Störungen der Astrozyten durch Zellschwellung, Störungen der Blut-Hirn Schranke und Konzentrationsänderungen intrazerebraler Neurotransmitter spielen eine weitere Rolle in der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie (Häussinger u. a. 2000).

Es zeigen sich Symptome wie Schlafstörungen, Ruhelosigkeit und Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und offensichtliche Bewusstseinsstörungen wie Somnolenz und Desorientiertheit bis hin zu Bewusstlosigkeit und Koma. Sie kann unterteilt werden in eine episodische-, eine wiederkehrende hepatische Enzephalopathie mit mehr als zwei Episoden und eine persistierende hepatische Enzephalopathie (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009).

1.1.4 Therapie der portalen Hypertension und ihrer Folgen

1.1.4.1 Varizen und Varizenblutung

Die zu ergreifenden therapeutischen Maßnahmen richten sich primär danach, ob lediglich Varizen vorhanden sind, bisher jedoch noch kein Blutungsereignis stattgefunden hatte (Primärprophylaxe), ob bereits eine Blutung stattgefunden hatte (Sekundärprophylaxe), oder ob es sich um eine Akutsituation mit aktiver Blutung handelt, die gestoppt werden muss.

Zur Primärprophylaxe der Varizenblutung gibt es zwei etablierte Wege: Die Senkung des portalvenösen Drucks mittels nicht selektiven β -Blockern und die Ligatur vorhandener Varizen. Nicht selektive β -Blocker (z. B. Propanaolol, Nadolol) senken den portalvenösen Druck in dem sie das Herzzeitvolumen reduzieren und durch splanchnische Vasokonstriktion zu einer Reduktion des Zuflusses zum portalvenösen System führen. Die endoskopische Varizenligatur führt durch Applikation von Gummiringen auf die Varizen zu einer Obliteration der Knoten (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009).

Um eine akute Blutungssituation aus gastroösophagealen Varizen zu kontrollieren wird eine Kombination aus endoskopischer und pharmakologischer Therapie empfohlen. Initial sollte der portalvenöse Druck über eine splanchnische Vasokonstriktion mittels vasoaktiven Medikamenten (z. B. Somatostatin, Terlipressin, Octeotrid) gesenkt werden. Eine diagnostische Ösophago-Gastroskopie sollte, wenn Anzeichen einer blutenden Varize gefunden werden, mit einer endo-

skopischen Varizenligatur kombiniert werden. Falls die endoskopische Varizenligatur nicht gelingt, kann eine Sklerosierung der blutenden Varize mittels Gewebekleber (z. B. N-butylcyanoacrylat) erwogen werden (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009; de Franchis 2005). Zudem ist eine Ballontamponade der Blutungsquelle - z. B. mittels Sengstaken-Blakemore-Sonde oder Linton-Sonde möglich - wenngleich diese ist nur zur kurzzeitigen Überbrückung bei massiven Blutungen indiziert ist.

Die Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung sollte unmittelbar nach dem ersten Blutungsereignis initiiert werden. Die therapeutischen Maßnahmen beinhalten weiterhin die pharmakologische Therapie mittels nicht selektiven β -Blockern sowie die endoskopische Therapie (Sklerosierung und/oder Ligatur der Varizen). Führt dies nicht zu einem Behandlungserfolg besteht noch die Möglichkeit einer elektiven, chirurgischen Shunt-Operation. Hierbei wird der Blutfluss durch die Leber über chirurgisch etablierte portocavale Anastomosen teilweise oder komplett umgeleitet.

1.1.4.2 Aszites

Die Therapie eines unkomplizierten Aszites basiert auf einer Natriumrestriktion und diuretischer Therapie. Die Salzaufnahme pro Tag sollte 1-2g nicht überschreiten. Pharmakotherapeutisch sollte eine Therapie mit Spironolacton allein oder in Kombination mit Furosemid eingeleitet werden. Bei massiven Aszitesmengen und starkem Leidensdruck der Patienten kann der medikamentösen Therapie eine einmalige Parazentese mit Albuminsubstitution vorangestellt werden. Refraktärer Aszites, also ein Aszites, der auch mit maximaler Therapie nicht beherrscht werden kann, sollte zusätzlich mit wiederholten Parazentesen mit Albuminsubstitution behandelt werden. Alternativ kann auch die chirurgische Anlage eines peritoneo-venösen Shunts Abhilfe schaffen (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009). Letzten Endes ist immer auch eine orthotope Lebertransplantation zu erwägen.

1.1.4.3 Hepatische Enzephalopathie

Die Therapie der episodischen hepatischen Enzephalopathie basiert auf der Identifikation des Auslösers (z. B. vermehrte Proteinaufnahme, Infektionen) und dessen Ausschaltung. Lactulose ist das Mittel der Wahl zur Behandlung einer hepatischen Enzephalopathie. Durch eine Ansäuerung des Stuhls und eine Beschleunigung der Kolonpassage wird die Ammoniakbildung vermindert. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die antibiotische Elimination der bakteriellen Flora

des Kolons (z. B. mit Neomycin). Auch in der Therapie der wiederkehrenden oder chronischen hepatischen Enzephalopathie ist Lactulose das Mittel der Wahl. Eine Proteinrestriktion ist nicht mehr indiziert, da sie über die Zeit zu einer weiteren Schwächung des Patienten führt (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009).

1.2 Der Transjuguläre Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS)

1.2.1 Historische Entwicklung

Der Transjuguläre Intrahepatische Portosystemische Stent-Shunt wurde erstmals von Joseph Rösch im Rahmen einer Forschungsreihe zur transjugulären Portographie als „Radiologic Portocaval Shunt“ beschrieben (Rösch, Hanafee, und Snow 1969). 1982 veröffentlichte Colapinto eine Reihe von 6 Fällen zur Etablierung eines portosystemischen Shunts mittels Ballonkatheter (Colapinto u. a. 1983). Der erste Metallstent wurde von Palmaz 1985 eingesetzt um den schnellen Verschluss des Parenchymtraktes zu verhindern. 1988 veröffentlichte Rössle die erste klinische Versuchsreihe zum Thema TIPS. Zu dieser Zeit stand zur Therapie schwerer und wiederkehrender Blutungen aus Ösophagusvarizen nur die Sklerotherapie sowie die chirurgische Shunt-Operation zur Verfügung. Der TIPS konnte sich hier zur schnellen Behandlung der den Varizen zu Grunde liegenden portalen Hypertension behaupten, insbesondere multimorbide Patienten mit schwerer Leberdekompensation profitierten von dem im Vergleich zum chirurgischen Eingriff schonenden Verfahren (Sanyal u. a. 1997). Es fiel auf, dass neben den varikösen Blutungen bei den meisten Patienten auch der Aszites zurückging. Der positive Einfluss des TIPS auf schwer zu behandelnden oder refraktären Aszites trug maßgebend zur wachsenden Akzeptanz bei. Auch Komplikationen wie die Ausbildung einer möglichen hepatischen Enzephalopathie oder eine Shunt-Insuffizienz konnten den Vormarsch des TIPS in der Behandlung der Folgen portaler Hypertension nicht aufhalten. Der TIPS wurde neben der Blutung aus gastroösophagealen Varizen und refraktärem Aszites bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen eingesetzt, beispielsweise dem hepatorenalen Syndrom, zur Überbrückung der Wartezeit zur Lebertransplantation, einem Budd-Chiari-Syndrom und dem zirrhotisch-bedingten Hydrothorax. Auf Grund der vermehrten Anwendung des TIPS und bisher fehlender Richtlinien traf sich 1994 das National Digestive Disease Advisory Board, um die Indikationen und Kontraindikationen zur elektiven und notfallmäßigen TIPS-Implantation festzulegen. 2001 definierte die Society of Interventional Radiology die erfolgreiche TIPS-Implantation als offenen intrahepatischen Shunt kombiniert mit einer Senkung des portokavalen Druckgradienten unter 12mmHg. Mittlerweile hat sich die Mei-

nung etabliert, dass Patienten mit Blutungen aus gastroösophagealen Varizen von einer Senkung des portocavalen Druckgradienten um 30-50% des Ausgangswertes profitieren (G Garcia-Tsao 2001). Um die Entwicklung einer Shunt-Insuffizienz durch Kollabieren des geschaffenen Lumens und insbesondere auch eine mögliche Galleleckage zu vermindern, wurden die Metallstents mit speziellen Materialien überzogen und somit ein Endograft hergestellt. Um effektiv zu sein, müsste das verwendete Material biokompatibel, nicht thrombogen und impermeabel für Galleflüssigkeit und Zellen sein, die Bildung eines endothelialen Überzugs sollte nicht behindert werden. Versuche mit Polyester überzogenen Stents an Schweinen führten auf Grund der hohen Thrombogenität zu schlechten Offenheitsraten (P Ota u. a. 1999). 1995 wurden die ersten Ergebnisse mit Polytetrafluoroethylen (PTFE) überzogenen Stents am Tiermodell mit deutlich verbesserten Offenheitsraten der Endografts gegenüber dem Metallstent vorgestellt (Nishimine u. a. 1995). Die Entwicklung PTFE-überzogener Stentgrafts führte auch in klinischen Studien zu einer deutlichen Verbesserung der Offenheitsraten des intrahepatischen Shunts (Tripathi u. a. 2006)

1.2.2 Methode der TIPS Implantation

Zunächst wird präinterventionell zum Ausschluss einer Thrombose die Offenheit der Pfortader und der Lebervenen entweder mittels Duplexsonographie, kontrastmittelunterstützter Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) geprüft.

Die Implantation eines TIPS kann in Sedierung oder Narkose durchgeführt werden. Als perkutaner Zugang wird bevorzugt die rechte Vena jugularis interna genutzt. Nach Einbringen einer Schleuse wird bevorzugt die rechte Lebervene mit einem Führungsdraht sondiert. Unter sonographischer Kontrolle wird das portalvenöse System durch das Leberparenchym, also transhepatisch, punktiert. Nach Sondierung des Pfortadersystems, Angiographie und Druckmessung im zentralvenösen und portalvenösen System wird der Parenchymkanal aufgedehnt und der Stent implantiert. Es erfolgt eine angiographische Kontrolle und eine weitere Druckmessung. Gegebenenfalls wird der Stent nachdilatiert. Die korrekte Anpassung des Stents an den Parenchymtrakt ist für den Erfolg der Therapie von größter Wichtigkeit, da ein zu kurz oder zu lang gewählter Stent zu hämodynamischen Turbulenzen führen und den Ein- oder Ausfluss behindern kann (Clark 2008a, 2008b).

1.2.3 Indikationen zur TIPS-Implantation

In den letzten Jahren ist die TIPS-Implantation bei vielen Krankheitsbildern angewandt worden. In kontrollierten prospektiven Studien konnte die Effektivität der TIPS-Implantation für die Indikationen refraktärer Aszites und rezidivierende Varizenblutung bestätigt werden hingegen bedürfen weitere Anwendungsgebiete des TIPS weiterer Studien. Tabelle 1 fasst mögliche Indikationen zusammen.

Tab. 1. Indikationen zur TIPS-Implantation (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009; Boyer und Haskal 2005; de Franchis 2005)

Gesicherte Indikationen	Mögliche Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Blutung aus gastroösophagealen Varizen, bei Versagen der pharmakologischen und endoskopischen Therapie • Rezidivierende Blutung aus gastroösophagealen Varizen bei Versagen der pharmakologischen und endoskopischen Therapie • Refraktärer Aszites 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatischer Hydrothorax • Hepato-Renales-Syndrom • Hepato-Pulmonales-Syndrom • Budd-Chiari-Syndrom • Venookklusive Erkrankung • Portale hypertensive Gastropathie • Antrale vaskuläre Ektasie

1.2.4 Kontraindikationen der TIPS-Implantation

Der Transjuguläre Intrahepatische Portosystemische Shunt sollte nur von erfahrenen interventionellen Radiologen/Gastroenterologen implantiert werden. Die Entscheidung zu einer TIPS-Anlage ist in einem interdisziplinären Team aus Gastroenterologen, interventionell tätigen Radiologen und wenn möglich einem Transplantationsmediziner zu treffen. Sie müssen das Risiko der TIPS-Implantation mit dem Schweregrad des Leidens des Patienten sowie der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten bis hin zur möglichen Lebertransplantation abwägen.

Absolute Kontraindikationen der TIPS-Implantation sind unter anderem eine Herzinsuffizienz, ein schwerer pulmonaler Hypertonus, intermittierende episodische oder chronische hepatische Enzephalopathien, eine polyzystische Leberdegeneration und Leberabszesse. Desweiteren ist die Verwendung als Primärprophylaxe einer Blutung aus gastroösophagealen Varizen obsolet. Relative Kontraindikationen können Lebertumoren, insbesondere bei Obstruktion der Lebervenen, eine Pfortaderthrombose, schwere Koagulopathien, eine Thrombozytopenie und eine moderate pulmonale Hypertension sein. Liegt eine relative Kontraindikation vor, kann die Implantation eines TIPS erwogen werden, jedoch sollte dabei mit einer deutlich erschwerten Implantation und einem problematischen Verlauf gerechnet werden (Colombato 2007; Boyer und Haskal 2005).

1.2.5 Konsequenzen des TIPS

Durch die Anlage eines TIPS wird eine Kurzschlussverbindung zwischen der V. portae und der V. cava inferior geschaffen. Dies führt zu einem Blutfluss aus dem portalvenösen System in den zentralen Kreislauf unter Umgehung der Leber. Hämodynamische und metabolische Veränderungen sind die Folge, da die Filterfunktion der Leber umgangen wird. Kleinere Shunt-Durchmesser entlasten dabei die V. portae, erlauben aber weiterhin einen Blutfluss durch noch erhaltenes Leberparenchym und schalten die Leber damit funktionell nicht vollständig aus (Rössle u. a. 2001).

1.2.6 Komplikationen der TIPS-Implantation

Die Komplikationen einer TIPS-Implantation können in zwei Gruppen eingeteilt werden, zum einen diejenigen Komplikationen, die in direktem Zusammenhang mit der Implantation stehen, zum anderen Komplikationen, die nach erfolgreicher TIPS-Anlage entstehen können.

1.2.6.1 Komplikationen während der TIPS-Anlage

Im Rahmen der venösen Punktion können durch Fehlversuche Einblutungen in das Leberparenchym entstehen, zudem sind lokale Komplikationen an der Punktionsstelle (AV-Fistel, Hämato-me) und ein Pneumothorax möglich. Während der Passage des Führungsdrahtes entlang des Herzens kann es zu Herzrhythmusstörungen kommen. Der technisch anspruchsvollste Teil der Intervention ist die Sondierung der V. portae. Neben Punktion von Leberarterien und Gallengängen ist eine Perforation der Leberkapsel möglich mit der Folge eines Hämoperitoneums (Burroughs und Patch 1999).

1.2.6.2 Komplikationen nach erfolgreicher TIPS-Anlage

Auf Grund des neu geschaffenen Kurzschlusses zwischen V. portae und der V. cava inferior kommt es unmittelbar zu einem erhöhten Blutfluss zum Herzen. Dies kann bei vorgeschädigtem Herzen oder bereits existierendem pulmonalen Hypertonus zu einem Cor pulmonale und einem Lungenödem führen, deweiteren ist ein Myokardinfarkt ist möglich. Selten kommt es zu Traumatisierung von Erythrozyten am Metallstent und damit zur Hämolyse. Weitaus häufigere Kom-

pplikationen sind Verschlüsse und Stenosen des Stentmaterials sowie die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie. Tabelle 2 zeigt die häufigsten Komplikationen.

Tab. 2. Komplikationen nach TIPS-Implantation (Boyer und Haskal 2005; M. Cura u. a. 2008)

Komplikation	Häufigkeit in %
• TIPS- Dysfunktion	
○ Thrombose	5-15
○ Stenose / Verschluss	18-78
• Hepatische Enzephalopathie	20-31

1.2.6.2.1 Stenosen und Verschlüsse des Shunts

Kommt es bei der Implantation des Stents zu einer Verletzung von Gallengängen, so kann nach Etablierung eines Metallstents die proinflammatorische Wirkung der eintretenden Galle häufiger zu Stentthrombosen führen; unter Verwendung PTFE-beschichteter Stentgrafts sollte diese Komplikation nicht mehr auftreten. Eine weitere Komplikation, die hauptsächlich bei nicht beschichteten Stents auftritt, ist die Pseudointimahyperplasie. Hier kommt es zu einer Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten die in den Stent proliferieren und so zu einer Lumenverengung führen. Im Gegensatz dazu tritt die Intimahyperplasie sowohl bei PTFE-beschichteten als auch bei nicht beschichteten Stents auf (Clark 2008a). Ätiologisch wird für die Einengung des Shuntlumens am Leber- oder portalvenenseitigen Ende eine nicht korrekte Stent-Lage vermutet. Sie führt zu vermehrten Turbulenzen und zu Scherstress, mit der Folge einer Proliferation der Tunica intima (M. Cura u. a. 2008). Eine Stentthrombose kann sich auf Grund vermehrter Turbulenzen bei bevorstehender Stenose bilden. Das Stentmaterial kann abknicken, brechen oder dislozieren. Selten kommt es zu einer Infektion des Stentmaterials (Armstrong und MacLeod 2003).

Bei Verschlüssen oder interventionsbedürftigen Stenosen wird eine Rekanalisation des Shunts angestrebt. Möglichkeiten der Aufrechterhaltung der Shuntfunktion sind Ballonangioplastie und/oder das Einbringen eines Stent-in-Stent oder alternativ eines Stentgrafts.

1.2.6.2.2 Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie nach TIPS-Implantation beruht auf einem Anstieg neurotoxischer Substanzen aus dem Gastrointestinaltrakt, insbesondere Ammoniak, die auf Grund des artifizialen Kurzschlusses zwischen V. portae und der V. cava inferior in geringerem Umfang durch die Leber aus dem Blut gefiltert werden. Bei einem Großteil der Patienten reicht eine medikamentöse Behandlung aus um die Beschwerden zu behandeln. Lediglich bei 3-7% sind weitere, interventionelle Maßnahmen nötig (Madoff u. a. 2004). Endovaskulär wird das über den Kurzschluss fließende Blutvolumen verringert mit dem Ziel, dass in der Leber gefilterte Blutvolumen zu erhöhen. Dazu kann mit Hilfe von speziellen Reduktionsstents der Durchmesser des vorhandenen Shunts verringert werden. Führt dies nicht zum Erfolg kann erwogen werden, den TIPS reversibel oder irreversibel zu verschließen (Madoff, Wallace, Ahrar, und Richard R Saxon 2004).

1.3 Fragestellung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist eine Bestandsaufnahme aller von 1999 bis Ende 2009 erstmalig durch eine TIPS-Anlage therapierten Patienten, ihrer Indikationen und der weiteren angiographischen Kontrollen. Dabei soll überprüft werden, welches Patientengut, abhängig von Indikation für die TIPS-Implantation, Child-Pugh-Stadium, Ätiologie der Zirrhose, Druckverhältnisse vor und nach Stent-Implantation oder verwendetem Stentmaterial einen Vorteil im Überleben nach TIPS-Implantation zeigt. Die Wahrscheinlichkeit von Stent-Stenosen oder -Verschlüssen und deren Gründe sollen untersucht und der Einfluss des verwendeten Stentmaterials auf die Offenheit des Shunts dargestellt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Im Zeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2009 wurde bei 153 Patienten am Institut für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité-Mitte eine TIPS-Implantation durchgeführt. Es erfolgte die retrospektive Erhebung von Patientendaten. Zur Erstellung eines Gesamtüberblicks aller Patienten und zur Erarbeitung der post-interventionellen Verlaufsbeobachtung wurde auf die stationären Patientenakten der Charité Universitätsmedizin Berlin zurückgegriffen. Zur Vervollständigung wurde die Dokumentation des Instituts für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin genutzt. Um den post-interventionellen Verlauf zu ergänzen wurden bei 41 Patienten schriftliche Anfragen an die behandelnden niedergelassenen Ärzte für Allgemeinmedizin oder Innere Medizin gerichtet. 29 schriftliche Antworten erfolgten und konnten den Verlauf vervollständigen.

2.2 TIPS-Implantation

2.2.1 Vordiagnostik beim Patienten

Die Anlage der Stents erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Gastroenterologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Hier erfolgte vor jedem Eingriff eine Routinediagnostik mit folgenden Untersuchungsanteilen: Klinische Untersuchung, aktueller Laborstatus inklusive Gerinnungswerten, Blutgasanalyse, Alpha-Feto-Protein und Hepatitisserologie, Abdomensonographie, Duplexsonographie der Lebergefäße und gegebenenfalls deren Darstellung mittels kontrastmittelunterstützter CT, EKG, Röntgen des Thorax, Ösophagogastroduodenoskopie, gegebenenfalls Echokardiographie und Number Connection Test zur Evaluation einer hepatischen Enzephalopathie.

Mit Hilfe der erhobenen Daten wurde interdisziplinär die Entscheidung zur TIPS-Implantation getroffen.

2.2.2 Methode der TIPS-Implantation

Die Implantation eines TIPS kann in Sedierung oder Narkose durchgeführt werden. Als perkutaner Zugang wird üblicherweise die rechte Vena jugularis interna genutzt. Unter Ultraschallkon-

trolle wird mit einer 18G Seldinger Nadel perkutan punktiert, ein Standardführungsdraht eingebracht und die Nadel gegen eine kurze 14 French (F) Schleuse getauscht. Über den Draht wird ein 6F Multi-Purpose-Katheter vorzugsweise in die rechte Lebervene eingebracht. Es folgt ein Drahtwechsel auf einen steifen Führungsdraht (z. B. 0,035 Inch Amplatz-Super-Stiff-Draht) um die nötige Stabilität zur Etablierung eines Parenchymkanals zu gewährleisten. Mit Hilfe einer Leberbiopsie-Katheternadel wird, von der Lebervene ausgehend, das Leberparenchym unter Ultraschallkontrolle und ständiger Aspiration in Richtung des rechten Pfortaderastes durchstoßen. Kommt es zu Blutrückfluss über die Nadel kann nach Applikation einer geringen Menge röntgendichten Kontrastmittels unter Durchleuchtung die korrekte Lage überprüft werden. Der steife Führungsdraht wird dann über die Nadel vorgeschoben, die Katheternadel entfernt und ein diagnostischer Katheter in das portalvenöse System eingebracht. Dies ermöglicht eine Darstellung der hämodynamischen Verhältnisse vor der TIPS-Implantation. Gemessen wird der direkte Pfortaderdruck über den Katheter sowie der Druck in der V. cava über die Schleuse. Unter Verwendung eines geeichten Messkatheters wird die zu verwendende Länge des Stents oder Endografts bestimmt; dabei wird vom Ursprung des Portalvenenastes aus der Vena portae, bis zur Kreuzung der Lebervene mit der Vena cava inferior gemessen. Anschließend erfolgt eine Vordilatation des Parenchymtraktes. Je nach verwendetem Material, Stent oder Endograft muss ggf. ein Schleusenwechsel stattfinden. Sodann kann die Freisetzung des Stents oder Endografts im Parenchymtrakt erfolgen. Um das Ergebnis zu dokumentieren und zu kontrollieren wird erneut der Druck in V. cava sup. und V. portae bestimmt und die neuen Flussverhältnisse mit Kontrastmittel dargestellt. Gegebenenfalls erfolgt eine Nachdilatation des Shunts.

2.2.3 Verwendete Stent-Materialien

Es werden generell zwei Stentarten unterschieden: Unbeschichtete Metallstents (Bare-Stent) und PTFE-überzogene Metallstents. Zur Etablierung eines Parenchymtraktes in der zirrhotischen Leber müssen die verwendeten Stents eine hohe radiale Aufstellungskraft besitzen, selbstexpandierbare Stents gewährleisten eine gute Fixation im Parenchymtrakt. Tabelle 3 listet die verwendeten Stents auf.

Tab. 3. Implantierte Stents

Stent	Hersteller
• Bare-Stents	
○ Memotherm	C.R. Bard, Murray Hill, USA
○ Luminexx	C.R. Bard, Murray Hill, USA
○ Sinus	OptiMed, Ettlingen, Deutschland
○ Absolute	Guidant, Indianapolis, USA
○ Wallstent	Boston Scientific, Natick, USA
• PTFE-beschichtete Stents	
○ Viatorr	W.L. Gore, Flagstaff, USA

2.2.4 Kontrolluntersuchungen und Nachsorge

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Patienten wurden durchgeführt um eventuelle Dysfunktionen der Stents frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls zu therapieren. Die Klinik für Gastroenterologie der Charité Universitätsmedizin Berlin führte dazu nach einem, drei und 6 Monaten und anschließend alle 4-6 Monate eine Kontrolluntersuchung durch, dazu gehörten jeweils eine Abdomensonographie inklusive einer Duplex-Sonographie mit Darstellung des TIPS, Blutuntersuchungen und eine Gastroösophagoduodenoskopie bei bekannten Varizen. Bei Verdacht auf hepatische Enzephalopathie wurde der Number Connection Test durchgeführt. Zusätzlich führte das Institut für Radiologie halbjährliche angiographische Kontrollen des TIPS durch. Routinemäßig wurde hierbei der portocavale Druckgradient bestimmt und eine eventuelle Stenose ausgeschlossen. Bei gegebener Indikation wurde zur Aufrechterhaltung der Shuntfunktion interveniert. Bei klinischem Verdacht auf Shunt-Insuffizienz wurden angiographische Darstellung und gegebenenfalls Intervention auch außerhalb der Kontrollintervalle vorgenommen.

2.3 Definitionen

2.3.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score ist ein in der Klinik weit verbreitetes System zur Beschreibung des Schweregrades einer Leberschädigung. Es handelt sich dabei um ein Punktesystem, welches mit steigender Punktezahl eine schlechtere Leberfunktion anzeigt. Zur Berechnung werden folgende

Parameter benötigt; Serumalbumin, Serumbilirubin, Quick-Wert, Aszitesmenge und Schweregrad einer eventuell vorhandenen Enzephalopathie. Aus den erreichten Gesamtpunktenwerten erfolgt eine Einteilung in drei Klassen von A bis C, wobei die Child-Pugh-Klasse A eine geringe Leberschädigung, die Child-Pugh-Klasse C hingegen einen schwerwiegenden Leberschaden widerspiegelt.

2.3.2 Erfolgreiche TIPS-Implantation

Als erfolgreiche TIPS-Anlage wurde ein angiographisch offener Shunt gewertet, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrif: Die Senkung des portosystemischen Druckgradienten nach TIPS-Implantation unter 12mmHg oder um mehr als 50% des präinterventionellen Wertes (Sanyal u. a. 1997; Boyer und Haskal 2005).

2.3.3 Interventionen

Als Intervention soll in der vorliegenden Arbeit explizit eine Maßnahme verstanden werden mit der die Offenheit des TIPS erhalten werden kann (z. B. Ballongangioplastie).

2.3.4 Shunt-Offenheit

In der vorliegenden Arbeit werden drei Zustände des portosystemischen Shunts in Bezug auf die Interventionen unterschieden, diese sind in der Literatur bereits definiert (Pieter C J ter Borg u. a. 2004):

- Primäre-Offenheit (Primary Patency): Bezeichnet die ununterbrochene Offenheit des Shunts ohne dass eine Intervention nötig war.
- Primär-assistierte-Offenheit (Primary Assisted Patency): Bezeichnet einen Shunt mit mindestens einer stattgehabten Intervention wobei zu keiner Zeit ein kompletter Verschluss des Shunts vorlag.
- Sekundäre-Offenheit (Secondary Patency): Bezeichnet einen offenen Shunt nach Verschluss.

2.4 Statistische Auswertung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel, die statistischen Berechnungen in SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 17.0).

Es wurden Häufigkeiten, deskriptive Statistiken und Kreuztabellen berechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach TIPS-Implantation bzw. die Wahrscheinlichkeit der primären-Shunt-Offenheit wurden mit der Kaplan-Meier-Methode in SPSS berechnet. Die Überlebens- und Offenheitswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Ergebnisse mit einem p-Wert von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Indikationen und Patientenkollektiv

3.1.1 Indikationen zur TIPS-Anlage

Die Indikationen zur TIPS-Implantation der 153 Patienten im Zeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2009 umfassten die Therapie eines refraktären Aszites, die Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen aus Ösophagus-, Magen- und ektopen Varizen sowie die Behandlung eines hepatorenalen Syndroms. Abbildung 2 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Indikationen. Die häufigste Indikation zur Anlage eines TIPS war mit über 60% therapierefraktärer Aszites. Die Blutung aus Ösophagusvarizen stellt mit mehr als 30% die zweithäufigste Indikation dar.

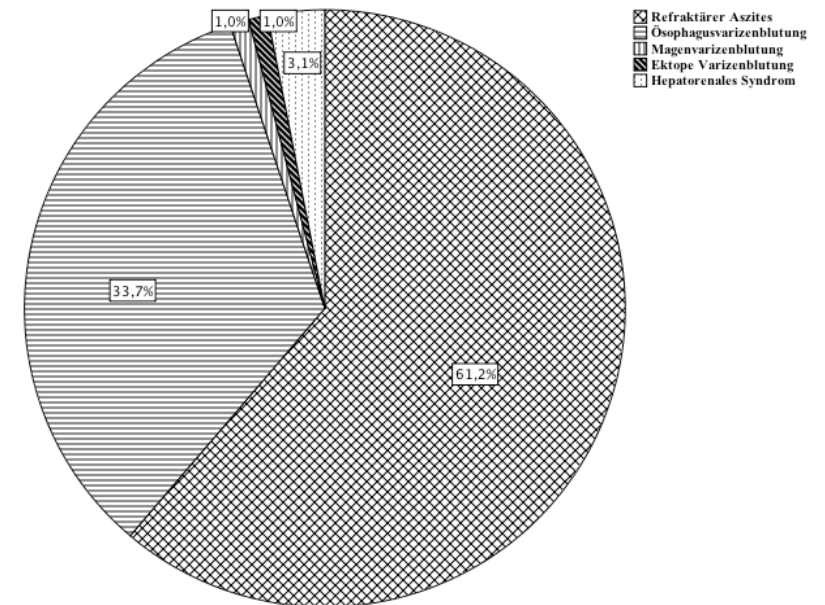


Abb. 2. Indikationen der TIPS-Implantation

Die Verteilung der Stentimplantationen auf den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren zeigt die Abbildung 3. 2005 wurden mit 22 Anlagen die meisten TIPS-Implantationen durchgeführt. Ähnlich hohe Zahlen wurden auch 2007 und 2001 mit 19 bzw. 17 Implantationen erreicht. 2008 wurden nur 6 TIPS-Anlagen durchgeführt.

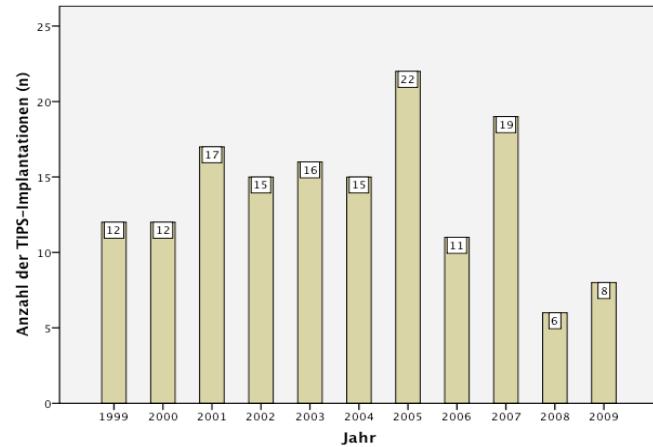


Abb. 3. Anzahl der jährlichen TIPS-Implantationen

3.1.2 Charakteristika der Patienten zur TIPS-Anlage

Bei 153 Patienten wurde eine TIPS-Implantation durchgeführt. Im Folgenden sollen die epidemiologischen Daten dieser Patienten dargestellt werden. Es wurden vorwiegend männliche Patienten behandelt, dabei waren insgesamt 105 Patienten (68,6%) männlichen und 48 Patienten (31,4%) weiblichen Geschlechts. Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation $56,7 \pm 11,12$ Jahre alt. Der jüngste Patient war 31, der älteste Patient 81 Jahre alt. Das mittlere Alter der männlichen Patienten betrug $56,77 \pm 11,16$, das mittlere Alter der weiblichen Patienten $56,67 \pm 11,17$. Es konnte kein signifikanter Altersunterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden ($p=0,66$).

Bei fast 80% der Patienten ließ sich die Entstehung der Leberzirrhose auf chronischen Alkoholabusus zurückführen. Mehr als 14% der Patienten gehörten der Gruppe der posthepatischen Zirrhose an, wobei in 9 Fällen eine Hepatitis B, und in 13 Fällen eine Hepatitis C verantwortlich waren. Tabelle 4 zeigt die genaue Verteilung der Ätiologien.

Tab. 4. Ätiologie der Leberzirrhose

Ätiologie	Patientenzahl (n)	%
Äthyltoxisch	121	79,08
Hepatitis B	9	5,88
Hepatitis C	13	8,5
Autoimmun	5	3,27
Cholestatisch	1	0,65
Kryptogen	4	2,61
Gesamt	153	100

Alle 153 Patienten konnten einer Child-Pugh-Klasse zugeordnet werden. Die Mehrzahl der Patienten bildete die Child-Pugh-Klasse B mit 79 Fällen (51,6%). Am zweithäufigsten war die Child-Pugh-Klasse C mit 55 Patienten (35,9%) vertreten. Nur 19 Fälle (12,4%) konnten der Child-Pugh-Klasse A zugeordnet werden.

3.2 TIPS-Implantation

3.2.1 Materialien

Zur TIPS-Implantation wurden verschiedene Stentarten benutzt, bei 152 Patienten konnten diese klassifiziert werden, bei einem Patienten ist das verwendete Stentmaterial unbekannt (Tabelle 5).

Tab. 5. Implantierte Stents

Stentart	Anzahl (n)	%
PTFE-beschichtet		
-Viatorr	56	36,6
Bare		
- Memotherm	48	31,4
- Luminexx	33	21,6
- Sinus	11	7,2
- Wallstent	3	2,0
- Absolute	1	,7
- Unbekannt	1	,7
Gesamt	153	100,0

Bei 96 Patienten (62,7%) wurde ein Bare-Stent genutzt, hier überwiegend der Memotherm-Stent. Ein PTFE-beschichteter Stent wurde bei 56 Patienten (36,6%) eingesetzt, in dieser Gruppe kam ausschließlich der Viatorr-Stent zum Einsatz.

Die Länge der implantierten Stents variierte von 40-90 mm mit einer mittleren Länge von $65,1 \pm 11,13$ mm. Eine Länge von 60 mm wurde mit 59 Fällen (38,6%) am häufigsten gewählt, die Längen 40 mm und 90 mm wurden nur 8- bzw. 1-malig implantiert. Eine Übersicht über die Längen der implantierten Stents gibt Tabelle 6. Als Durchmesser der benutzten Stents wurden am häufigsten (n=142; 92,8%) 10 mm gewählt. Bei 2 Patienten (1,3%) wurde ein Stent mit 8 mm Durchmesser, bei 9 Patienten (5,9%) ein Stent mit 12 mm Durchmesser implantiert.

Tab. 6. Länge der implantierten Stents

Stentlänge [mm]	Anzahl (n)	%
40	8	5,2
50	14	9,2
60	59	38,6
70	37	24,2
80	34	22,2
90	1	,7
Gesamt	153	100,0

3.2.2 Anlage von überlappenden Stents

Bei der Stent-Implantation wurde bei 117 Patienten (76,5%) ein einzelner Stent eingesetzt, bei 36 Patienten (23,5%) entschloss man sich zur Anlage von zwei überlappend eingebrachten Stents. Am häufigsten wurde hier mit 75% (n=27) der Memotherm-Stent als überlappende Stent genutzt (siehe Tabelle 7). Die Länge des Stents variierte von 40-80 mm mit einem Mittelwert von $47 \pm 9,96$ mm. Mit 19 Fällen (52,8%) wurde eine Länge von 40 mm am häufigsten gewählt.

Tab. 7. Stents bei Implantation und überlappend angebrachte Stents

	Stent bei Implantation	Stent bei Implantation					Anzahl (n)
		Memotherm	Viatorr	Luminexx	Sinus	Wallstent	
Überlappender Stent	Memotherm	23	2	0	2	0	27
	Viatorr	0	3	0	0	0	3
	Luminexx	0	0	3	0	0	3
	Sinus	0	0	0	1	0	1
	Wallstent	0	0	0	0	2	2
Anzahl (n)		23	5	3	3	2	36

Stents mit 10 mm Durchmesser wurden 29 Mal (80,6%), 12mm Durchmesser 7 mal (19,4%) eingesetzt. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden die gleichen Stents überlappend implantiert, lediglich in zwei Fällen wurde ein Viatorr-Stent um einen Memotherm-Stent, und in zwei weiteren Fällen ein Sinus-Stent um einen Memotherm-Stent erweitert. In Tabelle 7 werden die Kombinationen dokumentiert.

3.2.3 Druckreduzierung durch TIPS

Der portosystemische Druckgradient konnte vor und nach TIPS-Implantation bei 150 Patienten ermittelt werden. Bei drei Patienten ließ sich der Druck vor und nach der Intervention aus technischen Gründen nicht bestimmen, sie werden in der folgenden Beschreibung der Drücke prä- und postinterventionell nicht berücksichtigt. Bei einem Patienten waren nur die Druckwerte nach Stent-Implantation angegeben. Vor TIPS-Implantation betrug der portokavale Druckgradient bei 150 Patienten im Mittel $20,23 \pm 4,7$ mmHg mit einem Minimum von 8 mmHg und einem Maximum von 36 mmHg. Nach Einbringen des Stents lag der portosystemische Druckgradient im Mittel bei $9,46 \pm 3,86$ mmHg mit einem Minimum von 0 mmHg und einem Maximum von 22

mmHg. Das entspricht einer mittleren Drucksenkung von $11 \pm 4,86$ mmHg, in Prozent ausgedrückt entspricht dies einer mittleren Druckreduktion um $52,84 \pm 17,84$ %. Damit lag ein signifikanter Druckunterschied ($p < 0,01$) beim Vergleich der portokavalen Druckdifferenz vor- und nach TIPS-Implantation vor. Die minimale Drucksenkung betrug 0 mmHg, die maximale Drucksenkung 29 mmHg.

3.2.4 Technischer Erfolg

Bei allen 153 Patienten konnte ein angiographisch offener intrahepatischer Stent-Shunt etabliert werden. Bei 140 Patienten (91,5%) gelang die TIPS-Anlage im ersten Anlauf. Bei 11 Patienten (7,2%) war der erste Versuch der Stent-Implantation nicht erfolgreich und eine zweite Intervention war notwendig. Zwei frustrane Implantationsversuche gab es bei zwei Patienten, 1,3% entsprechend, hier ließ sich erst im dritten Versuch ein patenten Shunt etablieren (siehe Tabelle 8).

Tab. 8. Frustrane Versuche bei TIPS-Anlage

Frustrane Versuche (n)	Patienten (n)	%
0	140	91,5
1	11	7,2
2	2	1,3
Gesamt	153	100,0

Insgesamt (n=150) konnte der portosystemische Druckgradient bei 119 Patienten (79,3%) unter 12mmHg gesenkt werden, bei 30 Patienten (20,7%) war dies nicht möglich.

Eine Drucksenkung um mehr als 50% konnte bei 93 Patienten (62,4%) erreicht werden, bei 56 (37,6%) der 149 Fälle konnte dies nicht erreicht werden.

In 90 Fällen (60,4%) konnte der portosystemische Druckgradient um mehr als 50% gesenkt werden und es resultierte eine Druckdifferenz von unter 12 mmHg. 27 Patienten (19,5%) hatten postinterventionem einen portosystemischen Druckgradienten über 12 mmHg und der Druck wurde um weniger als 50% gesenkt. In Tabelle 9 wird die genaue Verteilung veranschaulicht.

Tab. 9. Druckveränderung nach TIPS-Implantation

Portosystemischer Druckgradient		Drucksenkung		Anzahl (n)
		≥ 50%	< 50%	
	≤ 12mmHg	90	29	119
	> 12mmHg	3	27	30
Anzahl (n)		93	56	149

In drei Fällen war eine Bestimmung der Druckwerte aus technischen Gründen nicht möglich. Bei einem Patienten waren nur die postinterventionellen Drücke angegeben weshalb eine Angabe der Drucksenkung nicht erfolgen kann.

3.3 Verlauf nach TIPS-Implantation

3.3.1 Patienten ohne Verlaufskontrollen

3.3.1.1 Verlauf und Charakteristika der Patienten

Insgesamt konnte der Verlauf nach TIPS-Anlage bei 98 Patienten (64,1%) der 153 behandelten Patienten ausgewertet werden. 55 Patienten (36%) erhielten keine Kontroll-Angiographie. 39 dieser Patienten (70,9%) waren verstorben, eine Lebertransplantation wurde bei 2 Patienten durchgeführt. 2 Patienten waren, laut hausärztlicher Auskunft, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben, wünschten aber keine weiteren Kontrolluntersuchungen. 21,8%, 12 Patienten entsprechend, hatten einen unbekanntem Verlauf. Eine genaue Darstellung bietet Tabelle 10.

Tab. 10. Gründe für fehlende Verlaufskontrollen

Grund	Anzahl (n)	%
Leberransplantation	2	3,6
Lebend, keine Angiographie gewünscht	2	3,6
Tod	39	70,9
Unbekannt	12	21,8
Anzahl (n)	55	100,0

27 (49,1%) der verstorbenen Patienten hatten die Leberzirrhose durch chronischen Alkoholabusus erworben, mit 16,4% (n=9) war die posthepatische Leberzirrhose die zweithäufigste Ätiologie. Einer Lebertransplantation unterzogen wurden ein Patient mit äthyltoxischer Leberzirrhose und ein weiterer mit einer posthepatischen Zirrhose.

Die TIPS-Anlage erfolgte bei 34 Patienten (61,8%) auf Grund eines nicht zu kontrollierenden Aszites, bei 19 Patienten (34,5%) wurde die Indikation auf Grund rezidivierender Varizenblutungen gestellt. Eine weitere Indikation war das hepatorenale-Syndrom bei 2 Patienten (3,6%).

41 der nicht verlaufskontrollierten Patienten (74,5%) waren männlichen, 14 (5,5%) weiblichen Geschlechts. Die Patienten waren zwischen 32 und 81 Jahren alt, das mittlere Alter bei TIPS-Implantation betrug 57,85±10,9 Jahre. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter vom übrigen Patientenkollektiv bei TIPS-Anlage. Die Child-Pugh-Klassen B und C sind mit 47,3% (n=26) und 43,6% (n=24) deutlich häufiger vertreten als Klasse A mit 5 Patienten (9,1%).

3.3.1.2 Verwendete Materialien bei TIPS-Implantation

Insgesamt waren 55 Stents bei den Patienten ohne eine spätere Verlaufskontrolle implantiert worden. Am häufigsten vertreten war der Viatorr-Stent mit 40% (n=22). Außerdem wurden 16 Luminexx-Stents (29,1%), 14 Memotherm-Stents (5,5%) und 2 Wall-Stents (3,6%) implantiert. Das entspricht 33 Bare-Stents (60%) und 22 PTFE-beschichtete Stents (40%). Die mittlere Stentlänge betrug 65,82 ± 11,82 mm mit einem Minimum von 40 mm und einem Maximum von 90 mm. Die verwendeten Stents hatten einen mittleren Durchmesser von 10,07 ± 0,54mm. Bei 11 (20%) der 55 Patienten wurde sich für die Anlage von überlappenden Stents entschieden. Ein frustrierender Versuch bei der TIPS-Implantation war bei 9,1% (n=5) zu verzeichnen.

3.3.1.3 Drücke bei TIPS-Implantation

Der portosystemische Druckgradient konnte bei allen 55 Patienten bestimmt werden. Vor TIPS-Implantation betrug der portosystemische Druckgradient im Mittel 20,53 ± 4,84 mmHg mit einem minimalen Wert von 11 mmHg und einem maximalen Wert von 34 mmHg. Eine mittlere Drucksenkung von 11,29 ± 4,96mmHg ergibt einen mittleren portosystemischen Druckgradient post TIPS-Implantation von 9,05 ± 3,81mmHg. In Prozent ausgedrückt ergibt das eine mittlere Druckreduktion von 54,98 ± 17,15 % mit einem Minimum von 0% und einem Maximum von 87,9%. Eine Drucksenkung von über 50% war bei 39 Patienten (70,9%) möglich, bei 16 Patienten

(29,1%) konnte dieses Ziel nicht erreicht werden. Ein portosystemischer Druckgradient nach Intervention von unter 12 mmHg konnte bei 44 Patienten (80%) erreicht werden, 11 Patienten (20%) wiesen nach Intervention einen Druckgradienten über 12 mmHg auf. Bei einem Großteil der Patienten konnte durch eine Druckreduktion von über 50% ein portosystemischer Druckgradient von unter 12 mmHg erreicht werden, lediglich bei 7 Patienten (12,7%) gelang keine Senkung des portokavalen Druckgradienten um mehr als 50% und der resultierende Druckgradient betrug mehr als 12 mmHg; in Tabelle 11 sind die genauen Verteilungen dargestellt.

Tab. 11. Druckveränderung nach TIPS-Implantation bei Patienten ohne Kontrollangiographie

		Drucksenkung		Gesamt
		≥ 50%	< 50%	
Portokavaler Druckgradient	≤ 12 mmHg	37	7	44
	> 12 mmHg	2	9	11
Gesamt		39	16	55

3.3.2 Patienten mit Verlaufskontrollen

3.3.2.1 Charakteristika der Patienten

Von den ursprünglich 153 Patienten bei TIPS-Implantation kamen 98 Patienten (64,1%) mindestens zu einer weiteren Kontrollangiographie. 64 dieser Patienten waren männlichen Geschlechts (65,3%), 34 Patienten (34,7%) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Implantation 56,11 ± 11,25Jahre, wobei der jüngste Patient 31 und der Älteste 79 Jahre alt war. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung im Vergleich zu den Patienten ohne Verlaufskontrollen nachgewiesen werden (p=0,35). Bei 81 Patienten (82,7%) war die Ätiologie der Zirrhose äthyltoxischer Genese, 11 Patienten (11,2%) litten an einer posthepatischen Zirrhose. Bei 3 Patienten (3,1%) war die Zirrhose autoimmun bedingt, bei 3 Patienten blieb die Ätiologie der Zirrhose unbekannt, kryptogen.

Am häufigsten war die Child-Pugh-Klasse B, mit 53 Patienten (54,1%), vertreten. 31 Patienten (31,6%) gehörten der Klasse C an, 14 Patienten (14,3%) der Klasse A.

In Abbildung 4 ist zu erkennen, dass bei 60 Patienten (61,2%) die Indikation zur TIPS-Anlage auf Grund therapierefraktären Aszites gestellt wurde, 35 Patienten (35,7%) hatten Varizenblun-

tungen, bei 3 Patienten (3,1%) war die TIPS-Anlage auf Grund eines hepatorenenal Syndroms indiziert.

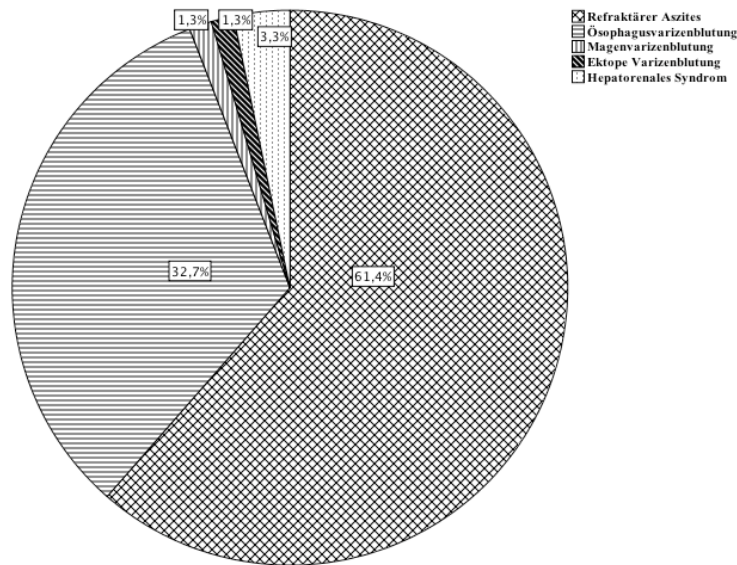


Abb. 4. Indikationen zur TIPS-Implantation bei Patienten mit mindestens einer angiographischen Verlaufskontrolle.

3.3.2.2 Verwendete Materialien bei TIPS-Implantation

Insgesamt wurden 63 Bare-Stents (64,3%) und 34 PTFE-beschichtete Stents (34,7%) implantiert. Von der Gruppe der Bare-Stents wurde der Memotherm-Stent mit 34,7% (n=34) am häufigsten eingesetzt, der Viatorr-Stent, als einziger Vertreter der PTFE-beschichteten Stents, wurde ebenfalls 34 mal genutzt. In Tabelle 12 ist die genaue Anzahl der benutzten Stents gezeigt. Die gewählte Stentlänge betrug im Mittel $64,7 \pm 10,8$ mm, von 40 mm bis 80 mm reichend. Der Stentdurchmesser ergab einen Mittelwert von $10,1 \pm 0,5$ mm, mit einem Minimum von 8 mm und einem Maximum von 12 mm.

Tab. 12. Implantierte Stents bei Patienten mit mindestens einer angiographischen Kontrolle

Stentart	Anzahl (n)	%
PTFE-beschichtet		
- Viatorr	34	34,7
Bare		
- Memotherm	34	34,7
- Luminexx	17	17,3
- Sinus	10	10,2
- Wallstent	1	1,0
- Absolute	1	1,0
- Unbekannt	1	1,0
Gesamt	98	100,0

Bei 24 Patienten (24,5%) entschied man sich für die Anlage von überlappenden Stents; hier wurde in der überwiegenden Zahl (79,2%, n=19) ein Memotherm-Stent gewählt. Lediglich zwei Viatorr-Stents und jeweils ein Luminexx-, Sinus- und Wall-Stent wurden überlappend implantiert. Die Länge der überlappenden Stents betrug im Mittel $45,4 \pm 8,3$ mm und variierte von 40 bis 70 mm, der mittlere Durchmesser war $10,3 \pm 0,8$ mm.

Eine unkomplizierte Stent-Implantation gelang bei 90 Patienten (91,8%), bei 6 Patienten (6,1%) war eine weitere Intervention nötig, bei 2 Patienten konnte die erfolgreiche TIPS-Anlage erst im dritten Anlauf gelingen.

3.3.2.3 Drücke bei TIPS-Implantation

Bei 95 der 98 Patienten konnte der prä- und postinterventionelle portosystemische Druckgradient ermittelt werden. In drei Fällen konnte aus technischen Gründen kein Druck bestimmt werden, sie werden aus der folgenden Darstellung der gemessenen Drücke ausgeschlossen. Bei einem Patienten waren nur die Drücke vor Intervention, bei einem weiteren nur die Drücke nach Intervention angegeben, hier ließ sich keine Druckdifferenz ermitteln. Der portokavale Druck-

gradient betrug bei den 95 verbliebenen Patienten vor TIPS-Implantation im Mittel $20,2 \pm 4,6$ mmHg und variierte von 8 bis 36 mmHg. Die nach TIPS-Anlage gemessenen Werte betragen im Mittel $10,1 \pm 4,4$ mmHg mit einer minimalen Druckdifferenz von 0 mmHg und einer maximalen Differenz von 22 mmHg. Dies entspricht bei 94 Patienten einer mittleren Drucksenkung nach TIPS-Implantation von $10,6 \pm 4,7$ mmHg, in Prozent ausgedrückt wurde eine mittlere Drucksenkung von $51,6 \pm 18,2$ % erreicht. Insgesamt konnte der Druck bei 54 Patienten (55,1%) um mehr als 50 % gesenkt werden. Bei 75 Patienten (76,5%) konnte durch Anlage eines TIPS eine Senkung der portokavalen Druckdifferenz unter 12 mmHg erreicht werden. Bei 22 Patienten (22,4%) konnte sowohl eine portokavalen Druckdifferenz unter 12 mmHg als auch eine Senkung der Druckdifferenz um mehr als 50 % nicht erreicht werden.

3.3.3 Übersicht zu den Verläufen

3.3.3.1 Follow-Up

Insgesamt kamen 98 Patienten (64,1%) der ursprünglich 153 Patienten zu mindestens einer weiteren Kontrollangiographie. Die mittlere Follow-Up-Zeit lag bei $978,52 \pm 946,86$ Tagen (2,67 \pm 2,6 Jahren) mit einem Minimum von 10 Tagen und einem Maximum von 3635 Tagen (9,96 Jahren). Die Follow-Up-Intervalle differierten von 1 Tag bis 1121 Tagen (3,11 Jahren) mit einem Mittelwert von $184,88 \pm 65,26$ Tagen (entsprechend $6,16 \pm 2,18$ Monaten).

3.3.3.2 Interventionen

An der Charité Berlin wurden im Beobachtungszeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2009 insgesamt 528 Angiographien zur TIPS-Kontrolle durchgeführt. Bei 339 Kontrollen (64,2%) konnte ein TIPS ohne Interventionsbedarf dargestellt werden. Bei 189 Kontrollen (35,8%) musste interveniert werden, bei 5,3% (n=10) notfallmäßig. Es ergaben sich im Mittel 5,39 Untersuchungen sowie 1,9 Interventionen pro Patient.

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der gesamten Interventionen auf die Patienten. 23 Patienten (23,5%) hatten im gesamten Verlauf keine Intervention, die meisten Patienten (35,7%, n=35) hatten lediglich eine Intervention im Verlauf, jedoch waren bei jeweils einem Patienten 6, 10 oder sogar 12 Interventionen nötig um einen patenten Shunt aufrecht zu erhalten.

Tab. 13. Anzahl der Interventionen pro Patient

Interventionen (n)	Patienten (n)	%
0	23	23,5
1	35	35,7
2	11	11,2
3	10	10,2
4	6	6,1
5	10	10,2
6	1	1,0
10	1	1,0
12	1	1,0
Gesamt	98	100,0

3.3.3.3 Interventionsgründe und deren Ursachen

Bei den 98 verbliebenen Patienten wurden 189 Interventionen durchgeführt. Der häufigste Grund für eine Intervention war mit 77,9 % (n=147) eine Stenose des Stents; In 69 Fällen (36,5%) war der lebervenenseitige Anteil betroffen, eine Stenose des mittleren Stent-Drittels war bei 24,3% (n=46) der Fall. Der portalvenöse Anteil war in 16,9 % der Fälle (n=32) betroffen. Bei 16 Patienten (8,5%) lag ein Verschluss des TIPS vor, ein Patient (0,5%) hatte eine Pfortaderthrombose, bei drei Patienten (1,6%) wurde ein Galleleck innerhalb des Shuntlumens festgestellt. Bei 10 Patienten (5,3%) war keine Indikation zur Intervention verzeichnet. Bei 12 Patienten (6,3%) wurde die Indikation zur Intervention auf Grund einer konservativ nicht zu beherrschenden hepatischen Enzephalopathie klinisch gestellt, der Blutfluss über den Shunt war zu groß.

In der überwiegenden Zahl der Fälle (n=74, 50,3%) war die Stenose des Stents durch eine Intimahyperplasie bedingt, wobei in 37 Fällen (50%) der lebervenenseitige Stentanteil verengt war, bei 31,1% (n=23) war der portalvenöse Anteil betroffen, nur in 14 Fällen (18,9%) lag die durch Intimahyperplasie bedingte Stenose im mittleren Stentdrittel. In 11 Fällen (7,5%) war die Stent-Stenose durch eine Materialdislokation bedingt. Auch hier war der lebervenenseitige Stentanteil 54,5% (n=6) häufiger betroffen als das mittlere Stentdrittel (n=4, 36,4%) und der portalvenöse

Anteil (n=1, 9,1%). Ein Stent war im mittleren Drittel wandständig thrombosiert aber noch durchgängig. In 41,5% (n=61) der gesamten Stent-Stenosen bleibt die Ursache unklar; die Stenosen lagen bei 26 Patienten (42,6%) im lebervenenseitigen Anteil, 27 mal (44,3%) im mittleren Stentdrittel und 8 mal (13,1%) im portalvenösen Anteil.

In 11 Fällen der insgesamt 16 Stentverschlüsse war eine Thrombose des Stentlumens ursächlich, in 5 Fällen ist die Ursache unbekannt. In den weiteren 10 Fällen ist jeweils eine Thrombose, ein Fall von Intimahyperplasie und eine Materialdislokation verzeichnet; in den verbleibenden 7 Fällen war neben der fehlenden Indikation keine zu behebende Ursache beschrieben.

3.3.3.4 Verwendete Materialien

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes wurden 189 Interventionen durchgeführt. Den größten Anteil daran hatte die perkutane Ballon-Angioplastie mit 64% (n=121). In 29,6% (n=56) der Fälle entschloss man sich einen zusätzlichen Stent einzubringen um die Funktion des Shunts aufrecht zu erhalten. Ein Volumen reduzierender Stent wurde in 11 Fällen (5,8%) eingebracht, ein TIPS wurde auf Grund einer nicht zu kontrollierenden Enzephalopathie komplett verschlossen.

Die Auswahl der Stentmaterialien richtete sich in erster Linie nach ihren Verwendungsmöglichkeiten. 11 Reduktionsstents (nicht näher bezeichnet) wurden eingesetzt um das durchströmte Shuntlumen zu verkleinern. Zwei gecoverte Stents (Viatorr-Stents) wurden implantiert um eine Galleleckage zu unterbinden, in einem der drei Fälle zeigte bereits eine Langzeit-PTA Erfolg. Neben den 11 Reduktionsstents wurden 56 weitere Stents eingesetzt. Am häufigsten (80,6%, n=54) wurden Bare-Stents gewählt, in 41,8% (n=28) der gesamten Fälle der Memotherm-Stent. Nur 13 (n=19,4%) Mal wurde der Viatorr-Stent, als einziger Vertreter der PTFE-beschichteten Modelle, implantiert. Tabelle 14 gibt genauen Aufschluss über die verwendeten Stents.

Tab. 14. Implantierte Stents im gesamten Beobachtungszeitraum

Stentart	Anzahl (n)	%
PTFE-beschichtet		
- Viatorr	13	19,4
Bare		
- Memotherm	28	41,8
- Luminexx	12	17,9
- Sinus	1	1,5
- Wallstent	1	1,5
- Reduktionsstent	11	16,4
- Unbekannt	1	1,0
Gesamt	67	100,0

3.3.3.5 Im Verlauf ermittelte Drücke

Bei allen 528 Kontrollangiographien nach TIPS-Implantation konnte der portokavale Druckgradient ermittelt werden. Bei den 339 TIPS-Kontrollen ohne Interventionsbedarf betrug der portokavale Druckgradient im Mittel $8,85 \pm 4,7$ mmHg. In den Fällen in denen die Entscheidung zur Intervention getroffen wurde betrug die mittlere portokavale Druckdifferenz vor Intervention $13,31 \pm 5,68$ mmHg und konnte im Mittel auf $9,19 \pm 4,08$ mmHg gesenkt werden.

3.3.3.6 Primäre-Offenheit des Shunts und der Einfluss des Stent-Materials

3.3.3.6.1 Primäre-Shunt-Offenheit

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die primären Offenheitswahrscheinlichkeiten und -zeiten bestimmt. Das Patientenkollektiv umfasste die Patienten, bei denen mindestens eine Kontrollangiographie nach TIPS-Anlage durchgeführt wurde (n=98). Bei 75 der 98 Patienten wurde eine Intervention durchgeführt, 23 Patienten wiesen einen interventionsfreien Gesamtverlauf auf

und wurden zensiert. Es ergab sich eine mittlere Zeit bis zur ersten Intervention von 42,3 Monaten (Konfidenzintervall (KI) 34,8-49,8) mit einem Median von 41,8 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit nach 6, 12 und 60 Monaten einen Stent ohne Intervention zu besitzen betragen 82%, 70% und 27%. In Abbildung 5 ist der Graph nach Kaplan-Meier dargestellt.

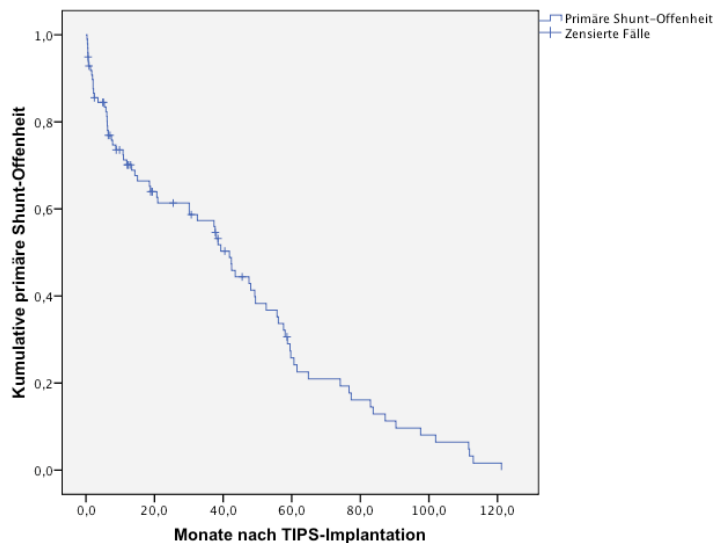


Abb. 5. Wahrscheinlichkeit eines primär offenen Shunts im Beobachtungszeitraum

Tab. 15. Wahrscheinlichkeit eines primär-offenen-Shunts und Anzahl der durchgeführten Interventionen

Jahre nach TIPS-Implantation	0,5	1	2	3	5	7	9
Wahrscheinlichkeit eines primär offenen Shunts (%)	82	70	61	57	27	13	6
Durchgeführte Interventionen (n)	17	28	35	38	59	67	71

3.3.3.6.2 Einfluss des Stent-Materials auf die primäre-Offenheit des Shunts

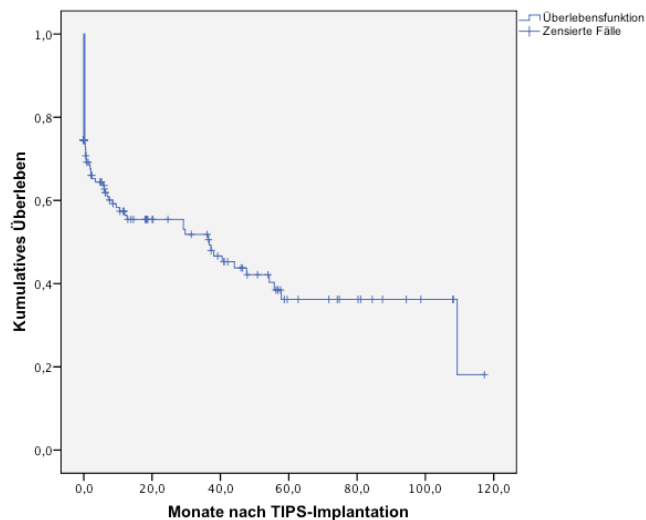
Um den Einfluss des Stent-Materials auf die primäre Offenheitswahrscheinlichkeit zu überprüfen wurden zwei Gruppen gebildet; zum einen die Gruppe der Patienten mit Bare-Stents, zum anderen die Gruppe der Patienten mit PTFE-beschichteten Stents. Bei einem Patienten war das verwendete Stent-Material nicht bekannt, er wurde aus der Berechnung ausgeschlossen, so dass 97 Patienten verblieben. Die Bare-Stent-Gruppe zeigte eine mittlere Zeit bis zur ersten Intervention von 38,9 Monaten (KI 30,1-47,7), der Median betrug diese 38 Monate. In der PTFE-Stent-Gruppe war die mittlere Zeit bis zur ersten Intervention mit 51,7 Monaten (KI 37,2-66,3) und einem Median von 43,5 Monaten nur wenig länger. Die mittlere primäre Offenheitswahrscheinlichkeit der Bare-Stent-Gruppe nach 6, 12 und 60 Monaten betrug 79%, 66% und 21%; die der PTFE-Stents 88%, 78% und 40%. Auch der Log-Rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der primären Offenheit des Shunts zwischen den Gruppen ($p=0,24$).

3.3.4 Überleben nach TIPS-Implantation und Einflussfaktoren auf das Überleben

3.3.4.1 Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation

Patienten bei denen eine TIPS-Anlage nötig wird zeichnen sich durch einen relativ reduzierten Allgemeinzustand aus. Die Lebererkrankung ist im Allgemeinen schon weit fortgeschritten wenn es zu den therapieveranlassenden Symptomen kommt. Somit ist es von großem Interesse, welche Überlebenschancen Patienten nach TIPS-Implantation besitzen und wie diese prä-interventionell einzuschätzen sind. Die Kaplan-Meier-Methode soll in dieser Studie dazu dienen, die Überlebenszeiten und Überlebenschancen zu bestimmen.

Die Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs ($n=153$) nach TIPS-Implantation ergab mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode im Mittel 50,2 Monate (KI 40,5-59,9) mit einem Median von 36,8 Monaten (KI 12,2-61,4). Die 6-Monats und die 12-Monats-Überlebenschancen betragen 62% und 56%. Die 9-Jahres-Überlebensrate betrug 36%. Am Ende der Beobachtungszeit waren 76 Patienten (49,7%) verstorben. In Abbildung 6 sind die Überlebenskurve und die dazugehörigen Überlebenschancen dargestellt.



Jahre nach TIPS-Implantation	0,5	1	2	3	5	7	9
Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	62	56	55	51	36	36	36

Abb. 6. Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation (n=153)

77 Patienten (50,3%) wurden für die Berechnung der Überlebenszeiten zensiert: Bei 9 Patienten (5,9%) wurde eine Lebertransplantation durchgeführt, zwei Patienten hatten noch keine erstmalige Kontrollangiographie erhalten, 4 Patienten wurden innerhalb des ersten Jahres nach TIPS-Implantation Lebertransplantiert, zwei weitere nach vier Jahren und ein Patient nach 5 Jahren. Bei Abschluss der Beobachtungszeit waren insgesamt 42 Patienten (27,5%) verblieben und für eine weitere Kontrollangiographie terminiert. 5 Patienten (3,3%) waren nach hausärztlicher Auskunft am Leben, wünschten aber keine erneuten TIPS-Kontrollen. Die Daten der verbliebenen 13,7% der Fälle (n=21) konnten auch durch intensive Nachforschungen nicht eruiert werden.

3.3.4.2 Einflussfaktoren auf das Überleben

3.3.4.2.1 Geschlecht

Von den 153 Patienten bei denen eine TIPS-Anlage im Beobachtungszeitraum durchgeführt wurde waren 105 Patienten männlichen Geschlechts und 48 Patienten weiblichen Geschlechts. Für die Berechnung der Überlebenszeiten wurden insgesamt 77 Patienten zensiert, davon waren 52 männlich und 25 Patienten weiblich.

Die verbliebenen 53 männlichen Patienten wiesen eine mittlere Überlebenszeit von 49,1 Monaten auf (KI 37-61,3) bei einem Median von 29,2 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der weiblichen Patienten betrug 54,4 Monate (KI 38,3-70,4) mit einem Median von 44,1 Monaten. Bei den männlichen Patienten betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6, 12 und 60 Monaten 59%, 52% und 35%. Die weiblichen Patienten zeigten geringgradig höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten mit 69% nach 6 Monaten, 64% nach 12 Monaten und 39% nach 60 Monaten. Im Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden (p=0,39).

3.3.4.2.2 Alter

Der Einfluss des Alters der Patienten bei TIPS-Implantation auf die Überlebenszeit wurde untersucht. Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt: Zum einen die Patienten ≥ 60 Jahre (n=75) zum anderen die Patienten <60 Jahre (n=78) bei TIPS-Implantation. In der ersten Gruppe wurden 32 Patienten zensiert, in der zweiten Gruppe 45.

Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahre hatten eine mittlere Überlebenszeit von 43,4 Monaten (KI 30,6-56,3) bei einem Median von 6 Monaten. Die 6-Monats, 12-Monats und 60-Monats-Überlebensraten betragen 52%, 46% und 36%. Demgegenüber hatten die Patienten <60 Jahre eine mittlere Überlebenszeit von 57,1 Monaten (KI 43,1-71,1) mit einem Median von 47,6 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen nach 6, 12 und 60 Monaten 76%, 67% und 36%. Für die Überlebenszeiten zeigt der Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,04). Abbildung 7 verdeutlicht die Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten.

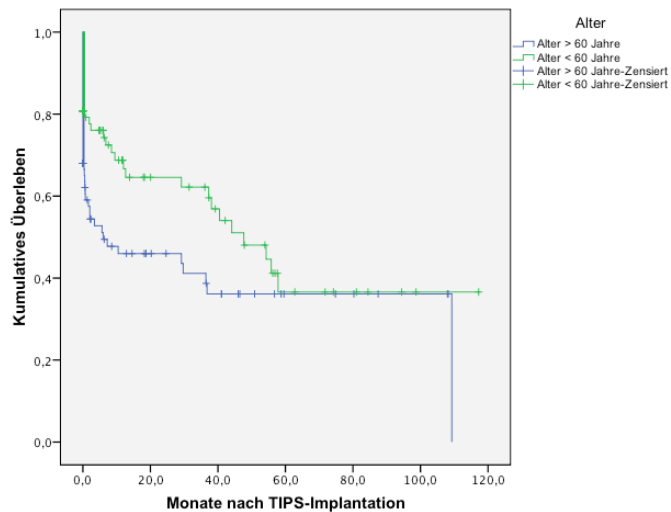


Abb. 7. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Patientenalter bei TIPS-Implantation

3.3.4.2.3 Child-Pugh-Klassifikation

Der Schweregrad der Leberzirrhose, ausgedrückt durch die Child-Pugh-Klassifikation, wurde bei allen Patienten (n=153) vor TIPS-Implantation bestimmt. Mit der Kaplan-Meier-Methode erfolgte die Analyse des Einflusses der Child-Pugh-Klassifikation auf das Überleben. 19 Patienten gehörten dabei der Klasse A an, 79 Patienten der Klasse B und 55 Patienten waren der Klasse C zuzuordnen. Die Überlebenszeit der Child-A-Patienten betrug im Mittel 67,5 Monate (KI 42,3-92,7) mit einem Median von 109,3 Monaten. Die 6-Monats, 12-Monats und 60-Monats-Überlebensraten betragen 78%, 71% und 51%. Child-B-Patienten zeigten eine nur geringfügig niedrigere Überlebenszeit mit einem Mittel von 66,5 Monaten (KI 51,3-81,7) und einem Median von 56,8 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12 und 60 Monaten betragen 80%, 72% und 49%. Die Patienten, die der Child-Klasse-C zuzuordnen waren hatten eine deutlich niedrigere Überlebenszeit als die Patienten der Klassen A und B. Im Mittel betrug diese nur 24,9 Monate (KI 14,3-35,5) mit einem Median von 0,7 Monaten. Die 6-Monats, 12-Monats und 60-Monats Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 38%, 32% und 18%.

Auch im Log-Rank-Test der Überlebenszeiten zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem p-Wert<0,01. Abbildung 8 zeigt das Kaplan-Meier-Diagramm der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klasse.

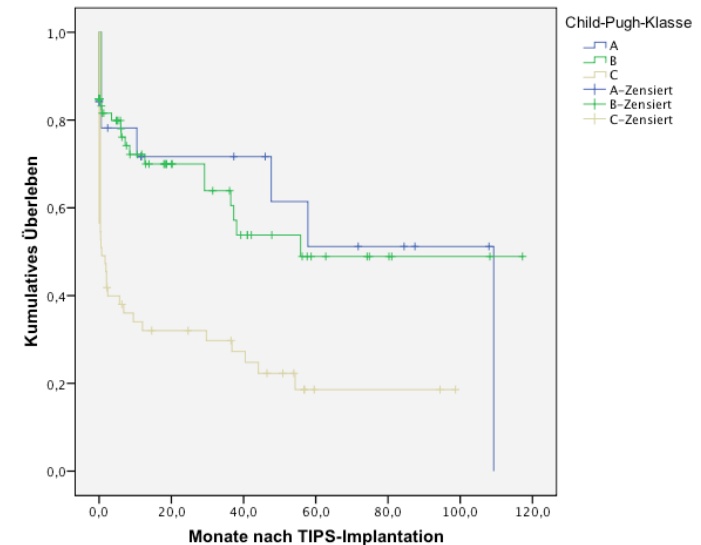


Abb. 8. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klasse

3.3.4.2.4 Ätiologie der Leberzirrhose

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde der Einfluss der Ätiologie der Leberzirrhose auf das Überleben untersucht. Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe wurde von Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose (n=121) gebildet, in der zweiten Gruppe waren alle übrigen Ätiologien zusammengefasst (n=32). 55 Patienten aus der Gruppe der alkoholisch bedingten Leberzirrhose verstarben im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, hingegen verstarben aus der zweiten Gruppe 21 Patienten.

Die Patienten mit äthyltoxische Leberzirrhose überlebten im Mittel 56,7 Monate (KI 45,6-67,9) bei einem Median von 40,5 Monaten. Im Gegensatz dazu hatten die Patienten mit anderer Genese der Leberzirrhose eine niedrigere mittlere Überlebenszeit von 27,2 Monaten (KI 9,4-45), der

Median lag bei 7,2 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der ersten Gruppe nach 6, 12 und 60 Monaten betragen 66%, 60% und 41%. In der zweiten Gruppe waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12 und 60 Monaten geringer mit 51%, 43% und 13%. Auch im Log-Rank-Test konnte mit $p=0,01$ ein signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Gruppen festgestellt werden. In Abbildung 9 werden die Unterschiede im Überleben der Patienten gezeigt.

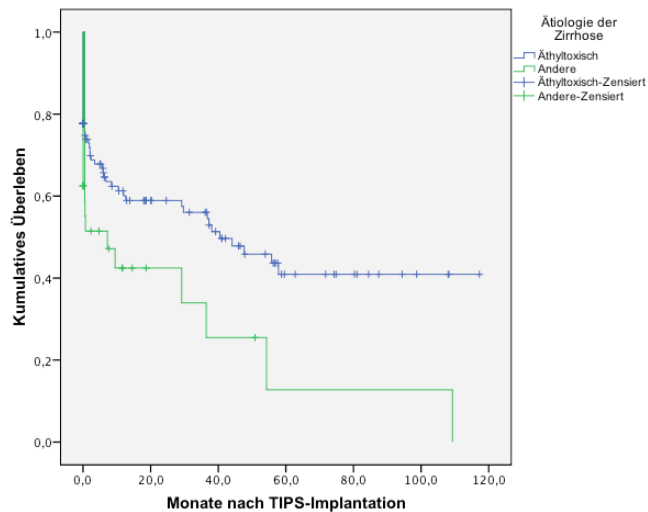


Abb. 9. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzirrhose

3.3.4.2.5 Indikationen für die Anlage eines TIPS

Von Interesse war der Zusammenhang der Indikation für die Anlage eines TIPS in Bezug auf das Überleben. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Eine Gruppe umfasste die Patienten mit der Indikation eines refraktären Aszites ($n=91$), alle anderen Indikationen ($n=62$) wurden in einer weiteren Gruppe zusammengefasst. Aus der Gruppe der Patienten mit refraktärem Aszites verstarben 58 Patienten, aus der Gruppe der übrigen Indikationen starben 43 Patienten im Verlauf.

Die Patienten der Gruppe mit refraktärem Aszites zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 69,9 Monaten (KI 57-82,8), ein Median konnte nicht bestimmt werden. Die Gruppe der übrigen Indikationen hatte eine mittlere Überlebenszeit von 33,7 Monaten (KI 22,3-45,1) mit einem Median

von 10,5 Monaten. Die geringeren Überlebenszeiten der zweiten Gruppe zeigen sich auch in den Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die 6-Monats, 12-Monats und 60-Monats Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen in der Gruppe der Patienten mit refraktärem Aszites 67%, 62% und 57%. Im Gegensatz dazu betragen die Überlebenswahrscheinlichkeiten der zweiten Gruppe 56%, 48% und 18%. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p<0,00$). Abbildung 10 zeigt den zugehörigen Graphen.

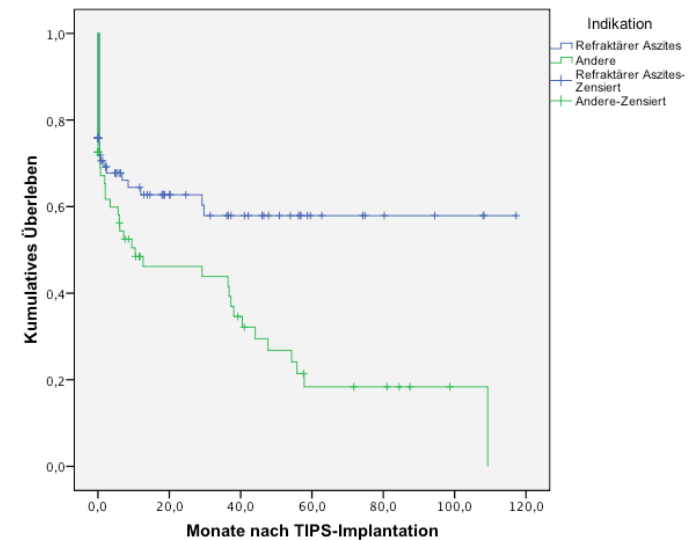


Abb. 10. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Indikation zur TIPS-Implantation

3.3.4.2.6 Gemessene Drücke bei TIPS-Implantation

Von großem Interesse ist der Einfluss der Senkung des portokavalen Druckgradienten nach TIPS-Implantation auf das Überleben.

3.3.4.2.6.1 Senkung des portokavalen Druckgradienten um mehr als 50%

Es erfolgte die Untersuchung, ob eine Senkung des portokavalen Druckgradienten um mehr als 50% einen Einfluss auf das Überleben hat. Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bildeten die Patienten, deren portokavaler Druckgradient um mehr als 50% gesenkt werden konnte (n=93). Eine weitere Gruppe wurde von den Patienten gebildet, bei denen eine Senkung des Druckgradienten um mehr als 50% nicht gelang (n=56). 48 Patienten (51%) der ersten Gruppe verstarben im Beobachtungszeitraum, in der zweiten Gruppe verstarben 26 Patienten (46%).

In der Gruppe mit einer Drucksenkung um mehr als 50% zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 46,5 Monaten (KI 34,9-58,1) bei einem Median von 29,2 Monaten. Die 6-Monats, 12-Monats und 60-Monats-Überlebensraten betragen 59%, 54% und 37%. Die Gruppe der Patienten bei denen eine Senkung des portosystemischen Druckgradienten um mehr als 50% nicht gelang hatten bei einem Median von 67,4 Monaten eine mittlere Überlebenszeit von 51,9 Monaten (KI 36,4-67,4). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6-, 12, und 60 Monaten betragen 66%, 58% und 38%. Ein signifikanter Unterschied im Überleben der beiden Gruppen konnte im Log-Rank-Test nicht bestätigt werden.

3.3.4.2.6.2 Senkung des portokavalen Druckgradienten nach TIPS-Implantation auf ≤ 12 mmHg

Um zu untersuchen, ob die Senkung des portokavalen Druckgradienten auf Werte unter 12 mmHg nach TIPS-Implantation einen Einfluss auf das Überleben hat, wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit einem Druckgradienten ≤ 12 mmHg nach TIPS-Anlage (n=119) und eine weitere Gruppe mit einem portokavalen Druckgradienten >12 mmHg nach TIPS-Anlage (n=31) geteilt. In der ersten Gruppe verstarben 62 (52%) Patienten, in der zweiten Gruppe 13 (42%) Patienten. In der Gruppe mit Druckdifferenzen unter 12 mmHg nach TIPS-Implantation konnte eine mittlere Überlebenszeit von 47,6 Monaten (KI 37,3-57,9) bei einem Median von 29,7 Monaten ermittelt werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12 und 60 Monaten betragen 60%, 55% und 37%. Die Patienten mit portosystemischen Druckgradienten über 12 mmHg nach TIPS-Implantation wiesen eine nur gering niedrigere mittlere Überlebenszeit von 36,3 Monaten (KI 22,8-49,9) bei einem Median von 36,8 Monaten auf. Die 6-Monats, 12-Monats und 60-Monats-Überlebensraten ergaben 67%, 56% und 35%. Der Log-Rank-Test mit $p=0,64$ zeigte keinen Unterschied im Überleben der Gruppen.

3.3.4.2.7 Überleben nach Offenheitsraten

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Shunt-Offenheit und dem Überleben besteht, wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Da die Offenheitsraten nur bestimmt werden konnten, wenn Verlaufsdaten vorlagen, wurden alle Patienten ohne Verlauf aus dieser Berechnung ausgeschlossen; es verblieben 98 Patienten. Diese Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe bildeten die Patienten, in deren Verlauf nicht interveniert wurde und zu keiner Zeit ein Verschluss vorlag (n=23). Die zweite Gruppe wurde von den Patienten gebildet, bei denen mindestens eine Intervention durchgeführt wurde ohne dass der Shunt je verschlossen war (n=63). In der dritten Gruppe waren die Patienten zusammengefasst, bei denen mindestens ein Verschluss des TIPS im Verlauf auftrat. In der ersten, zweiten und dritten Gruppe verstarben 8, 24 und 5 Patienten.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten ohne Intervention betrug 34,7 Monate (KI 24,4-25,1) bei einem Median von 38,5 Monaten. In der Gruppe mit Intervention ohne Verschluss zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 73,8 Monaten (KI 60-87,8) mit einem Median von 112,9 Monaten. In der Gruppe mit Verschluss im Verlauf zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 47,7 Monaten (KI 27,9-67,5) bei einem Median von 59,7 Monaten. Die 6-, 12- und 60-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten der ersten Gruppe betragen 95 %, 84 % und 0 %, wobei der letzte Patient nach 45,6 Monaten verstarb und nach 58,6 Monaten der letzte Patient zensiert wurde. In der zweiten Gruppe betragen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12 und 60 Monaten 84 %, 77 % und 54 %. Die dritte Gruppe zeigte Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12, und 60 Monaten von 74 %, 65 % und 43 %, wobei der letzte Patient nach 59,7 Monaten verstarb.

Sowohl im Log-Rank- als auch im Breslow-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Überleben gezeigt werden. In Abbildung 11 ist die Kaplan-Meier Grafik dargestellt.

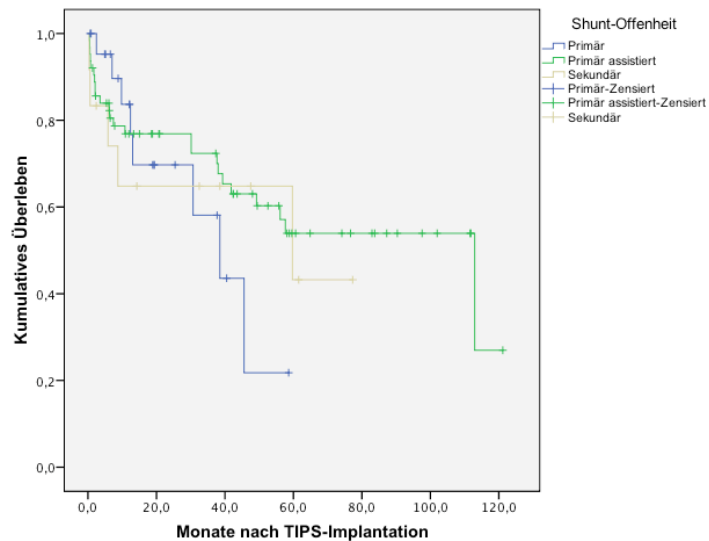


Abb. 11. Überleben in Abhängigkeit von der Shunt-Offenheit

4 Diskussion

4.1 Kritische Einschätzung der Daten

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach TIPS-Implantation geprüft. Dazu wurde auf bereits vorhandene epidemiologische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage und im Verlauf zurückgegriffen. Es konnte analysiert werden, welchen Einfluss das verwendete Stentmaterial auf die Shunt-Offenheit hat. Eigenschaften des Patientenkollektivs zur TIPS-Implantation sowie mögliche Interventionen im Rahmen der Kontrollangiographien wurden näher beleuchtet.

Die hohe Anzahl an Patienten mit chronischem Alkoholabusus kann, auf Grund der oft fehlenden Einsicht in notwendige Kontrolluntersuchungen, die große Anzahl an Personen mit „Lost-to-Follow-Up“ erklären. Ein weiterer möglicher Grund ist das große Einzugsgebiet der Charité Universitätsmedizin Berlin, so dass viele Verlaufuntersuchungen durch ambulant tätige Ärzte oder andere Krankenhäuser durchgeführt wurden und Daten der Verlaufskontrollen zu diesen Patienten dann nicht mehr vorlagen.

4.2 Epidemiologie

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv 153 Patienten untersucht, bei denen im Zeitraum von 1999 bis 2009 ein TIPS implantiert wurde. Vergleichbare, oft prospektiv angelegte Studien betrachteten 56 bis 658 Patienten zur TIPS-Implantation und im weiteren Verlauf (Maleux u. a. 2004; Sahagun u. a. 1997; Saravanan u. a. 2005; Charon u. a. 2004; Tripathi u. a. 2006; Gazzera u. a. 2009; Biecker u. a. 2007).

98 der ursprünglich 153 Patienten kamen zu mindestens einer weiteren Kontrollangiographie. Im Rahmen der angiographischen Verlaufskontrollen konnte, unter zu Hilfenahme der Patientenakten der Charité Universitätsmedizin Berlin und zusätzlicher Informationen ambulant tätiger Ärzte, eine mittlere Beobachtungsdauer der 98 Patienten von $2,7 \pm 2,6$ Jahren ($32,4 \pm 31,2$ Monaten entsprechend) erreicht werden. In der Literatur sind mittlere Follow-Up-Zeiten von 11,2 Monaten (Maleux u. a. 2004) bis 33,3 Monaten (Tripathi u. a. 2004) beschrieben, so dass Patientenzahl und Beobachtungsdauer unserer Studie denen anderer Studien entsprechen und ein Vergleich möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit war die häufigste Indikation zur Anlage eines TIPS refraktärer Aszites (61,4%), gefolgt von der Sekundärprophylaxe blutender Varizen (32,7%). In Studien, welche

sich nicht ausschließlich mit der Auswirkung des TIPS auf refraktären Aszites oder rezidivierende Varizenblutungen beschäftigen, zeigt sich hingegen eine vorwiegend andere Verteilung der Indikationen. Mit über 50% ist die Rezidivprophylaxe der Varizenblutung häufiger vertreten (Bureau u. a. 2007; Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Gazzera u. a. 2009; Charon u. a. 2004; Saravanan u. a. 2005).

Die behandelten Patienten waren vorwiegend männlichen Geschlechts (68,6%), lediglich 31,4% waren weiblichen Geschlechts. Dies spiegelt auch die Ergebnisse anderer Studien wieder in denen ein Männeranteil von 50-70 % zu verzeichnen ist (Bureau u. a. 2007; Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Gazzera u. a. 2009; Saravanan u. a. 2005; Sanyal u. a. 1997; Tripathi u. a. 2006, 2004). Dieser Verteilung liegt zugrunde, dass in Europa die Mortalität der Leberzirrhose bei Männern mehr als doppelt so hoch ist wie bei Frauen (Bosetti u. a. 2007).

Zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation waren die meisten Patienten mittleren bis fortgeschrittenen Alters, 56,7±11,2 Jahre waren der Durchschnitt, wobei kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden konnte. Der jüngste Patient war 31 Jahre alt, der älteste 81 Jahre. Dies entsprach den Angaben der Literatur, in der die TIPS-Implantation ebenfalls zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr durchgeführt wurde (Bureau u. a. 2007; Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Saravanan u. a. 2005; Sanyal u. a. 1997; Tripathi u. a. 2004, 2006).

Bei nahezu 80 % der Patienten war die zur portalen Hypertension führende Leberzirrhose äthyltoxischer Genese, gefolgt von der posthepatischen Zirrhose mit 14 %. In der Literatur ist ebenfalls der Großteil der zirrhotischen Leberschäden auf dem Grund eines pathologischen Alkoholkonsums entstanden, die angegebenen Zahlen liegen zwischen 44 % (Pieter C J ter Borg u. a. 2004) und 80 % (Saravanan u. a. 2005). Die posthepatischen Zirrhosen sind in der Literatur mit Häufigkeiten zwischen 8 % (Tripathi u. a. 2004) und 43 % (Sanyal u. a. 1997) vertreten. Die Alkoholbedingte Mortalität in Berlin-Brandenburg, dem Haupteinzugsgebiet der Charité Berlin, liegt mit 22,3 alkoholbedingten Todesfällen pro 100.000 Einwohnern im Jahre 2005 oberhalb des bundesdeutschen Durchschnitts mit 17,6 Todesfällen pro 100.000 Einwohnern, jedoch noch weit hinter dem führenden Bundesland Mecklenburg-Vorpommern mit einer Mortalität von 34,3 pro 100.000 Einwohnern aufgrund eines vermehrten Alkoholkonsums (destatis Alkoholbedingte Sterbefälle 2005). Im deutschlandweiten Vergleich hat Berlin eine hohe Inzidenz an Hepatitis C Infektionen mit 18,6 Infektionen pro 100.000 Einwohner 2009, was sich in den von uns erhobenen Daten widerspiegelt (Infektionsepidemiologisches Jahrbuch des Robert-Koch-Instituts (RKI)).

Der Schweregrad der Leberzirrhose, angegeben mittels der Child-Pugh-Klassifikation, war bei unserem Patientenkollektiv vorwiegend der Klasse B zuzuordnen. Insgesamt hatten 51 % der

behandelten Patienten eine Child-Pugh-Klasse B, gefolgt von 35,9% mit der Klasse C. Lediglich 12,4 % waren der Klasse A zuzuordnen. Der geringe Anteil an Patienten in der Child-Pugh-Klasse A ist auf die sorgfältige Patientenselektion zur Anlage eines TIPS zurückzuführen. Erst nach ausschöpfen pharmakologischer und weniger invasiver Maßnahmen sollte eine TIPS-Anlage erwogen werden (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009; Boyer und Haskal 2005). In der Literatur schwankt die Anzahl der Child-Pugh-Klasse A Patienten zwischen 8 % (Sahagun u. a. 1997) und 33 % (Pieter C J ter Borg u. a. 2004).

4.3 TIPS-Implantation

4.3.1 Technischer Erfolg

Insgesamt konnte bei allen 153 Patienten eine erfolgreiche TIPS-Implantation durchgeführt werden mit dem Resultat eines angiographisch offenen intrahepatischen Shunts, dies entspricht einem technischen Erfolg von 100 %. Bei 91,5 % der Patienten gelang die Prozedur problemlos im ersten Versuch. Sanyal et al. beschreiben eine technische Erfolgsrate von 95 %, wobei für einen Großteil der nicht-erfolgreichen Implantationen eine unvorhergesehene Portalvenenthrombose verantwortlich gemacht wurde, lediglich bei einem Patienten misslang die TIPS-Anlage auf Grund einer nicht punktablen Portalvene (Sanyal u. a. 1997). Präinterventionelle radiologische Diagnostik, beispielsweise Computertomographien oder farbkodierte Dopplersonographien, können eine Portalvenenthrombose ausschließen und dem interventionell tätigen Arzt eventuell schwierige anatomische Verhältnisse aufzeigen. Auch Tripathi et al. beschreiben eine 95 % technische Erfolgsrate. Sie berichten, zusätzlich zu den oben genannten Komplikationen, noch von zwei Fällen einer intraperitonealen Blutung aus dem portalvenösen System (Tripathi u. a. 2004). Interessant wäre dabei zu wissen, wann sich im gesamten Zeitraum der TIPS-Implantationen diese Komplikationen ereigneten. Boyer und Haskal vermuten, nach retrospektiver Analyse von 1750 TIPS-Implantationen, eine Lernkurve in der komplikationslosen TIPS-Anlage. Sie stellten fest, dass in Zentren mit mehr als 150 TIPS-Anlagen das Risiko einer fatalen Komplikation bei Shuntanlage geringer war als in Zentren mit weniger als 150 Prozeduren (Boyer und Haskal 2005). Als Beispiel kann hier die Arbeit von Ter Borg et al. dienen. Sie haben eine technische Erfolgsrate von 92 %, wobei sich, von insgesamt 7 erfolglosen TIPS-Anlagen im Zeitraum von 5 Jahren, drei im ersten Jahr nach Einführung der Technik ereigneten (Pieter C J ter Borg u. a. 2004).

4.3.2 Drucksenkung im portalvenösen System

Neben dem radiologisch offenen portocavalen Shunt ist die erfolgreiche Anlage eines TIPS auch mit einem manometrischen Kriterium verbunden. Boyer und Haskal empfehlen eine Senkung des portokavalen Druckgradienten unter 12 mmHg bei rezidivierenden Varizenblutungen als Indikation zur TIPS-Anlage (Boyer und Haskal 2005). Rössle et al. bestätigen, dass ein portocavalen Druckgradient unter 12 mmHg ein effektiver Schutz vor weiteren Blutungsepisoden ist. Zusätzlich beschreiben diese Autoren, dass eine Reduktion des präinterventionellen Druckgradienten um 50 % eine effektive Maßnahme zur Prävention einer rezidivierenden Blutung ist (Rössle u. a. 2001). Das Maß an Druckreduktion zur Behandlung eines rezidivierenden Aszites bleibt unklar, wobei sich ein portokavalen Druckgradient unter 8mmHg als günstig erweist (Boyer und Haskal 2005).

In der vorliegenden Arbeit konnte der präinterventionelle portokavale Druckgradient bei 150 Patienten bestimmt werden, bei den verbleibenden drei Fällen war aus technischen Gründen eine Druckmessung nicht möglich. In einem Fall waren nur die postinterventionellen Drücke zu ermitteln. Präinterventionell betrug der portokavale Druckgradient im Mittel $20,2 \pm 4,7$ mmHg und konnte postinterventionell im Mittel auf $9,5 \pm 3,9$ mmHg gesenkt werden. Die in der Literatur beschriebenen präinterventionellen Druckgradienten liegen zwischen 34 mmHg (Sahagun u. a. 1997) und 15 mmHg (Pieter C J ter Borg u. a. 2004). Die postinterventionell ermittelten Druckgradienten unterschieden sich nicht wesentlich von den in unserer Studie ermittelten: Ter Borg et al erreichten einen postinterventionellen Druckgradienten von 7,3 mmHg, Sahagun et al. ermittelten 11 mmHg (Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Sahagun u. a. 1997). Wir konnten eine mittlere Drucksenkung des portokavalen Druckgradienten um $52,84 \pm 17,8$ mmHg erreichen, dies ist ein signifikanter Unterschied zu den präinterventionell ermittelten Werten ($p < 0,01$). Bei einem Großteil der Patienten (79,3%) gelang es, einen postinterventionellen portokavalen Druckgradient unter 12 mmHg einzustellen. Rössle et al. konnten dieses Ziel bei 71 % der Patienten erreichen, Bieker et al. bei 75 % der Patienten. Bei 62 % der Patienten gelang im Institut für Radiologie der Charité Berlin eine Senkung des portokavalen Druckgradienten um mehr als 50 % mit einem postinterventionellen Druckgradienten unter 12 mmHg. Bei 19,5 % der Patienten konnte weder eine Reduktion des Druckgradienten um 50 % noch ein postinterventioneller portokavalen Druckgradient unter 12 mmHg erreicht werden. In diesen Fällen war die TIPS-Implantation nach den üblichen Kriterien nicht erfolgreich.

4.4 Verlauf

Insgesamt kamen 98 Patienten der ursprünglich 153 Patienten zu mindestens einer angiographischen Verlaufskontrolle. In 70,9 % der Fälle ohne Verlaufskontrollen waren die Patienten verstorben, zwei Patienten wurden lebertransplantiert, zwei weitere Patienten verweigerten eine weitere angiographische Untersuchung. Bei 21,8 % der Patienten ist der Verbleib unbekannt („lost-to-follow-up“). Die hohe Anzahl an verstorbenen Patienten ist auf die vielen Patienten zurückzuführen die der Child-Pugh-Klasse C in dieser Gruppe zuzuordnen waren (47,3%). Wobei die Mortalität, auf Grund der 21,8 % Lost-to-Follow-Up, wohl noch höher liegt. Die in dieser Patientengruppe bei TIPS-Implantation gemessenen Drucke unterscheiden sich nicht wesentlich vom gesamten Patientenkollektiv. Der mittlere präinterventionelle Druckgradient betrug $20,5 \pm 4,8$ mmHg und fiel nach TIPS-Implantation auf $9,05 \pm 3,8$ mmHg. Bei 80 % der Patienten konnte ein portosystemischer Druckgradient von unter 12 mmHg erreicht werden.

4.4.1 Verlaufskontrollen und Interventionen

Die verbliebenen 98 Patienten kamen im Mittel, über einen Zeitraum von $2,67 \pm 2,6$ Jahren, alle 6,16 Monate zu einer angiographischen Kontrolle. Die routinemäßige angiographische Kontrolle ist ein auch in der Literatur beschriebenes Instrument um die Shunt-Beschaffenheit zu beurteilen und gegebenenfalls zu intervenieren. Üblicherweise wird sie, neben der dopplersonographischen Untersuchung, alle 6 Monate durchgeführt (Sahagun u. a. 1997; Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Charon u. a. 2004; Tripathi u. a. 2004; Sanyal u. a. 1997). Die Ergebnisse von Zheng et al. unterstreichen die Wichtigkeit des angiographischen Verlaufskontrolle („Follow-up“) (M. Zheng u. a. 2008). Wurde in den klinischen Kontrollen ein Anzeichen für eine Shunt-Dysfunktion festgestellt (z. B. erneute Blutung aus gastroösophagealen Varizen) wurde auch außerhalb der Kontrollintervalle eine Angiographie und gegebenenfalls eine Intervention durchgeführt. Die maximale Zeit einer Gesamtverlauskontrollen in unserer Studie betrug 9,96 Jahre.

Im Beobachtungszeitraum von 1999 bis 2009 wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin insgesamt 528 angiographische Untersuchungen zur TIPS-Kontrolle durchgeführt, in 35,8 % der Fälle musste interveniert werden. Dies entspricht im Mittel 5,39 angiographischen Untersuchungen mit 1,9 Interventionen pro Patient. Bei einem Patienten waren 12 Interventionen im Verlauf notwendig um einen patenten Shunt aufrecht zu erhalten. Der portosystemische Druckgradient in den Fällen ohne Interventionsbedarf betrug $8,85 \pm 4,69$ mmHg. In den Fällen, in denen eine Intervention nötig war, konnte der portosystemische Druckgradient im Mittel von $13,3 \pm 5,7$ mmHg auf $9,2 \pm 4,0$ mmHg gesenkt werden.

Der häufigste Grund für eine Intervention war mit 77,9 % eine Stenose des Stents. In 36,5 % der Fälle war der lebervenenseitige Anteil betroffen, eine Stenose des mittleren Stentdrittels trat in 24,3 % der Fälle auf. Der portalvenöse Anteil war nur in 16,9 % der Fälle betroffen. Latimer et al zeigen eine ähnliche Verteilung der Stenosen: Im lebervenenseitigen, im mittleren Stentdrittel und im portalvenösen Anteil zeigten sich jeweils 55 %, 41 % und 9 % der Stenosen (Latimer u. a. 1998). Auch Tripathi et al. beschreiben die meisten Stenosen im lebervenenseitigen Anteil (Tripathi u. a. 2004). Nur etwa in einem Drittel der Stenosen ist bei Sanyal et al der Stentanteil in den Lebervenen betroffen, einen größeren Anteil macht eine diffuse Stenose des Shunts aus. Ein mögliches Erklärungsmodell für die vermehrt im lebervenenseitigen Stentanteil auftretenden Stenosen bieten Cura et al.: Falls der Stent nicht weit genug in das Lebergefäß hineinreicht kommt es auf Grund der neu aufgetretenen Scheerkräfte und Turbulenzen zu einer reaktiven Hyperplasie der Zellen der Tunica intima (M. Cura u. a. 2008). Unsere Daten zeigen ähnliche Ergebnisse, denn in 50 % der Fälle war eine Intimahyperplasie für die Stenose ursächlich. In 71 % der durch Intimahyperplasie bedingten Stenosen trat die Lumeneinengung im proximalen oder distalen Ende des Stents auf, wobei 50 % auf den lebervenenseitigen Anteil fielen. Auch Sanyal et al. beschuldigen in den meisten Fällen einer Stenose in den Shunt einwachsendes Gewebe (Sanyal u. a. 1997). In 7,5 % der Fälle lag eine Materialdislokation vor, auch hier war der lebervenenseitige Anteil die bevorzugte Lokalisation einer Stenosierung.

Bei drei Patienten wurde im Verlauf eine Galleleakage festgestellt, welche zu einer Shunt-Galle-Fistel führte. Auf Grund des Übertritts von proinflammatorisch und thrombogen wirksamer Galle in das Shuntlumen kommt es zur Shuntthrombose und damit möglicherweise zur Dysfunktion des Shunts (M. Cura u. a. 2008). Durch einbringen eines PTFE-beschichteten Stents konnte in allen drei Fällen die Fistel verschlossen werden. In 41,5 % der Stent-Stenosen bleibt die Ursache unklar.

Bei insgesamt 16 Patienten (8,5%) trat ein Verschluss des TIPS auf, der aber in allen Fällen erfolgreich rekanalisiert werden konnte. In der Literatur sind Verschlüsse des Shunts mit einer Häufigkeit von 6 % (Sanyal u. a. 1997) bis 12 % (Pieter C J ter Borg u. a. 2004) angegeben.

Die Häufigkeit einer hepatischen Enzephalopathie nach TIPS Implantation geben Zheng et al. in einer Metaanalyse mit 33,6 % an (M. Zheng u. a. 2008). Bei Auftreten der Symptome muss entschieden werden, wie weiter mit dem portokavalen Shunt verfahren wird. Bei 6,3 % der in unserer Studie beobachteten Patienten wurde auf Grund einer konservativ nicht zu beherrschenden hepatischen Enzephalopathie die Indikation zur TIPS-Anlage gestellt. In 11 der 12 Fälle wurde ein Reduktionsstent implantiert, in einem Fall wurde der Shunt verschlossen. In der Studie Saravanas et al trat in 11 % eine Enzephalopathie auf, die aber in allen Fällen mit pharmakologi-

schen Mitteln zu beherrschen war, auch ter Borg et al konnten alle Fälle einer neu aufgetretenen hepatischen Enzephalopathie konservativ behandeln nachdem der auslösende Faktor ausgeschaltet wurde (Saravanas u. a. 2005; Pieter C J ter Borg u. a. 2004).

4.4.2 Primäre Shunt-Offenheit und Einfluß des Stent-Materials

Die Stentdysfunktion ist eine der häufigsten Komplikationen im Therapieverlauf nach TIPS-Implantation (Boyer und Haskal 2005). Von großem Interesse ist die primäre Shunt-Offenheit, welche einen im Verlauf offenen Shunt ohne Interventionsbedarf beschreibt. Die primäre Shunt-Offenheit endet zum Zeitpunkt der ersten Intervention. An der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode die primären Offenheitswahrscheinlichkeiten für den Beobachtungszeitraum bestimmt. Die Berechnungen umfassten alle Patienten mit mindestens einer Kontrollangiographie nach Stent-Implantation (n=98). Lediglich 23,5 % des Patientenkollektivs wiesen einen Interventionsfreien Gesamtverlauf auf. Wir konnten eine mittlere Zeit bis zur ersten Intervention von 42,3 Monaten ermitteln. Die Wahrscheinlichkeit eines interventionsfreien Shunts betrug nach 6 Monaten 82 %. Nach 1, 2, 3 und 5 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit für einen Stent ohne Intervention 70 %, 61 %, 57 % und 27 %. Nach 9 Jahren haben nur noch 6 % einen Shunt ohne Intervention im Verlauf. 37,3 % der gesamten Interventionen ereigneten sich im ersten Jahr nach TIPS-Implantation. Latimer et al. berichten, in einer Studie mit 102 Patienten, von Wahrscheinlichkeiten für die Shunt-Offenheit nach 1 und 2 Jahren von 66 % bzw. 52 %, dies deckt sich gut mit unseren Ergebnissen (Latimer, Bawa, Rees, Hudson, und J D Rose 1998). In der Studie von ter Borg et al. werden deutlich niedrigere Werte für die primäre Shunt-Offenheit erreicht: Nach 1 und 2 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit einen interventionsfreien Shunt zu besitzen nur 22 % bzw. 17 %. Nach 4 und 5 Jahren beträgt sie 12 % (Pieter C J ter Borg u. a. 2004). Einerseits bestätigt das Ergebnis von ter Borg et al. unsere Beobachtungen, dass die meisten Interventionen innerhalb des ersten Jahres indiziert waren, andererseits stellt sich die Frage, wie es zu solch großen Unterschieden in der Shunt-Offenheit kommen kann. Eine Erklärung kann das verwendete Stent-Material sein, denn ter Borg et al implantierten ausschließlich Bare-Stents, während in unserer Klinik sowohl Bare-Stents als auch PTFE-beschichtete Stents implantiert wurden. Einen direkten Vergleich zwischen PTFE-beschichteten und Bare-Stents treffen Bureau et al (Bureau u. a. 2007). Ihre primären Offenheitsraten liegen mit 36 % nach 2 Jahren zwischen den von uns ermittelten und den Ergebnissen von ter Borg et al. Ter Borg et al führen die niedrigen primären Shunt-Offenheitsraten auf die routinemäßig

durchgeführte Kontrollangiographie zurück, die zu einer frühen Intervention verleitet und damit zu einer verringerten primären Shunt-Offenheit führt.

Um den Einfluss des Stent-Materials auf die primäre Offenheitswahrscheinlichkeit zu prüfen, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe wurde von den Patienten mit Bare-Stents, die andere Gruppe von Patienten mit PTFE-beschichteten Stent gebildet. Unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode wurden die Wahrscheinlichkeiten für einen primär offenen Shunt im Therapieverlauf errechnet. In der Bare-Stent-Gruppe zeigte sich eine mittlere Zeit bis zur ersten Intervention von 38,9 Monaten, die primären Offenheitswahrscheinlichkeiten nach 6, 12, 24 und 60 Monaten betragen 79 %, 66 %, 58 % und 21 %. Die ermittelten Werte in der PTFE-Stent-Gruppe zeigten nur gering bessere Ergebnisse: Die mittlere Zeit bis zur ersten Intervention betrug 51,7 Monate, die primären Offenheitswahrscheinlichkeiten nach 6, 12, 24 und 60 Monaten betragen 88 %, 78 %, 70 % und 40 %. Unsere Werte in der PTFE-Stent-Gruppe lassen sich gut mit denen von Bureau et al. vergleichen, die eine primäre Offenheitsrate nach zwei Jahren in der PTFE-Stent-Gruppe von 76 % erreichten. Sie beschreiben einen signifikanten Unterschied in der primären Offenheitsrate beim Vergleich von Bare- und PTFE-beschichteten Stents. In unserer Arbeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dies lässt sich durch die guten primären Offenheitsraten in der Bare-Stent-Gruppe erklären, Bureau et al erreichen hier nur 36 % primäre Offenheit nach zwei Jahren, während wir 58 % primäre Offenheit im gleichen Zeitraum erreichen konnten. Auch Tripathi et al. verglichen PTFE-beschichtete Stents mit Bare-Stents. Sie erreichten eine primäre Offenheitsrate nach zwei Jahren für PTFE-beschichtete- und Bare-Stents von 89 % bzw. 26 % (Tripathi u. a. 2006). Im Vergleich mit den von uns erreichten Ergebnissen fällt wieder die deutlich geringere primäre Offenheit der Bare-Stents auf. Möglicherweise ist dies auf einen Unterschied in der Studienkonzeption zurückzuführen. Während an der Charité Universitätsmedizin im gesamten Beobachtungszeitraum sowohl Bare- als auch PTFE-beschichtete Stents implantiert wurden, nutzten Tripathi et al. nur Daten für die Bare-Stent-Gruppe die vor der Einführung der PTFE-beschichteten Stents gewonnen wurden. Dies könnte sich positiv auf die von Boyer und Haskal beschriebene Lernkurve für uns auswirken (Boyer und Haskal 2005). Die höheren primären Offenheitsraten in der PTFE-Gruppe bei Tripathi et al. sind möglicherweise auf eine größere Erfahrung im Umgang mit PTFE-beschichteten Stents zurückzuführen. Insgesamt haben Tripathi et al 157 PTFE-beschichtete Stents implantiert, während an der Charité Universitätsmedizin Berlin 34 PTFE-beschichtete Stents implantiert wurden. Weitere Studien, nur PTFE-beschichtete Stents betreffend, zeigen primäre Offenheitsraten über 80 % nach einem Jahr (Maleux u. a. 2004; Charon u. a. 2004).

4.5 Überleben nach TIPS- Implantation und Einflüsse auf das Überleben

Die Symptome der portalen Hypertonie wie z. B. Varizenblutung und Aszites treten meist erst spät auf. Zu diesem Zeitpunkt ist die Lebererkrankung im Allgemeinen schon weit fortgeschritten, so dass sich die Patienten zur TIPS-Implantation in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden. Aus diesem Grund ist es von großem Interesse wie sich die TIPS-Anlage auf das Überleben der Patienten auswirkt und ob Faktoren existieren die einen Einfluss auf das Überleben haben. In der vorliegenden Arbeit wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten mit der Kaplan-Meier-Methode errechnet.

4.5.1 Gesamt-Überleben

In unserer Studie ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 50,2 Monaten, 4,2 Jahren entsprechend, wobei 49,7% der Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. Bieker et al. geben in ihrer Studie die mittlere Überlebenszeit mit 48,2 Monaten an, wobei nur Patienten mit rezidivierenden Varizenblutungen in die Studie aufgenommen wurden (Biecker u. a. 2007). In anderen Studien betrug der Anteil an verstorbenen Patienten 60 % bis 64 % (Tripathi u. a. 2006, 2004; Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Saravanan u. a. 2005). Der Anteil der verstorbenen Patienten in der vorliegenden Studie ist, auf Grund der 13,7 % Lost-To-Follow-Up, noch geringgradig höher einzuschätzen. Die an der Charité ermittelte 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 56 %. Sie ist mit den Resultaten anderer Arbeiten vergleichbar, die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 52 % und 87 % beschreiben (Rössle u. a. 1994; Saravanan u. a. 2005; Sahagun u. a. 1997; Maleux u. a. 2004; Charon u. a. 2004). Nach zwei Jahren lebten in der vorliegenden Studie noch 55% der Patienten, im Zeitraum eines Jahres verstarben dementsprechend nur 1 % der Patienten. Die Werte unterstreichen die hohe Sterblichkeit im ersten Jahr nach TIPS-Implantation. Tripathi et al. stellen dabei in ihrer Arbeit fest, dass die Mortalität im ersten Jahr nach TIPS-Implantation auf die zugrunde liegende Lebererkrankung zurückzuführen ist, des weiteren vermuten sie, dass ein Fortführen des Alkoholkonsums mitverantwortlich sein könnte (Tripathi u. a. 2004). Trotz der guten Ergebnisse wird die schlechte Prognose der fortgeschrittenen Leberzirrhose deutlich, wenn man die weiteren Überlebensraten betrachtet: Nach 3, 5 und 9 Jahren lebten noch 51 % bzw. 36 %. Andere Arbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse für das Überleben zwischen

27% und 50% nach 5 Jahren (Tripathi u. a. 2004; Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Sanyal u. a. 1997).

4.5.2 Einflussfaktoren auf das Überleben

In verschiedenen Studien wurde der Versuch angestellt, Faktoren zu definieren, die einen voraussagbaren Einfluss auf das Überleben der Patienten haben und im besten Falle bereits vor TIPS-Implantation bestimmt werden können. In unserer Studie wurden verschiedene Einflussgrößen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach TIPS-Anlage untersucht. Dazu zählten die präinterventionell bestimmbar Faktoren Geschlecht, Alter bei TIPS-Implantation, Child-Pugh-Klasse, ätyltoxische Genese der Leberzirrhose und refraktärer Aszites als Indikation. Des Weiteren wurde geprüft, ob eine Senkung des portokavalen Druckgradienten um 50% oder unter 12 mmHg einen Einfluss auf das Überleben hat. Es soll geklärt werden, ob die Shunt-Offenheit einen Einfluss auf das Überleben haben. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Überleben nach TIPS-Implantation hergestellt werden. Die 6-, 12- und 60-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten der weiblichen Patienten betragen 69 %, 64 % und 39 %. Diejenigen der männlichen Patienten 59 %, 52 % und 35 %. Die geringen Unterschiede im Überleben sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der Gruppe der weiblichen Patienten fast 23 % der Child-Pugh-Klasse A zuzuordnen waren, in der Gruppe der männlichen Patienten betrug der Anteil nur 7,6 %.

Um den Einfluss des Alters bei TIPS-Implantation auf das Überleben zu prüfen wurden zwei Gruppen gebildet, wobei 75 Patienten 60 Jahre oder älter waren und 78 Patienten jünger als 60 Jahre waren. Die Patienten unter 60 Jahren hatten eine mittlere Überlebenszeit von 57,1 Monaten, während die Patienten ab 60 Jahren eine mittlere Überlebenszeit von 43,4 Monaten hatten. In den Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigte die Gruppe der Patienten unter 60 Jahren nach 6, 12 und 60 Monaten 76 %, 67 % und 36 %. Demgegenüber zeigen die Patienten ab 60 Jahren Überlebenswahrscheinlichkeiten von 52 %, 46 % und 36 %. Der Log-Rank-Test bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,04$). Interessant ist dabei, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 60 Monaten angleichen. Andere Arbeiten verwendeten univariate Analysen, um den Zusammenhang zwischen Alter und Überleben zu prüfen und kamen zu dem Ergebnis, dass das Alter ein Prädiktor für das Überleben ist. Die zusätzlich durchgeführte multivariate Analyse bestätigte das Ergebnis (Pieter C J ter Borg u. a. 2004; Tripathi u. a. 2006). In der Studie von Tripathi et al. besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben und einem Alter über 54 Jahren. In einer weiteren Arbeit von Tripathi et al. wird mit Hilfe

der Multivarianzanalyse ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Überleben aufgezeigt ohne eine spezifische Schwelle zu nennen (Tripathi u. a. 2004). Mögliche Gründe für eine erhöhte Sterblichkeit unter den älteren Patienten können zum einen in der zunehmenden Multimorbidität liegen, zum anderen in der zum Teil fortgeschrittenen Grunderkrankung. In unserer Studie konnte dies durch einen erhöhten Anteil von Child-C-Patienten in der Gruppe ab 60 Jahren (41,3%) im Vergleich zu der Gruppe der Patienten unter 60 Jahren (30,8%) belegt werden.

Die Child-Pugh-Klassifikation gilt als etablierte Methode zur Einschätzung des Schweregrades einer Leberfunktionsstörung. Ferral et al. bestätigen, dass die Child-Pugh-Klassifikation seit ihrer Einführung 1973 nicht an Wichtigkeit verloren hat, sie ist gut geeignet als Prädiktor für das Überleben (Ferral und Patel 2005). Sie stellten fest, dass insbesondere Patienten der Child-Pugh-Klasse C ein hohes Risiko für einen frühen Tod nach TIPS-Implantation haben. Andere Studien halten ein Child-Pugh-C-Stadium für eine Kontraindikation zu TIPS-Einlage (Guadalupe Garcia-Tsao 2006). In unserer Studie zeigten sich für die Child-Pugh-Klasse A und B nahezu identische mittlere Überlebenszeiten von 64,5 bzw. 66,5 Monaten. Im Gegensatz dazu ist die mittlere Überlebenszeit der Child-Pugh-Klasse C Patienten mit nur 24,9 Monaten deutlich geringer. Dieses Bild zeigt sich auch in den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12 und 60 Monaten: Während die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Child-Pugh-Klassen A und B um 79 %, 71 % und 50 % liegen, zeigen die Child-Klasse C Patienten Wahrscheinlichkeiten von 38 %, 32 % und 18 %. Weitere Studien bestätigen die von uns gemachten Beobachtungen, dass es keinen signifikanten Unterschied der Child-Pugh-Klassen A und B in Bezug auf das Überleben gibt, dass jedoch Child-Pugh-C-Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen (Maleux u. a. 2004; Bureau u. a. 2007; Saravanan u. a. 2005).

Um zu überprüfen, ob die Ätiologie der Leberzirrhose einen Einfluss auf das Überleben hat, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bestand aus Patienten mit Leberzirrhose äthyltoxischer Genese, die andere Gruppe fasste alle übrigen Ätiologien zusammen. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit äthyltoxischer Genese im Mittel doppelt so lange überlebten (56,7 Monate) wie die Patienten mit einer anderen Genese (27,2 Monate). Die Gruppe der äthyltoxischen Leberzirrhosen hatte Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12, und 60 Monaten von 66 %, 60 % und 41 %. Demgegenüber zeigten die Patienten mit anderer Genese deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten von 51%, 43% und 13%. Zwar war die Mehrzahl der Patienten ($n=121$) der Gruppe der äthyltoxischen Zirrhose zuzuordnen, die Child-Pugh-Klassen waren jedoch in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt. Die Prognose der alkoholisch bedingten Leberzirrhose, insbesondere im Stadium der Dekompensation, ist

schlecht, besonders bei Fortführung des Alkoholkonsums (Reuben 2008). Eine möglicher Einflussfaktor könnte das Programm zum begleitenden Alkoholentzug der Charité Berlin sein, in der vorliegenden Studie wurde aber das Trinkverhalten der Patienten nach TIPS-Implantation nicht näher untersucht. Malinchoc et al. stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Leberzirrhose und dem Überleben fest. Sie entwarfen einen Risiko-Score, in den unter anderem die Ätiologie der Leberzirrhose mit einfließt (Malinchoc u. a. 2000). Ein weiterer Ansatz um das signifikant schlechtere Überleben der Patienten mit Leberzirrhose nicht alkoholischer Genese zu erklären geben Somberg et al. Sie beschreiben ein gehäuftes Auftreten von Episoden hepatischer Enzephalopathie bei Patienten deren Leberzirrhose nicht-alkoholischer Genese ist (Somberg u. a. 1995).

Aszites ist eine der häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension, in unserer Arbeit auch die häufigste Indikation zur Anlage eines TIPS. Garcia-Tsao et al. geben in Ihrer Arbeit die mittlere Überlebensrate nach einem Jahr für Patienten mit Aszites mit ungefähr 50 % an (Guadalupe Garcia-Tsao, Lim, und Lim 2009). In einer Arbeit von Salerno et al wurden Parazentese und TIPS-Implantation als Therapie des refraktären Aszites verglichen. Für die TIPS-Gruppe ermittelten Sie Überlebensraten nach 6, 12, 24 und 36 Monaten von 75,1 %, 63,1 %, 49 % und 38 %. In unserer Studie ergaben sich ähnliche Ergebnisse bei Vergleich der Indikation refraktärer Aszites mit den übrigen Indikationen. Für die Gruppe refraktärer Aszites konnten wir Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6, 12, 24 und 36 Monaten von 67 %, 62 %, 62 % und 57 % ermitteln. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 60 Monaten betrug in unserer Studie 57 %. Im Gegensatz dazu zeigt die Gruppe der verbliebenen Indikationen nach 6, 12 und 60 Monaten Überlebenswahrscheinlichkeiten 56 %, 48 % und 18 %. Dieses Ergebnis deutet womöglich auf ein gutes Ansprechen der Patienten mit refraktärem Aszites auf die Therapie hin. Auch ter Borg et al. konnten das Vorhandensein von Aszites als Prädiktor für das Überleben identifizieren (Pieter C J ter Borg u. a. 2004). Mehrere Autoren berichten, nach Durchsicht der Literatur, von Überlebensraten für Patienten mit refraktärem Aszites nach einem Jahr post TIPS-Implantation von 48 % bis 76 %, diese sind denen für die Indikation rezidivierende Varizenblutung mit 48 % bis 90 % ähnlich (Boyer und Haskal 2005; Andreas Ochs 2005). Da in der vorliegenden Studie die Indikationen zur TIPS-Implantation im wesentlichen auf die Therapie refraktären Aszites (61,4%) und wiederholte Blutung aus Varizen (35,3%) beschränkt sind, lässt sich der Rückschluss treffen, dass die Indikation einer TIPS-Anlage bei rezidivierender Varizenblutung eine wesentlich schlechtere Prognose hat als die Indikationsstellung bei einem refraktären Aszites.

Von großem Interesse ist der Einfluss der Senkung des portokavalen Druckgradienten nach TIPS-Implantation auf das Überleben. Das Ziel nach TIPS-Implantation sollte ein portosystemi-

scher Druckgradient unter 12 mmHg sein (Boyer und Haskal 2005), wobei ein Patient mit einem portokavalen Druckgradienten von z. B. 15 mmHg vor TIPS-Implantation wahrscheinlich nicht von einer Senkung des Druckgradienten unter 12 mmHg profitieren wird im Gegensatz zu einem Patienten mit einem Druckgradienten von z.B. 35 mmHg (Rössle u. a. 2001). Aus diesem Grund wurde, neben der Senkung des portokavalen Druckgradienten unter 12 mmHg, noch eine relative Drucksenkung, die Reduzierung des initialen Druckgradienten um 50 %, mit einbezogen. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Senkung des portokavalen Druckgradienten und dem Überleben hergestellt werden. Die Gruppe der Patienten, deren initialer Druckgradient um mehr als 50% gesenkt wurde hatten eine mittlere Überlebenszeit von 46,5 Monaten, die Patienten mit einer Drucksenkung um weniger als 50 % hatten sogar einer gering bessere mittlere Überlebenszeit von 67,4 Monaten. Auch die Überlebensraten nach 6 und 12 Monaten waren in dieser Gruppe mit 66 % und 58 % angedeutet besser als die erreichten 59 % und 54 % in der Gruppe mit einer Drucksenkung von über 50 %. Nach 60 Monaten glichen sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei 37,5% nahezu an.

Im Vergleich der Patienten mit einem portosystemischen Druckgradienten unter 12 mmHg nach TIPS-Implantation mit den Patienten, bei denen dieses Ziel nicht erreicht wurde, zeigt sich ein ähnliches Bild. Die mittlere Überlebenszeit nach TIPS-Implantation ist mit 47,6 Monaten in der Gruppe der Patienten mit einem Druckgradienten unter 12 mmHg mit 36,8 Monaten in der Vergleichsgruppe nur unwesentlich besser. Rössle et al. berichten in Ihrer Studie von guten Ergebnissen in der Prävention von rezidivierenden Varizenblutungen sowohl nach Senkung des präinterventionellen portokavalen Druckgradienten um 50% als auch bei einer Senkung unter 12 mmHg nach TIPS-Implantation (Rössle u. a. 2001). In den Studien von Tripathi et al. sollte mit Hilfe der Multivarianzanalyse geprüft werden, ob der portokavale Druckgradient nach TIPS-Implantation als Prädiktor der Mortalität dienen kann. Ähnlich unseren Ergebnissen konnte kein Zusammenhang zwischen der Druckreduktion und dem Überleben hergestellt werden (Tripathi u. a. 2004, 2006). Dennoch bleibt der Goldstandard zur Prävention der Blutung aus Varizen eine Drucksenkung unter 12 mmHg (Boyer und Haskal 2005).

Um einen Vergleich der primären, primär-assistierten und sekundären-Offenheit zu treffen, wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Da für die Offenheitsraten eine Verlaufsbeobachtung notwendig ist, wurden die Patienten ohne Kontrollangiographie nicht in die Beobachtung einbezogen. Der Großteil der Patienten gehörte der Gruppe der primär-assistierten Shunt-Offenheit an. Bei 23 Patienten war im gesamten Verlauf keine Intervention nötig, sie bildeten die Gruppe der primären Shunt-Offenheit. Lediglich 12 Patienten hatten einen Shuntverschluss im Verlauf und waren der Gruppe der sekundären Shunt-Offenheit zuzuordnen. Die Gruppe der primären Shunt-

Offenheit zeigte mit 73,8 Monaten eine deutlich längere mittlere Überlebenszeit als die Gruppe der primären- (34,7 Monate) und sekundären-Shunt-Offenheit (47,7 Monaten). Die ermittelten Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 6 und 12 Monaten zeigten ähnliche Ergebnisse in allen drei Gruppen. Nach 45 Monaten war der letzte Patient der Gruppe der primären Shunt-Offenheit verstorben. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der verbliebenen Gruppen zeigten einen geringen Vorteil im Überleben der Gruppe der primär assistierten-Shunt-Offenheit (54%) gegenüber der sekundären-Shunt-Offenheit (43%). In der Literatur ist diese Art des Vergleiches der Offenheitsraten häufiger Gegenstand der Untersuchung (Charon u. a. 2004; Pieter C J ter Borg u. a. 2004). Die ermittelten Ergebnisse sind jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig. Dabei ist beispielsweise fraglich, wie mit Patienten verfahren wird, die z. B. nach 5 Jahren interventionsfreiem Verlauf einen rekanalisierbaren Verschluss erfahren? Die Zeit ohne Intervention müsste der primären Offenheit zugerechnet werden und die Zeit ab dem Shunt-Verschluss bis zum Verlaufsende zur sekundären-Shunt-Offenheit. Dies bedingt jedoch ein weiteres Problem: Patienten wären dadurch theoretisch in alle drei Gruppen einzubeziehen und würden somit das Ergebnis verzerren. Die den Verlauf des Graphs determinierende Variable, das Event ist in allen drei Kurven eine andere. Aus diesem Grund wurde in unserer Studie als Endpunkt das Versterben des Patienten gewählt und strikt darauf geachtet, dass alle Patienten einer der drei Gruppen zugeordnet wurden. Dies führt, auf Grund der geringen Fallzahlen in einzelnen Gruppen, zu einer verminderten statistischen Aussagekraft. Es deutet sich jedoch ein Trend an, dass ein Verschluss des Shunts im Verlauf mit einer schlechteren Gesamtprognose einhergehen könnte. Das schlechte Abschneiden der Gruppe der primären Offenheit ist mit dem schon besprochenen Problem zu erklären, dass Patienten mit einem langen, interventionsfreien Verlauf im Falle einer späten Intervention zur Gruppe der primär-assistierten-Shunt-Offenheit gerechnet werden müssen.

Die Untersuchung der Bedeutung verschiedener Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten zeigte, dass eine alkoholinduzierte Leberzirrhose und refraktärer Aszites als Indikation zur TIPS-Implantation sich signifikant positiv auf das Überleben auswirkten. Ein Alter über 60 Jahren sowie die Child-Pugh-Klasse C hatten einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben nach TIPS-Implantation.

4.6 Grundlagen für zukünftige Studien

Die vorliegende Arbeit und deren Ergebnisse sollen als Grundstock für eine weitere Auswertung der vorhandenen Daten dienen. Insbesondere sollten die gewonnenen Daten mit denen der Klinik für Gastroenterologie der Charité Universitätsmedizin verglichen werden. Ziel sollte es sein, die

Erfassung aller Parameter aus gastroenterologischer und radiologischer Sicht so umfangreich wie möglich zu gestalten.

In diesem Rahmen sollte geklärt werden, welchen Einfluss die TIPS-Implantation auf die Symptome der portalen Hypertension (z.B. refraktärer Aszites) hat und inwiefern die Patienten von der Anlage profitieren. Das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie und prädisponierende Faktoren sollten überprüft werden. Ferner sollten weitere Einflussfaktoren auf das Überleben identifiziert werden, ein Vergleich der zur TIPS-Implantation und im Verlauf gemessenen Laborparameter sollte angestrebt werden.

Anhand der so gewonnenen Daten ist eine optimale Selektion der für eine TIPS-Implantation in Frage kommenden Patienten möglich.

5 Zusammenfassung

Fragestellung: Evaluation und Langzeitnachverfolgung der primären und sekundären Offenheitsraten und des Überleben bei transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stentanlagen (TIPS), welche im Zeitraum von 1999 bis Ende 2009 an der Charité Universitätsmedizin Berlin implantiert worden sind.

Material und Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der aus den stationären Patientenakten der Charité Universitätsmedizin entnommenen Daten zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation und in weiteren Krankheitsverlauf. Häufigkeiten, deskriptive Statistiken und Kreuztabellen sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach TIPS-Implantation bzw. die Wahrscheinlichkeit der primären-Shunt-Offenheit mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS berechnet. Ergebnissen mit einem p-Wert von $<0,05$ wurde eine statistische Signifikanz zugeordnet.

Primäre-Shunt-Offenheit bezeichnete einen offenen Shunt ohne Intervention im Verlauf, ein primär-assistiert offener Shunt wurde definiert als offener Shunt nach Intervention, ohne dass ein Verschluss vorlag. Ein offener Shunt nach Verschluss zählte zur sekundären Offenheit. Als Intervention wurde eine Maßnahme zur Aufrechterhaltung eines patenten Shunts verstanden.

Ergebnisse: Bei den mit TIPS behandelten Patienten handelte es sich vorwiegend um Männer (69%) mit einem mittleren Alter von 57 Jahren. 79 % der Patienten litten an einer äthyltoxischen Leberzirrhose mit refraktärem Aszites als Indikation (61%). 52 % gehörten der Child-Pugh-Klasse B an, nur 12 % der Klasse A. Der portokavale Druckgradient konnte durch TIPS-Implantation um $52,8 \pm 17,84\%$ signifikant gesenkt wurde ($p<0,01$). Lediglich bei 12,7 % aller einbezogenen Patienten gelang es nicht, den portokavalen Druckgradienten um mindestens 50 % zu senken und der verbliebene portokavale Druckgradient betrug mehr als 12mmHg.

64 % der Patienten ($n=98$) erhielten mindestens eine Kontrollangiographie, im Mittel nach 6,2 Monaten. Die mittlere Beobachtungszeit erstreckte sich über 2,7 Jahre. Es ergaben sich 5,4 angiographische Untersuchungen und 1,9 Interventionen pro Patient. Es konnte eine mittlere Zeit ohne Intervention von 42,3 Monaten ermittelt werden, die primäre Offenheit nach 6, 12 und 60 Monaten betrug 82 %, 70 % und 27 %. Das verwendete Stentmaterial zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die primäre-Shunt-Offenheit.

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 50,2 Monate, wobei nach 6 und 12 Monaten noch 62 % bzw. 56 % der Patienten am Leben waren. Patienten mit einem Alter unter 60 Jahren zeigten mit 57,1 Monaten eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten ≥ 60 Jahren mit 43,4 Monaten ($p=0,04$). Patienten der Child-Pugh-Klassen A (67,5 Monate) und B (66,5 Monate) zeigten ein signifikant längeres Überleben als Patienten der Klasse C (24,9 Monate; $p<0,01$). Mit 56,7 Monaten lebten Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose länger als Patienten mit anderer Genese der Leberzirrhose (27,2 Monate; $p=0,01$). Patienten mit refraktärem Aszites als Indikation zur TIPS-Anlage zeigten mit 70 Monaten signifikant längere Überlebenszeiten als Patienten mit anderer Indikation mit 34 Monaten ($p<0,01$). Keinen Einfluss auf das Überleben hatten folgende Faktoren: Geschlecht, Senkung des portokavalen Druckgradienten um 50 % oder ein Gradient nach TIPS-Implantation unter 12 mmHg, oder die Offenheitsraten.

Schlussfolgerung: Patienten unter 60 Jahren, der Child-Pugh-Klassen A und B, mit äthyltoxischer Leberzirrhose und mit refraktärem Aszites profitieren in Bezug auf das Überleben signifikant von der TIPS-Implantation. Keinen Einfluss auf das Überleben hatten das Geschlecht, die Senkung des portokavalen Druckgradienten und die Offenheitsraten. Die Verwendung beschichteter Stents sollte auf Indikationen wie Galleleckage oder extrakapsulärer Pfortader beschränkt bleiben, da sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die primäre-Shunt-Offenheit zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents zeigte.

6 Quellenverzeichnis

- Armstrong, Paul K, und Colin MacLeod. 2003. "Infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunt devices: three cases and a review of the literature." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 36(4): 407-412.
- Biecker, Erwin u. a. 2007. "Prognostic role of the initial portal pressure gradient reduction after TIPS in patients with cirrhosis." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 19(10): 846-852.
- ter Borg, Pieter C J u. a. 2004. "Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years." *Radiology* 231(2): 537-545.
- Bosch, J, und J C García-Pagán. 2000. "Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension." *Journal of Hepatology* 32(1 Suppl): 141-156.
- Bosch, J u. a. 1989. "Portal hypertension." *The Medical Clinics of North America* 73(4): 931-953.
- Bosetti, Cristina u. a. 2007. "Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002." *Journal of Hepatology* 46(5): 827-839.
- Boyer, Thomas D, und Ziv J Haskal. 2005. "American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 16(5): 615-629.
- Bureau, Christophe u. a. 2007. "Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study." *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 27(6): 742-747.
- Burroughs, A K, und D Patch. 1999. "Transjugular intrahepatic portosystemic shunt." *Seminars in Liver Disease* 19(4): 457-473.
- Charon, Jean-Pierre M u. a. 2004. "Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 15(11): 1219-1230.
- Clark, Timothy W I. 2008a. "Management of shunt dysfunction in the era of TIPS endografts." *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 11(4): 212-216.
- Clark, Timothy W I. 2008b. "Stepwise placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt endograft." *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 11(4): 208-211.
- Colapinto, R F u. a. 1983. "Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience." *AJR. American Journal of Roentgenology* 140(4): 709-714.
- Colombato, Luis. 2007. "The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension." *Journal of Clinical Gastroenterology* 41 Suppl 3: S344-351.
- Cura, Marco u. a. 2008. "Causes of TIPS dysfunction." *AJR. American Journal of Roentgenology* 191(6): 1751-1757.
- destatis Alkoholbedingte Sterbefälle. 2005. Available at: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Querschnittsveroeffentlichungen/WirtschaftStatistik/Gesundheitswesen/AlkoholSterbefaelle.psm1> [Zugegriffen August 17, 2010].
- Ferral, Hector, und Nilesh H Patel. 2005. "Selection criteria for patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures: current status." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 16(4): 449-455.
- de Franchis, Roberto. 2005. "Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension." *Journal of Hepatology* 43(1): 167-176.
- Garcia-Tsao, G. 2001. "Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis." *Gastroenterology* 120(3): 726-748.
- Garcia-Tsao, Guadalupe. 2006. "The transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites." *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology* 3(7): 380-389.
- Garcia-Tsao, Guadalupe, Joseph K Lim, und Joseph Lim. 2009. "Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program." *The American Journal of Gastroenterology* 104(7): 1802-1829.
- Gazzera, C u. a. 2009. "Fifteen years' experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using bare stents: retrospective review of clinical and technical aspects." *La Radiologia Medica* 114(1): 83-94.
- Gerok, Wolfgang, und Hubert Erich Blum. 1995. *Hepatology*. Urban & Schwarzenberg.
- Häussinger, D u. a. 2000. "Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?." *Journal of Hepatology* 32(6): 1035-1038.
- Latimer, J u. a. 1998. "Patency and reintervention rates during routine TIPSS surveillance." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 21(3): 234-239.
- Madoff, David C u. a. 2004. "TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with

- novel endovascular techniques." *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 24(1): 21-36; discussion 36-37.
- Maleux, Geert u. a. 2004. "Early and long-term clinical and radiological follow-up results of expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures." *European Radiology* 14(10): 1842-1850.
- Malinchoc, M u. a. 2000. "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts." *Hepatology (Baltimore, Md.)* 31(4): 864-871.
- Nishimine, K u. a. 1995. "Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine." *Radiology* 196(2): 341-347.
- Ochs, Andreas. 2005. "Transjugular intrahepatic portosystemic shunt." *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)* 23(1): 56-64.
- Otal, P u. a. 1999. "High occlusion rate in experimental transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with a Dacron-covered nitinol stent." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 10(2 Pt 1): 183-188.
- Reuben, Adrian. 2008. "Alcohol and the liver." *Current Opinion in Gastroenterology* 24(3): 328-338.
- RKI Infektionsepidemiologisches Jahrbuch. Available at: http://www.rki.de/cln_178/nn_197444/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch2009.html?_nnn=true [Zugegriffen August 17, 2010].
- Rösch, J, W N Hanafee, und H Snow. 1969. "Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study." *Radiology* 92(5): 1112-1114.
- Rössle, M u. a. 1994. "The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding." *The New England Journal of Medicine* 330(3): 165-171.
- Rössle, M u. a. 2001. "How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts." *The American Journal of Gastroenterology* 96(12): 3379-3383.
- Sahagun, G u. a. 1997. "Outcome of 100 patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage." *The American Journal of Gastroenterology* 92(9): 1444-1452.
- Sanyal, A J u. a. 1997. "The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts." *Gastroenterology* 112(3): 889-898.
- Saravanan, Ramasamy u. a. 2005. "Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: 11 years' experience at a regional referral centre." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 17(11): 1165-1171.
- Somberg, K A u. a. 1995. "Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors." *The American Journal of Gastroenterology* 90(4): 549-555.
- Tripathi, Dhiraj u. a. 2006. "Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18(3): 225-232.
- Tripathi, Dhiraj u. a. 2004. "Ten years' follow-up of 472 patients following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt insertion at a single centre." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 16(1): 9-18.
- Zheng, Minghua u. a. 2008. "Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update." *Journal of Clinical Gastroenterology* 42(5): 507-516.

Lebenslauf

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

Erklärung

„Ich, Johann-Christoph Müller, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Retrospektive Evaluation der Offenheitsraten beim transjugulären intrahepatischen Shunt** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin 10.10.2010

Johann-Christoph Müller

