

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Liebe

**Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Anlage eines  
Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS)  
zur Beeinflussung des Aszites bei dekompenzierter Leberzirrhose**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Kay-Gunter Ballauf  
geboren in Neubrandenburg  
aus Rostock

Rostock, 2008

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Jörg Emmrich

2. Gutachter: Prof. Dr. Karlheinz Hauenstein

3. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner

Datum der öffentlichen Verteidigung: 09.06.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Ursachen der Leberzirrhose .....	1
1.2	Portale Hypertension .....	2
1.3	Komplikationen der portalen Hypertension .....	3
1.4	Aszites .....	3
1.4.1	Pathogenese des Aszites .....	3
1.4.2	Refraktärer Aszites .....	5
1.4.3	Komplikationen der Leberzirrhose und des Aszites .....	6
1.4.3.1	Spontan bakterielle Peritonitis .....	6
1.4.3.2	Hepatorenales Syndrom .....	6
1.4.3.3	Hepatischer Hydrothorax .....	7
1.4.3.4	Hepatische Enzephalopathie .....	7
1.4.3.5	Verdünnungshyponatriämie .....	7
1.4.4	Diagnostik .....	8
1.4.5	Therapie .....	8
1.5	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS) .....	10
1.5.1	Methode und historische Entwicklung .....	10
1.5.2	Indikationen zur TIPS-Implantation .....	11
1.5.3	Kontraindikationen der TIPS-Implantation .....	12
1.5.4	Veränderungen der Hämodynamik .....	12
1.5.5	Komplikationen der TIPS-Implantation .....	13
1.5.5.1	TIPS-Dysfunktion .....	14
1.5.5.2	Hepatische Enzephalopathie .....	14
1.5.6	Überlebenszeit nach TIPS-Implantation .....	15
1.6	Zielsetzung .....	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1	Datenerhebung .....	17
2.2	TIPS-Implantation .....	18
2.2.1	Diagnostik vor Shuntanlage .....	18
2.2.2	TIPS-Anlage .....	18
2.2.3	Nachsorge .....	22
2.3	Laborwerte .....	22
2.4	Vorhersagemodelle .....	23

2.5	Beurteilung des Therapieverlaufs.....	24
2.5.1	Definition der Aszitesquantität.....	24
2.5.2	Therapieverlauf .....	24
2.5.3	Revisionen.....	25
2.6	Überlebenszeit nach TIPS-Implantation .....	26
2.7	Statistische Auswertung .....	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1	Indikationen der TIPS-Anlage .....	27
3.2	Charakteristika von Patienten mit therapierefraktärem Aszites.....	28
3.2.1	Geschlecht, Alter und Ätiologie der Leberzirrhose .....	28
3.2.2	Klassifikationen, Stentarten und Druckwerte.....	30
3.3	Aszites- und Therapieverlauf .....	31
3.3.1	Therapieverlauf in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage .....	31
3.3.2	Therapieverlauf bis 24 Monate nach TIPS-Anlage.....	35
3.3.3	Therapieverlauf von Patienten über 24 Monate nach TIPS-Anlage .....	37
3.4	Laborwerte .....	38
3.5	Korrelation von Aszitesquantität und Leber- und Nierenfunktion.....	38
3.6	Überlebenszeit nach TIPS-Implantation .....	40
3.7	Präinterventionelle Einflussfaktoren auf das Überleben.....	43
3.7.1	Natrium.....	43
3.7.2	Bilirubin .....	44
3.7.3	Kreatinin.....	45
3.7.4	Alter.....	45
3.7.5	Child-Pugh-Klassifikation.....	45
3.7.6	MELD-Score .....	46
3.8	Revisionen.....	47
3.8.1	Anzahl und Indikationen .....	47
3.8.2	Vergleich von Bare-Stents und PTFE-beschichteten Stents .....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1	Kritische Einschätzung der Daten .....	50
4.2	Epidemiologie .....	51
4.3	Einfluss der TIPS-Implantation auf die Aszitesquantität.....	53
4.4	Korrelation von Aszitesquantität und Leber- und Nierenfunktion.....	57
4.5	Überlebenszeit nach TIPS-Implantation .....	59

---

4.6	Präinterventionelle Einflussfaktoren auf das Überleben.....	60
4.7	Revisionen.....	64
4.8	Grundlagen für zukünftige Studien.....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>74</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>XIII</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>XIV</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>XV</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>XVI</b>
	<b>Erklärung an Eides Statt.....</b>	<b>XVIII</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XIX</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Ursachen der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener chronisch verlaufender Lebererkrankungen und chronisch einwirkender Noxen. Drei morphologische Merkmale sind für die Definition der Leberzirrhose ausschlaggebend: Parenchymzellnekrosen, Regeneratknotten und Fibrogenese, die zum Umbau und zur Funktionsänderung der Leber führen. Die Symptomatik und der Verlauf der Leberzirrhosegenese weist dabei ein breites Spektrum auf (Gerok et al. 1995).

Mit ca. 60 % stehen die alkoholinduzierte Leberzirrhose als Ursache an erster und die chronischen, viralen Hepatitiden mit 30 % an zweiter Stelle. Mit einer Häufigkeit von bis zu 1000 pro eine Million Einwohner sind die metabolisch hereditären Lebererkrankungen wie Hämochromatose, M. Wilson oder Alpha-1-Proteaseinhibitor-Mangelsyndrom von untergeordneter Bedeutung. Weitaus seltener ist die Ätiologie autoimmuner Genese, wobei neben der Autoimmunhepatitis die primäre biliäre Zirrhose und die primäre sklerosierende Cholangitis ebenfalls zu dieser Gruppe gerechnet werden. Daneben müssen auch zirkulatorische Störungen als Ursache genannt werden. Vor allem das Budd-Chiari-Syndrom und die Rechtsherzinsuffizienz induzieren die dabei typische venöse Abflussbehinderung (Bahr et al. 1999). Bei ca. 30-50 % der Leberzirrhosen bleiben jedoch die Ursachen und Vorerkrankungen unbekannt. Diese Fälle werden daher als kryptogene Leberzirrhosen bezeichnet (Ginès et al. 1987).

Bei der viralen Hepatitis führen die Hepatitis B-, C- und D-Viren zu einer chronischen Hepatitis. Dabei liegt die Chronifizierungsrate bei Hepatitis C bei ca. 80 %, hingegen bei Hepatitis B nur bei 10 %. Hepatitis D geht meist als Koinfektion mit Hepatitis B oder als Superinfektion eines chronischen Hepatitis B-Trägers einher (Manns et al. 1998). Die jahrelange Persistenz der Viren und der damit verbundenen chronisch entzündlichen Aktivität führen zu chronischen Hepatitiden, welche eine Leberzirrhose als Konsequenz haben können.

Der Alkoholmissbrauch ist als Zivilisationskrankheit anzusehen (Agarwal et al. 1992). Nach Nikotinkonsum und Bluthochdruck stellt der Alkohol das dritthöchste Risiko für Krankheit und vorzeitigen Tod in Europa dar (Anderson et al. 2006). Dabei ist eine Zunahme der Zirrhosemortalität in den vergangenen Jahrzehnten zu verzeichnen, die auch mit dem steigenden Alkoholverbrauch pro Einwohner zusammenhängt. In der Bundesrepublik Deutschland stieg der durchschnittliche jährliche Konsum von reinem Alkohol von 3,3 l/Einwohner im Jahr 1950 auf 10,1 l/Einwohner im Jahr 2004 (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen 2005). Ebenfalls ist auffällig, dass in den letzten Jahren der Anteil von Frauen

mit Alkoholabusus in den westlichen Industriestaaten zugenommen hat, wobei die Gründe noch unklar sind. Obwohl fast jeder Patient mit Alkoholkrankheit eine Fettleber besitzt, entwickeln nur ein Viertel dieser Patienten schwere Formen der Lebererkrankungen wie Alkoholhepatitis oder Zirrhose als Endstadium der alkoholischen Leberkrankheit (Häussinger 1995). Hierbei wirkt sich positiv auf die Morbidität und die Prognose des Patienten die Tatsache aus, ob der Alkoholkonsum fortgeführt wird oder nicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit kompensierter alkoholischer Leberzirrhose stieg bis zu 20 %, wenn diese den Alkoholkonsum beendeten (Powell et al. 1967).

## 1.2 Portale Hypertension

Die Leberzirrhose ist weltweit die häufigste Ursache der portalen Hypertension (Manns et al. 1998). Der normale Blutdruck in der Pfortader und ihren Verzweigungen beträgt 7-12 mmHg (Bosch et al. 1992). Wird dieser Druck für einen längeren Zeitraum durch Abflusshindernisse überschritten, spricht man von portaler Hypertension (Bosch et al. 1992, Schölmerich et al. 1990). Deren Entstehung ist pathogenetisch durch die Erhöhung des Gefäßwiderstandes im portalen Stromgebiet und die Zunahme des splanchnischen und portalen Blutflusses geprägt.

In Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation der Strömungswiderstandserhöhung kann die portale Hypertension in verschiedene Formen unterteilt werden. Der intrahepatische sinusoidale Block als häufigste Lokalisation der Widerstandserhöhung wird vorrangig durch eine mechanische Abflussbehinderung aufgrund einer Komprimierung der Sinusoide verursacht (Bosch et al. 1992).

Da eine direkte Messung des Pfortaderdrucks, bedingt durch die anatomischen Gegebenheiten, sehr aufwendig ist und der Portaldruck verschiedenen Einflüssen, wie zum Beispiel der Körperlage, der Atemphase und dem intraabdominellen Druck unterliegt, bleibt die genaue Bestimmung sehr schwierig. Daher ist der Druckgradient zwischen unterer Hohlvene und Pfortader (HVPG) aussagekräftiger; dieser liegt beim Gesunden zwischen 3 und 6 mmHg (Bosch et al. 1989). Außerdem kann die Messung des HVPG als risikoarmes und einfach durchzuführendes Verfahren auch zur Verlaufskontrolle der Therapie der portalen Hypertension verwendet werden.

Wesentlich zur Diagnosestellung der portalen Hypertension tragen auch deren Komplikationen und Folgen bei. Dazu zählen unter anderem die Ausbildung von venösen Umgehungskreisläufen, Aszites und der Nachweis einer Splenomegalie (Wiest et al. 2000).

### **1.3 Komplikationen der portalen Hypertension**

Die anhaltende Druckerhöhung im Pfortadersystem führt zur Wiedereröffnung und Vergrößerung von Venen, welche bei normalen Druckverhältnissen verschlossen sind.

Somit ermöglichen die Gefäße eine Verbindung zwischen der Pfortader oder deren Ästen zur oberen und unteren Hohlvene (Rössle et al. 1995). Portokavale Kollateralen entstehen vor allem in der Submukosa des distalen Ösophagus und des kardianahen Magenabschnittes, die aus der Vena coronaria ventriculi und den Venae gastricae breves gespeist werden und über die Vena azygos und hemiazygos in die obere Hohlvene abfließen. Aus diesen Kollateralen entstehen die Ösophagus- und Magenfundusvarizen, welche die größte klinische Relevanz aller Umgehungskreisläufe besitzen (Rössle et al. 1995).

Mit fortschreitender portaler Hypertension entwickeln sich bei 60 % der Patienten Ösophagusvarizen und bei 10 % Fundusvarizen. Deren klinische Bedeutung liegt in der Ruptur- und Blutungsgefahr, welche bei akutem Auftreten immer eine lebensbedrohliche Situation darstellen. Aufgrund des hohen Letalitätsrisikos sind die Prophylaxe und die Therapie von gastroösophagealen Varizen von großer Bedeutung. Zur Behandlung stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Diese umfassen medikamentöse, endoskopische, mechanisch-komprimierende (Ballontamponade), chirurgische und radiologisch-interventionelle Therapiestrategien (Dancygier et al. 2003).

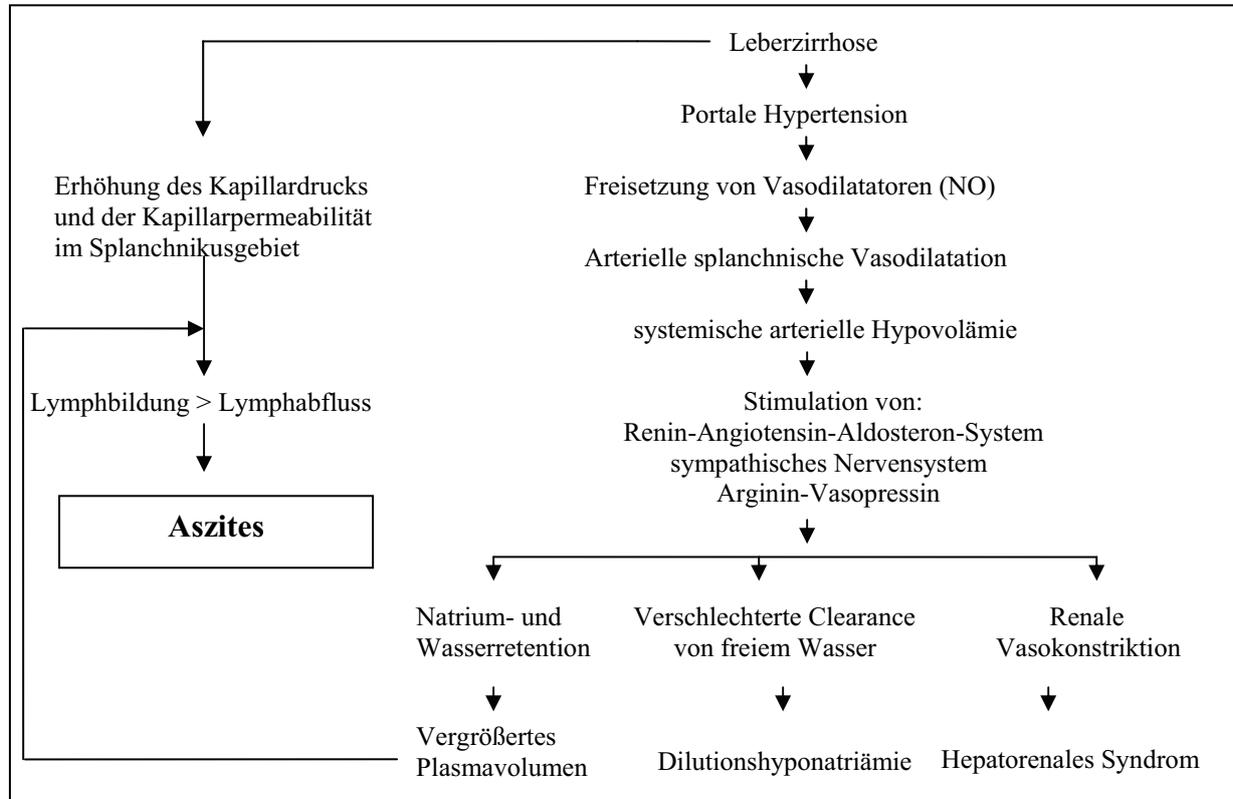
Aszites wird als Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle definiert. Als Ursache kommen verschiedene Grunderkrankungen in Betracht. Diese lassen sich mehreren Hauptformen des Aszites zuordnen (portaler Aszites, kardialer Aszites, maligner Aszites, entzündlicher Aszites, chylöser Aszites). Die Leberzirrhose ist mit 80 % die häufigste Ursache, wobei 50 % der Patienten mit Leberzirrhose innerhalb von zehn Jahren einen Aszites entwickeln (Ginès et al. 1987, Runyon et al. 1992). Malignome (12 %) und kardiovaskuläre Ursachen (5 %) sind von geringerer Bedeutung (Reynolds 2000).

## **1.4 Aszites**

### **1.4.1 Pathogenese des Aszites**

Aszites ist eine direkte Folge der portalen Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose. Die sinusoidale portale Hypertension geht mit systemischer arterieller Vasodilatation einher, welche durch die erhöhte Freisetzung von Stickstoffmonoxid begünstigt wird (Martin et al. 1998). Dabei trägt das besonders auf Stickstoffmonoxid (NO) empfindlich reagierende Splanchnikusgebiet zur Umverteilung des Blutvolumens und zur Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens bei. Anfänglich werden diese Veränderungen durch einen erhöhten

kardialen Output und durch Zunahme des Plasmavolumens kompensiert. Dies ist jedoch bei fortschreitender Leberzirrhose nicht mehr möglich (Schrier et al. 1988). Die Trias arterielle Hypotonie, erhöhtes Herzzeitvolumen und verringerter peripherer Widerstand wird als hyperdynamisches Zirkulationssyndrom bezeichnet, welches bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auftritt. Die Hypovolämie und die erhöhte renale, vasokonstriktorische nervale Aktivität führen in der Niere zur verminderten Perfusion (DiBona 1984, Ring-Larsen et al. 1982). Die Minderperfusion und die arterielle Unterfüllung führen zur Stimulation von systemischen Volumen- und Barorezeptoren. Dadurch werden natriumretendierende und vasokonstriktorische Mechanismen ausgelöst, wobei die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems sowie die Hypersekretion des antidiuretischen Hormon (ADH) eine wesentliche Rolle spielen (Ring-Larsen et al. 1982, Schrier et al. 1988). Ferner kommt es durch die portale Hypertension zu einem Missverhältnis zwischen Lymphproduktion und Lymphabfluss, welches zur Aszitesentstehung beiträgt. Dabei tritt die nicht rückführbare Lymphe in den Peritonealraum über (Sandhu et al. 2005). Die Pathogenese des Aszites bei Leberzirrhose ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abb. 1.** Pathogenese des Aszites (Sandhu et al. 2005)

### 1.4.2 Refraktärer Aszites

Nach den Kriterien des Internationalen Aszites Clubs ist refraktärer Aszites definiert als Aszites, der durch medikamentöse Therapie nicht mobilisiert werden, oder dessen frühzeitiges Wiederauftreten, zum Beispiel nach therapeutischen Parazentesen durch Medikamente, nicht verhindert werden kann (Arroyo et al. 1996). Der Begriff „refraktärer Aszites“ beinhaltet zwei Untergruppen, den diuretikaresistenten und den diuretikaintraktablen Aszites.

Bei dem diuretikaresistenten Aszites handelt es sich um einen Aszites, der nicht mobilisiert werden kann oder dessen frühes Wiederauftreten nicht zu verhindern ist, da ein fehlendes Ansprechen auf natriumarme Ernährung und intensive diuretische Therapie vorliegt (Arroyo et al. 1996).

Bei dem diuretikaintraktablen Aszites lassen diuretikainduzierte Komplikationen eine weitere effektive Diuretikatherapie nicht zu (Arroyo et al. 1996).

Die genauen Kriterien, anhand derer die Diagnose eines refraktären Aszites gestellt werden kann, wurden im Jahr 2003 auf der Konsensus-Konferenz des Internationalen Aszites Clubs in Bezug auf den Entwurf von 1996 in Details verändert (Moore et al. 2003). Diese Kriterien sind in Abbildung 2 zusammengestellt.

Aszites Grad 1:	Nur durch Sonographie feststellbarer Aszites
Aszites Grad 2:	Mäßiger Aszites mit geringer symmetrischer Ausdehnung des Abdomens
Aszites Grad 3:	Starker Aszites mit deutlicher Ausdehnung des Abdomens
1. Behandlungsdauer: Patienten müssen mindestens eine Woche mit intensiver diuretischer Therapie behandelt worden sein (Spironolacton 400 mg/Tag und Furosemid 160 mg/Tag) und eine salzarme Diät mit weniger als 90 mmol oder 5,2 g Salz pro Tag durchgeführt haben.	
2. Mangelndes Ansprechen auf die Therapie: Durchschnittlicher Gewichtsverlust von weniger als 0,8 kg innerhalb von vier Tagen und die Natriumausscheidung im Urin ist geringer als die Natriumzufuhr.	
3. Frühzeitiges Wiederauftreten des Aszites: Wiederauftreten von Aszites Grad 2 oder Grad 3 innerhalb von vier Wochen nach Aszitesmobilisation.	
4. Diuretikainduzierte Komplikationen:	
a) Eine diuretikainduzierte hepatische Enzephalopathie ist das Auftreten einer Enzephalopathie ohne einen weiteren begünstigenden Faktor.	
b) Eine diuretikainduzierte Verschlechterung der Nierenfunktion bezeichnet das Ansteigen des Serumkreatinins um mehr als das Zweifache auf einen Wert von > 2 mg/dl bei Patienten mit Aszites, die auf die Therapie ansprechen.	
c) Eine diuretikainduzierte Hyponatriämie ist definiert als das Abfallen des Serumnatriums um > 10 mmol/l auf eine Serumkonzentration von < 125 mmol/l.	
d) Eine diuretikainduzierte Hypo- oder Hyperkaliämie ist definiert als die Veränderung des Serumkaliums auf einen Wert von < 3 mmol/l oder > 6 mmol/l trotz angemessener Maßnahmen.	

**Abb. 2.** Diagnostische Kriterien des refraktären Aszites (Moore et al. 2003)

### **1.4.3 Komplikationen der Leberzirrhose und des Aszites**

#### **1.4.3.1 Spontan bakterielle Peritonitis**

Der Begriff „Spontan bakterielle Peritonitis“ (SPB) ist definiert als das plötzliche Auftreten einer bakteriellen Peritonitis bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ohne offensichtlichen externen oder intraabdominellen Infektionsherd (Conn et al. 1971). Die SPB macht 5-30 % aller Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose aus, wobei etwa ein Viertel aller Aszitespatienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine SBP entwickeln (Propst et al. 1993, Rimola et al. 2000, Wyke 1987). Die Pathogenese beruht vermutlich auf einer Translokation von Darmbakterien über die intestinale Mukosa in das Blut sowie einer eingeschränkten Immunabwehr des Patienten. Sekundär kommt es über eine Bakteriämie zur Infektion des sterilen Aszites (Planas et al. 1995).

Das Krankheitsbild der SPB ist sehr variabel. Die Mehrzahl der Patienten klagt über Fieber und diffuse Bauchschmerzen (Dancygier et al. 2003). Eine gefürchtete Komplikation der SPB ist in 30 % der Fälle das hepatorenale Syndrom, welches eine schwere Nierenfunktionsstörung darstellt (Sort et al. 1999). Daher gilt für die Diagnostik, dass bei unklarer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Aszitespatienten an eine SBP gedacht werden sollte (Knoblauch 1995).

#### **1.4.3.2 Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist ein funktionelles Nierenversagen, welches durch eine starke renale Vasokonstriktion hervorgerufen wird. Die Kombination aus systemischen und renalen Faktoren unterbindet die Autoregulation der renalen Blutversorgung und führt so zu einem verringerten renalen Plasmafluss, einer verringerten glomerulären Filtrationsrate und einer starken Natriumretention (Schrier et al. 1988). Bei ca. 10 % aller Patienten mit Leberzirrhose und Aszites tritt eine der beiden Formen des HRS auf. Typ 1 ist die rasch fortschreitende Form, Typ 2 die konstant langsam sich entwickelnde Form der Nierenfunktionsverschlechterung (Arroyo et al. 1996). Ohne Therapie ist die Prognose der Patienten vor allem mit Typ 1 sehr schlecht (Ginès et al. 1993).

Therapeutisch gilt die Anwendung von Vasokonstriktoren mit Albumin, die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) oder die Hämodialyse als Option, wobei deren Einfluss auf das HRS noch in weiteren Studien belegt werden muss (Brensing et al. 2000, Sandhu et al. 2005, Wong et al. 2004).

### **1.4.3.3 Hepatischer Hydrothorax**

Bis zu 10 % der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites entwickeln einen hepatischen Hydrothorax (Stassen et al.1985). Definiert als meist rechtsseitiger Pleuraerguss ohne primäre pulmonale oder kardiale Erkrankung, entsteht der Hydrothorax meist durch kleine, porenartige Defekte im Zwerchfell (Stassen et al. 1985). Die Ursache für den Flüssigkeitsübertritt ist der erhöhte intraabdominelle Druck sowie der relative Unterdruck im Thoraxraum. Therapeutisch steht bei gleichzeitigem und ursächlichem Vorhandensein von Aszites eine intensive Therapie des Aszites im Vordergrund (Rössle et al. 1998a).

### **1.4.3.4 Hepatische Enzephalopathie**

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine reversible Hirnfunktionsstörung, die in Folge von akuten und chronischen Leberfunktionsstörungen auftritt. Neurotoxische Substanzen, welche aufgrund der Leberinsuffizienz nicht eliminiert werden und begünstigende Faktoren, wie zum Beispiel eine Diuretikaüberdosierung oder übermäßige Parazentesen bei Aszitespatienten, können so zu einer HE führen. Je nach Ausprägungsgrad kann zwischen einer subklinischen HE und einer manifesten HE unterschieden werden (Häussinger 2004). Die Diagnose beruht vor allem auf dem klinischen Bild bei der manifesten HE oder auf psychometrischen Tests bei der subklinischen HE. Die Symptome der manifesten HE sind variabel und potenziell reversibel. In frühen Stadien treten unspezifische Beschwerden wie Schlafstörungen, Persönlichkeitsveränderungen oder Störung der Feinmotorik und Konzentration auf. Bei stärkerer Ausprägung gehen die Symptome über zur Somnolenz bis zur Bewusstlosigkeit und tiefem Koma im Endstadium (Wettstein et al. 2003). Therapeutisch werden die Beseitigung der auslösenden Faktoren und die Senkung des Ammoniakspiegels angestrebt (Häussinger 2004).

### **1.4.3.5 Verdünnungshyponatriämie**

Eine klinisch relevante Verdünnungshyponatriämie liegt vor, wenn die Serumkonzentration des Natriums  $< 130$  mmol/l ist. Die Ursache liegt zum einen in der Unfähigkeit der Niere, freies Wasser auszuschcheiden, da die Konzentration des ADH stark erhöht ist (Ginès et al. 1998). Andererseits ist die Verdünnungshyponatriämie eine Nebenwirkung einer intensiven Diuretikatherapie, die bei einer Serumkonzentration des Natriums von  $< 125$  mmol/l vorliegt (Moore et al. 2003). Die Verdünnungshyponatriämie geht mit einer verschlechterten Überlebenschance bei Patienten mit Leberzirrhose einher (Porcel et al. 2002).

### 1.4.4 Diagnostik

Die Diagnose des Aszites kann durch die klinische Untersuchung erfolgen. Inspektion, Palpation und Perkussion tragen bereits wesentlich zur Diagnosestellung bei. Als Methode der Wahl gilt die Duplexsonographie. Neben einer hohen Zuverlässigkeit bei kleineren Aszitesmengen liefert dieses Verfahren durch Beurteilung von Leber, Milz und intraabdominellen Gefäßen auch Aussagen zur Ursache des Aszites.

Radiologisch-bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) stellen eine gute Ergänzung zu den typischen Untersuchungsmethoden dar. Die Aszitespunktion hat sowohl therapeutische als auch diagnostische Funktion. Letztere ermöglicht bereits durch makroskopische Betrachtung eine grobe ätiologische Einteilung. Durch weitere biochemische Auswertungen lassen sich genauere differentialdiagnostische Rückschlüsse ziehen. Die Einteilung des Aszites mittels Serum-Aszites-Albumin-Gradient, Protein- und Cholesteringehalt sowie Leukozytenzahl erlaubt eine Differenzierung in Transsudat und Exsudat und gibt wertvolle Hinweise auf eine maligne Erkrankung oder das Vorliegen einer bakteriellen Peritonitis. Die Bestimmung des Serum-Aszites-Albumin-Gradienten bei der Klassifizierung der Ursachen des Aszites besitzt dabei eine größere Aussagekraft als die Bestimmung des Proteingehaltes des Aszites (Runyon et al. 1992).

### 1.4.5 Therapie

Die Therapie des Aszites umfasst ein breites Spektrum, das von konservativen bis zu chirurgischen Maßnahmen reicht. Dabei wird ein Stufenkonzept verfolgt, welches mit zunehmendem Schweregrad des Aszites invasive Methoden zu einer Ausschwemmung des Aszites beinhaltet. Als Basistherapie der konservativen Behandlung wird Bettruhe, Natriumrestriktion sowie die Einschränkung der täglichen Wasseraufnahme angewandt (Garcia-Tsao 2001).

Bettruhe verhindert die Aktivierung des Sympathikus und des RAAS und unterbindet damit auch die Reduzierung der glomerulären Filtrationsrate und der Natriumausscheidung, welche bei aufrechter Position erfolgt. Jedoch ist die Therapie mit Bettruhe für Patienten mit therapierefraktärem Aszites meist schwer durchführbar und zu kostenintensiv (Sandhu et al. 2005).

Eine wesentliche Maßnahme in der Therapie des Aszites ist die Reduktion der täglichen Natriumzufuhr. In Kombination mit Bettruhe kann bei bis zu 20 % der Patienten der Aszites eliminiert werden (Gentilini et al. 1999). Das Ziel der kontrollierten Natriumzufuhr sollte es

sein, eine negative Natriumbilanz zu erreichen. Eine effektive Mobilisierung des Aszites und die Verhinderung des erneuten Ansammelns von Aszites können erfolgen, indem die Zufuhr von Natrium zwischen 60-90 mmol/Tag liegt, was etwa 1,5-2 g Kochsalz/Tag entspricht. Die Einschränkung der Natriumzufuhr kann jedoch bei Patienten zur Non-Compliance führen, da salzarme Nahrung schlecht toleriert wird (Runyon 1998). Die Flüssigkeitszufuhr sollte täglich nicht die Menge 1,5-2 l/Tag bzw. bei starker Verdünnungshyponatriämie 1 l/Tag überschreiten (Ginès et al. 1998).

Da nur 20 % der Patienten mit Aszites auf dem Boden einer Leberzirrhose durch die Basismaßnahmen erfolgreich behandelt werden können, ist in den meisten Fällen eine Diuretikatherapie indiziert. Das Ziel der Diuretikatherapie besteht in der Hemmung des durch die Leberzirrhose entwickelten sekundären Hyperaldosteronismus. Spironolacton hat sich als Mittel der ersten Wahl in der Aszitestherapie etabliert. Es zeigt bessere Ergebnisse in der Natriuresis und Gewichtsreduktion als Schleifendiuretika (Pérez-Ayuso et al. 1983). Tritt trotz Dosissteigerung kein ausreichender Erfolg ein, kann eine Kombinationstherapie mit einem Schleifendiuretikum, zum Beispiel Furosemid, vorgenommen werden. Diuretika wie zum Beispiel Xipamid, Torasemid oder Amilorid sind weitere Alternativen für die Aszitesausschwemmung. Die Behandlung muss überwacht werden, da bei einer zu intensiv durchgeführten Diuretikatherapie Risiken wie Elektrolytentgleisungen und eine metabolische Azidose oder Alkalose bestehen. Weiterhin kann es zur Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie oder eines hepatorenenalen Syndroms kommen. Um den Therapieerfolg der Diuretika einzuschätzen, ist eine tägliche Gewichtskontrolle des Patienten die geeignete Methode, da diese die Mobilisierung des Aszites am besten widerspiegelt (Moore et al. 2003). Die Therapie, bestehend aus natriumarmer Kost, Aldosteronantagonisten und Schleifendiuretika, führt bei bis zu 90 % der Patienten ohne Nierenversagen zu einem Ansprechen auf die Behandlung (Gatta et al. 1991, Pérez-Ayuso et al. 1983).

Die Parazentese ist die älteste Therapiemethode bei Patienten mit Aszites. Sie wird derzeit als therapeutische Erstmaßnahme bei ausgeprägtem Spannungsaszites mit akuten Beschwerden, zum Beispiel Atemnot, betrachtet. Weitere Indikationen sind ein fehlendes Ansprechen der Diuretikatherapie bzw. eine drohende Ruptur von Umbilikalhernien. Verglichen mit der alleinigen Diuretikatherapie führt die Parazentese bei Patienten zu einem spürbar schnelleren Behandlungserfolg ohne höhere Nebenwirkungsrate und die Dauer des stationären Aufenthaltes wird verkürzt (Dancygier et al. 2003). Die Entnahme von 4-6 l Aszites vermindert das Blutvolumen und kann zu hypovolämischen Kreislaufkomplikationen führen. Um dies zu unterbinden, werden während der Parazentese 8 g Albumin je abgelassenen Liter

Aszites infundiert, welches gleichzeitig einen größeren Therapieerfolg verspricht (Quintero et al. 1985). Jedoch kommt es bei ca. 90 % der Patienten zu einem Wiederauftreten von Aszites innerhalb von vier Wochen. Dies erfordert die Gabe von Diuretika nach Parazentesen, um das erneute Ansammeln von Aszites zu verhindern oder hinauszuschieben (Fernandez-Esparrach et al. 1997).

Die von Le Vein entwickelte Anlage eines peritoneovenösen Shunts ermöglicht eine kontinuierliche intravenöse Reinfusion des Aszites in das rechte Herz mittels eines Katheter- und Pumpsystems. Die Methode ist jedoch aufgrund von signifikanten Nebenwirkungen und dem fehlenden Einfluss auf wichtige pathogenetische Faktoren der Aszitesentstehung in den Hintergrund getreten und wird praktisch nicht mehr durchgeführt (Wong et al. 2001).

Der peritoneovenöse Shunt sollte nur noch bei Patienten angewendet werden, bei denen wiederholte Parazentesen, eine TIPS-Implantation oder eine Lebertransplantation nicht möglich sind (Moore et al. 2003).

Die orthotope Lebertransplantation sollte als Therapiemöglichkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und therapierefraktärem Aszites frühzeitig in Erwägung gezogen werden. Somit sollte jeder Aszitespatient als potenzieller Transplantationskandidat betrachtet werden (Moore et al. 2003). Die 5-Jahres-Überlebenschance bei transplantierten Patienten liegt mit ca. 75 % deutlich über der von nichttransplantierten Zirrhosepatienten mit therapierefraktärem Aszites, welche nur 20 % erreicht. (Dancycier et al. 2003) Aufgrund des beschränkten Angebotes von Spenderorganen ist die Lebertransplantation meist nur als letzte Therapieoption möglich und daher seltener bei Aszitespatienten praktikabel.

## **1.5 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS)**

### **1.5.1 Methode und historische Entwicklung**

Der TIPS ist bei der Behandlung des therapierefraktären Aszites, belegt durch eine Vielzahl von Studien, in den letzten 20 Jahren in den Vordergrund des Interesses gerückt und stellt eine etablierte Therapie dar. Die Anlage eines TIPS ist ein minimal-invasives nichtchirurgisches Verfahren, welches von interventionell tätigen Radiologen oder Gastroenterologen/Hepatologen meist in Sedierung oder seltener in Vollnarkose durchgeführt wird. Mittels einer implantierten Metallgitterprothese (Stent) wird zwischen einem intrahepatisch gelegenen Hauptast der Portalvene und einer Lebervene eine intrahepatische Verbindung geschaffen. Dies entspricht einer portosystemischen Seit-zu-Seit-Anastomose, die bei der Aszitestherapie in die zirrrosebedingte veränderte Hämodynamik eingreift.

Historisch gesehen ist der TIPS im Vergleich zu anderen etablierten Therapiemöglichkeiten des Aszites relativ jung. Rösch et al. (1971) demonstrierten bereits 1969 die Idee einer intrahepatischen Kurzschlussverbindung an Tieren. Die erste klinische Anwendung wurde von Colapinto et al. (1982) bei Patienten mit refraktärer Varizenblutung berichtet. Deren Methode mit der Schaffung eines Parenchymkanals mittels Ballondilatation scheiterte an den hohen Verschlussraten des Shunts. Durch die Einführung von expandierbaren Metallgitterprothesen Mitte der achtziger Jahre kam es zur entscheidenden Weiterentwicklung bis zur heutigen Technik. Es wurde ein röhrenförmiger Trakt geschaffen, der über längere Zeit als funktionsfähiger Shunt offen gehalten werden kann. Palmaz et al. erprobten die Technik an Tieren und entwickelten sie weiter, so dass im Jahr 1988 von Richter et al. (1989) die erste TIPS-Anlage mit zwei „Palmaz Stents“ bei einem Patienten mit Ösophagusvarizenblutung durchgeführt wurde. Richter et al. (1990) konnten nach Anlegung eines TIPS auch eine Resorption der Aszitesflüssigkeit bei ihren Patienten feststellen.

### 1.5.2 Indikationen zur TIPS-Implantation

In den letzten Jahren ist der TIPS bei vielen Krankheitsbildern als Therapieoption angewandt worden. Jedoch wurde dessen Effektivität nur für die beiden Indikationen „therapierefraktärer Aszites“ und „Rezidivprophylaxe der Varizenblutung“ in kontrollierten prospektiven Studien bewiesen. Bei anderen Indikationen beruht die Effektivität aufgrund der niedrigen Inzidenz bzw. der fehlenden Therapiealternativen nur auf unkontrollierten retrospektiven Studien und Expertenmeinungen. Tabelle 1 stellt eine Zusammenfassung möglicher Indikationen dar.

**Tab. 1.** Indikationen zur TIPS-Implantation (nach Boyer et al. 2005, Kirchhoff et al. 2007, Rössle et al. 1998b)

Effektivität in kontrollierten Studien bewiesen	Effektivität aus nichtkontrollierten Studien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapierefraktärer Aszites</li> <li>- Rezidivprophylaxe bei Varizenblutung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Refraktäre akute Varizenblutung</li> <li>- Portale hypertensive Gastropathie</li> <li>- Blutende gastrale Varizen</li> <li>- Gastrische antrale vaskuläre Ektasie</li> <li>- Refraktärer hepatischer Hydrothorax</li> <li>- Hepatorenales Syndrom (Typ 1 oder Typ 2)</li> <li>- Budd-Chiari-Syndrom</li> <li>- Venookklusive Erkrankung</li> <li>- Hepatopulmonales Syndrom</li> </ul>

### 1.5.3 Kontraindikationen der TIPS-Implantation

Die Entscheidung zur TIPS-Anlage als beste Therapieoption bei Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension ist eine Aufgabe des Gastroenterologen/Hepatologen und des interventionell tätigen Radiologen. Sie müssen das Risiko der TIPS-Implantation mit dem Schweregrad des Leidens des Patienten sowie der Überlebenschancen des Patienten bis zur Lebertransplantation abwägen.

Die wesentlichen Kontraindikationen sind ein Child-Pugh-Score größer als zwölf, Patienten, die älter als 70 Jahre sind, und eine bereits bestehende hepatische Enzephalopathie (Moore et al. 2003). In Tabelle 2 sind weitere Kontraindikationen aufgeführt und in zwei Gruppen unterteilt. Die absoluten Kontraindikationen gelten für jegliche Form der portosystemischen Shuntbildung (chirurgisch oder perkutan). Die relativen Kontraindikationen sind meist Umstände, die eine TIPS-Implantation deutlich erschweren bzw. die Erfolgsrate wesentlich minimieren können. Es ist jedoch erwiesen, dass unter den genannten Umständen das Einsetzen eines Stents möglich ist, wenn der behandelnde Arzt genügend Erfahrung besitzt (Boyer et al. 2005).

**Tab. 2.** Kontraindikationen für die TIPS-Implantation (nach Boyer et al. 2005, Kirchhoff et al. 2007)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
- Prophylaxe der Varizenblutung	- Lebertumor vor allem bei Obstruktion aller zentralen Lebervenen
- Angeborenes kardiales Vitium	- Pfortaderthrombose
- Multiple Leberzysten	- Schwere Koagulopathie (INR > 5)
- Nicht beherrschbare systemische Infektion	- Thrombozytopenie mit < 20.000/cm <sup>3</sup>
- Nicht beherrschbare Sepsis	- Moderate pulmonale Hypertension
- Schwere pulmonale Hypertension > 45 mmHg	- Hepatische Enzephalopathie
- Unbehandelte biliäre Obstruktion	

### 1.5.4 Veränderungen der Hämodynamik

Die TIPS-Implantation führt zu einem vermehrten venösen Rückfluss des Blutes vom Splanchnikusgebiet zum Herz (Naritaka et al. 2004). Folglich kommt es nach TIPS-Anlage sowohl zu einem sofortigen vermehrten kardialen Output als auch zur Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes (Azoulay et al. 1994, Lotterer et al. 1999). Im Gegensatz dazu ist das resultierende vergrößerte zentrale Blutvolumen erst nach Tagen bis Wochen messbar (Wong et al. 1995a).

Bei der Entstehung des Aszites gelten der portale Druck und die renale Natriumausscheidung als wichtige Einflussfaktoren, welche durch die TIPS-Anlage verändert werden. Besonders

der Abfall des Portaldrucks initiiert eine Vielzahl von Veränderungen, die einen Rückgang der Natriumretention zur Folge haben. (Wong et al. 2001). Die zur Natriumretention führende gesteigerte renale Re-Absorption des Elektrolyts im proximalen Tubulus verbunden mit einer Überaktivität des RAAS und des sympathischen Nervensystems wird verringert und verbessert kontinuierlich die Natriurese. Diese fördert die Reduktion des zurückgehaltenen Natriums und die Mobilisierung des Aszites. Zusammenfassend vermindert der TIPS den Portaldruck und erhöht kontinuierlich das intravasale Volumen, welches zu einer verbesserten Hämodynamik mit einem verbesserten renalen Natriumhaushalt führt (Wong et al. 2001).

Das Ziel der TIPS-Anlage, die Senkung des HVPG auf  $< 12$  mmHg bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites, wird noch diskutiert (Boyer et al. 2005, Garcia-Tsao 2006). Grund dafür sind die mit der Entstehung von Aszites verbundenen hepatischen und renalen Funktionsänderungen, welche die Festlegung eines genauen Wertes erschweren (Boyer et al. 2005).

### 1.5.5 Komplikationen der TIPS-Implantation

Die häufigsten Komplikationen nach der TIPS-Implantation sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tab. 3.** Komplikationen der TIPS-Implantation (Boyer 2003, Boyer et al. 2005, Rössle et al. 1998b)

Komplikation	Häufigkeit in (%)
- TIPS-Dysfunktion	
Thrombose	10-15
Okklusion/ Stenose	18-78
- Enzephalopathie	
Neu/ verschlechtert	10-44
chronisch	5-20
- Perforation der Leberkapsel	33
- Intraeritoneale Blutung	1-2
- Hämobilie	5
- Sepsis	2-10
- Infektion des TIPS	Selten

Anhand der Tabelle 3 ist zu erkennen, dass die TIPS-Dysfunktion und die hepatische Enzephalopathie die Komplikationen sind, welche die Effektivität des TIPS am häufigsten limitieren.

### **1.5.5.1 TIPS-Dysfunktion**

Eine frühzeitige, innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation auftretende Shuntinsuffizienz wird meist durch eine Thrombose des TIPS verursacht. Diese kann bereits nach 24 Stunden entstehen (Ducoin et al. 1997, Boyer et al. 2005). Als Gründe kommen der Übertritt von Galle in den Shunt, eine Hyperkoagulopathie oder die inkomplette Auskleidung des Parenchymtraktes durch den Stent in Betracht (Laberge et al. 1993, Saxon et al. 1996). Die Durchgängigkeit des Shunts bei Thrombose kann durch eine lokale Lysetherapie oder mechanisch interventionell erreicht werden (Boyer 2003). Eine prophylaktische Heparin-gabe postinterventionell reduzierte in den Studien von Sauer et al. (1997), sowie bei Rössle et al. (1994) deutlich das Thromboserisiko. Eine späte, 30 Tage nach Implantation auftretende Shuntinsuffizienz, bedingt durch Stenose oder Okklusion, ist eines der Hauptprobleme des TIPS. Vorrangig liegt der Grund in einer Pseudointimahyperproliferation im Parenchymtrakt oder im Bereich der drainierenden Lebervene. Dabei sind die Stents mit einer von Endothelzellen bedeckten Kollagenmatrix ausgekleidet. Eine weitere Ursache von Stenosen des TIPS ist die erhöhte Proliferation von glatten Muskelzellen im Shuntlumen (Ducoin et al. 1997, Laberge et al. 1993, Sanyal et al. 1998).

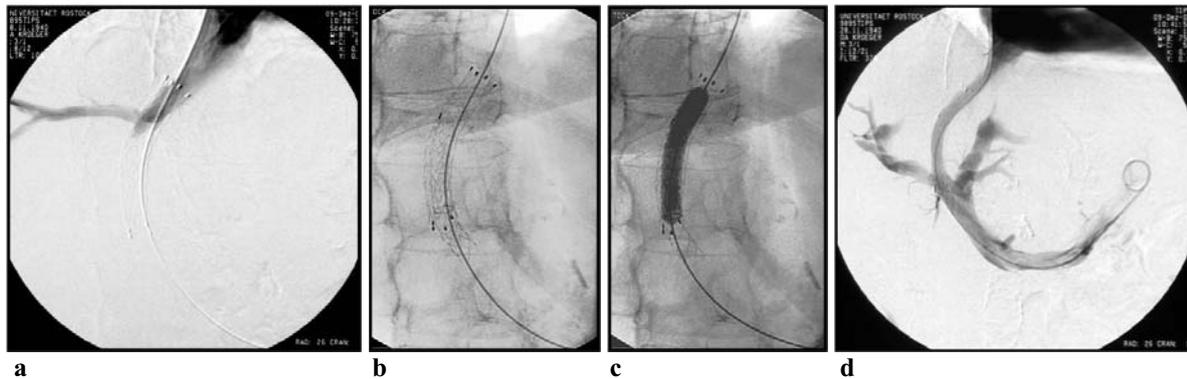
Aufgrund der Entwicklung von PTFE-beschichteten Stents ist die Stenoserate und somit die Dysfunktion von TIPS weiter gesunken (Angeloni et al. 2004, Bureau et al. 2004).

Die Shuntfunktion kann durch die Angiographie, die Endoskopie (bei Patienten mit Varizenblutung) oder mit der farbkodierten Dopplersonographie kontrolliert werden. Letztere ist die in der Praxis am häufigsten angewandte Methode. Der beste Indikator für eine Shunt-dysfunktion ist das Wiederauftreten derjenigen Probleme, die eigentlich der Grund für die Implantation waren (Boyer et al. 2005). In Abbildung 3 ist die Rekanalisierung eines verschlossenen TIPS durch eine erneute Intervention dargestellt.

### **1.5.5.2 Hepatische Enzephalopathie**

Durch Anlage des TIPS wird ein Teil des Blutes an der Leber vorbeigeschleust. Durch den portosystemischen Kurzschluss gelangt ungefiltertes und somit ammoniakreiches Blut ins Gehirn. Die Inzidenz der neu aufgetretenen oder verschlechterten HE nach TIPS-Anlage beträgt 20-31 % (Jalan et al. 1995, Sanyal et al. 1994, Somberg et al. 1995). Dabei wurden verschiedene Prä-TIPS-Risikofaktoren für eine Post-TIPS-Enzephalopathie diskutiert. Kommt es nach TIPS-Implantation zur Ausbildung dieser Komplikation, wird primär konservativ mittels Gabe von Flüssigkeit, Lactulose, Ornithinaspartat und gegebenenfalls Proteinrestriktion behandelt (Häussinger 2004, Wiest et al. 2000). Bleibt eine deutliche

Verbesserung der Symptomatik aus, wird der Durchmesser des Shunts reduziert oder der Shunt in seltenen Fällen komplett verschlossen.



**Abb. 3.** Revision eines TIPS-Verschlusses – **a** Darstellung der rechten Lebervene mit dem durchgängigen venösen Stentabschnitt; **b** Stent-in-Stent-Platzierung mit Verlängerung des Shunts nach portal; **c** Nachdilatation des vorher durch Pseudointimahyperplasie verschlossenen Parenchymabschnitts des Stentkanals mit einem Ballonkatheter; **d** Kontrolldarstellung durch KM-Injektion in die Vena lienalis: Wiederherstellung der Shuntfunktion bei erhaltenem orthogradem Einstrom in die Pfortaderäste beider Leberlappen. (mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Rostock).

### 1.5.6 Überlebenszeit nach TIPS-Implantation

Die Mortalität nach TIPS-Implantation ist unabhängig von der Indikation therapierefraktärer Aszites oder Varizenblutung, da vor allem der Schweregrad der Lebererkrankung die Prognose bestimmt (Chalasani et al. 2000, Kamath et al. 2001). Somit spielen die verschiedenen Modelle zur Beurteilung des Funktionszustandes der Leber und der Überlebenswahrscheinlichkeit eine große Rolle bei der optimalen Selektion von Patienten für eine TIPS-Implantation.

## 1.6 Zielsetzung

Die Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites aufgrund einer Leberzirrhose umfasst verschiedene Therapiestrategien. Eine Therapieoption ist die Anlage eines TIPS.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Erfolg der TIPS-Anlage bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites anhand klinischer und sonographischer Nachuntersuchungen retrospektiv zu bewerten. Gleichzeitig sollte ein Überblick über die Indikationen der TIPS-Anlagen im Zeitraum von Juni 1999 bis Juni 2004 gegeben werden. Zur Analyse des postinterventionellen Überlebens der Patienten wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten bestimmt, sowie der Einfluss verschiedener präinterventionell ermittelter Faktoren (Serumnatrium, Serumkreatinin, Serumbilirubin, Alter, Child-Pugh-Klasse, MELD-Score) auf die Überlebenszeit analysiert. Um die TIPS-Funktion beurteilen zu können, sollten

die Anzahl, die Ursachen und die Zeitpunkte der Revisionen erfasst werden. Weiterhin wurde die Bedeutung verschiedener Stentmaterialien für die Shuntfunktion untersucht.

Die bei der Analyse der Patientendaten gewonnenen Erkenntnisse unserer Arbeit konnten mit den Ergebnissen anderer Zentren verglichen und diskutiert werden. Die Resultate der vorliegenden Arbeit sollen als Grundlage für eine zukünftige prospektive Studie dienen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung

Im Zeitraum vom 01.06.1999 bis zum 30.06.2004 erhielten im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock 122 Patienten einen TIPS. Es erfolgte eine Übersicht aller Patienten gemäß ihrer Indikation für eine TIPS-Implantation, welche im ersten Teil der Arbeit dargestellt wurde.

Der Schwerpunkt der retrospektiven Studie liegt auf der postinterventionellen Verlaufsbeobachtung von Patienten nach einer TIPS-Implantation, deren Indikation therapierefraktärer Aszites auf dem Boden einer dekompensierten Leberzirrhose war. Insgesamt hatten 70 Patienten die Indikation „therapierefraktärer Aszites“. Ein Patient dieser Gruppe wurde aufgrund einer „Cirrhosis cardiaque“ als Ursache für die portale Hypertension nicht berücksichtigt. In die Studie wurden somit 69 Patienten mit therapierefraktärem Aszites aufgenommen und deren postinterventioneller Verlauf analysiert. Die Verlaufsbeobachtung endete mit dem Ende des zweiten Quartals des Jahres 2005 hervorgerufen durch den Tod der Patienten, eine Lebertransplantation oder das Auslassen von Kontrolluntersuchungen („lost to follow-up“).

Die Diagnose des therapierefraktären Aszites wurde in der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Rostock mit Hilfe der Definition des Internationalen Aszites Clubs bestimmt. Der Aszites galt als therapierefraktär, wenn die in Abbildung 4 aufgelisteten Kriterien zutrafen.

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Eine Natriumrestriktion von 50 mmol/Tag und</li><li>2. Die Einnahme von 160 mg Furosemid und 400 mg Spironolacton oder ein entsprechendes Schleifendiuretikum oder distal wirkendes Diuretikum bewirken einen Gewichtsverlust von weniger als 1,5 kg Körpergewicht pro Woche in 2 Wochen</li><li>3. Der Patient verliert weniger als 1,5 kg Körpergewicht pro Woche, da keine effektive Einnahme von Diuretika möglich ist. Begründet wird es durch eine diuretikainduzierte Hyponatriämie (Natriumwert &lt; 125 mmol/l) bzw. eine Hyperkaliämie (Kaliumwert &gt; 5,5 mmol/l), eine Azotämie oder eine Enzephalopathie</li></ol> |
|---|

**Abb. 4.** Diagnostische Kriterien des therapierefraktären Aszites am Universitätsklinikum Rostock (Arroyo et al. 1996)

Zur Erstellung eines Gesamtüberblicks aller Patienten und zur Erarbeitung der postinterventionellen Verlaufsbeobachtung wurde auf die stationären Patientenakten des Universitätsklinikums Rostock zurückgegriffen. Weiterhin wurden bei 15 Patienten die Akten der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Rostock verwendet.

Gleichzeitig wurde die Dokumentation des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock zur Vervollständigung genutzt, da ein Teil der Patienten nur dort zur Kontrolle des angelegten TIPS erschien. Die Daten von drei Patienten wurden im Rahmen der Studie „Randomisierte, prospektive, offene, multizentrische europäische Studie zur Untersuchung von Verschlussraten und Komplikationen mit der VIATORR TIPS Endoprothese im Vergleich zu unbeschichteten Stents in der Behandlung der portalen Hypertension“ erfasst und konnten so übernommen werden.

Zur Vervollständigung des postinterventionellen Verlaufs wurden bei 53 Patienten schriftliche Anfragen an die behandelnden niedergelassenen Ärzte für Allgemeinmedizin oder Innere Medizin gerichtet. 31 schriftliche Antworten und drei telefonische Auskünfte erfolgten und ergänzten die Daten des Universitätsklinikums Rostock.

## **2.2 TIPS-Implantation**

### **2.2.1 Diagnostik vor Shuntanlage**

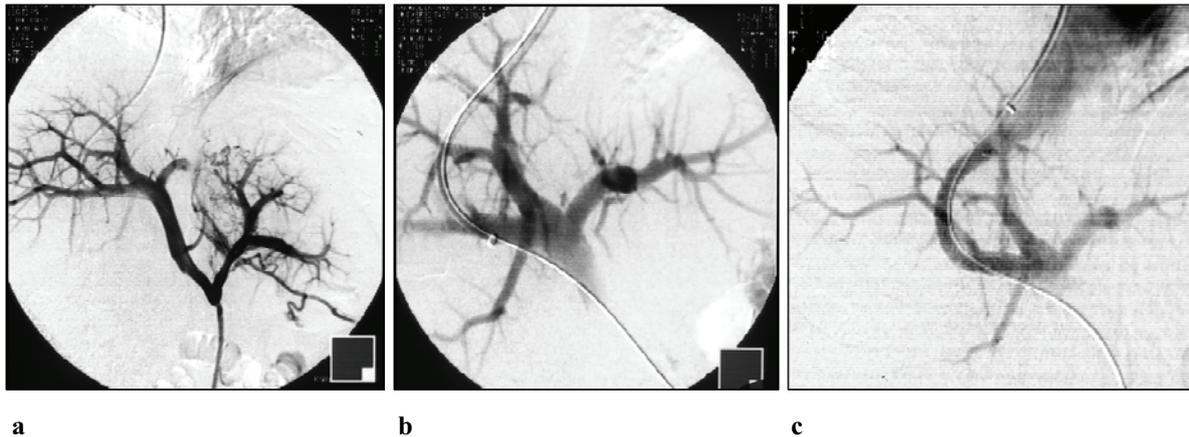
Nach gestellter Indikation zur Anlage eines TIPS wurde jeder Patient einer Basisdiagnostik unterzogen. Bestimmt wurden Blutbild inkl. Thrombozyten, Blutgruppe, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff sowie Gesamteiweiß und Eiweiß-Elektrophorese. Lag ein hepatorenales Syndrom vor, wurde die Kreatinin-Clearance miterfasst. Die Patienten wurden gemäß der Child-Pugh-Klassifikation eingeteilt. Das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie musste mit dem Number Connection Test geprüft werden. Ein Elektrokardiogramm (EKG) lag vor sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Gegebenenfalls erfolgte eine weiterführende Diagnostik. Zur Stadieneinteilung der Ösophagusvarizen und der portalen Gastropathie erfolgte die Ösophago-Gastroskopie. Die Sonographie des Abdomen inklusive Duplexsonographie ermöglichte die Bestimmung des Pfortaderflusses bzw. des Zuflusses zur Leber und den umliegenden Arterien. Zum Ausschluss einer spontan bakteriellen Peritonitis wurde eine diagnostische Aszitespunktion durchgeführt.

### **2.2.2 TIPS-Anlage**

Seit Dezember 1995 wird im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock die Implantation eines TIPS durchgeführt. Als erstes wird die rechte, bei Notwendigkeit auch die linke Vena jugularis interna punktiert und eine 8-11 F (French) große Schleuse eingebracht. Mit Hilfe eines Überwurfkatheters, welcher

entsprechend der Ross-Nadel adaptiert ist, und einem auf ca. 30° vorgebogenen Teflonsicherheitsdraht wird die rechte Lebervene sondiert. Unter sonographischer Kontrolle wird mit einer modifizierten Ross-Nadel im Bereich des rechten intraheptischen Hauptastes punktiert, wobei die optimale Punktionsstelle ca. 2 cm neben der Bifurkation liegt. Die Ross-Nadel ist gut konfigurierbar und torsionssteifer als andere Nadeln. Weiterhin ist durch den gut sichtbaren Anschliff der Nadel diese im Sonogramm leichter zu orten. Nach Punktion des Pfortadersystems wird ein Führungsdraht in die Vena lienalis vorgeführt und anschließend die Nadel entfernt. Über den liegenden Führungsdraht wird ein Pigtail-Katheter eingebracht. Nach Entfernung des Führungsdrahtes erfolgt die Druckmessung des zentralen Venendrucks (ZVD), des portalen Systems und des HVPG sowie eine Angiographie in rechts anterior-oblique (RAO) 25° Stellung (Abb. 5). Bei Patienten mit Varizen erfolgt selektiv eine Katheterisierung der varikösen Gefäße, um diese anschließend mit Histoacryl/Lipiodol zu okkludieren. Im Anschluss daran wird die Ballondilatation des transparenchymalen Kanals auf ca. 8-10 mm durchgeführt. Nach Heparinapplikation, die nach Möglichkeit intraportal erfolgen sollte, wird der Stent in den Leberparenchymkanal implantiert. Um einen gleichmäßigen Kanal zu erreichen, erfolgt eine Nachdilatation. Anschließend werden nochmals eine Druckmessung und eine Angiographie durchgeführt. Die letzten Schritte erfolgen gegebenenfalls mehrmals, bis das optimale Ergebnis erreicht wird. Abschließend wird die Schleuse mit einem 3- bis 4-lumigen zentralen Venenkatheter (ZVK) ausgetauscht, um zukünftige Kontrollen zu erleichtern.

Während der gesamten Intervention erfolgt das Monitoring des Patienten mit Hilfe der Pulsoxymetrie. Gleichzeitig wird dem Patienten Dormicum® und Dolantin® zur Sedierung und Schmerzreduktion verabreicht. Somit kann eine für Patient und Arzt komplikationslosere Durchführung der Therapie erreicht werden.



**Abb. 5.** Implantation eines TIPS mit peripherer Shuntlokalisation – **a** Portale Gefäßdarstellung mit KM-Injektion in die Vena lienalis. Hepatofugaler Fluss in die Vena mesenterica inferior und den Venae gastricae breves; **b** Platzierung einer 10 F-Schleuse im rechten Pfortaderhauptast. Über diese Schleuse wird die gecoverte 8 F-Viatorr-TIPS-Endoprothese implantiert; **c** Kontrolle nach TIPS-Anlage: Funktionierende portosystemische Ableitung über den TIPS. Erhaltener orthograder Fluss in den vorgeschalteten rechts- und linkshepatischen Pfortaderästen. Der untere rechte Pfortaderast ist durch die Prothese verlegt. (mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Rostock).

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock erfolgt die Auswahl der Stents nach folgenden Kriterien.

1. Es werden nur selbstexpandierende Stents benutzt, da diese eine sichere Fixation im transparenchymalen Kanal gewährleisten.
2. Es werden nur Nitinol (Nickel-Titan-Legierung)-Stents verwendet, da deren Verkürzungsgrad irrelevant ist und alle MRT fähig sind.
3. Aufgrund der harten zirrhotischen Leber sollten die Stents eine hohe radiale Aufstellkraft besitzen.

In Tabelle 4 sind die am häufigsten verwendeten unbeschichteten (Bare-Stents) und PTFE-beschichteten Stents aufgelistet. Die beiden unterschiedlichen Stentarten sind in Abbildung 6 nochmals dargestellt.

**Tab. 4.** Häufig verwendete Stents

Stentart	Hersteller
Bare-Stents - Memotherm - Luminexx - S.M.A.R.T. - Dynalink - Absolute - Wallstent	C.R. Bard, Murray Hill, USA C.R. Bard, Murray Hill, USA Cordis, Miami Lakes, USA Guidant, Indianapolis, USA Guidant, Indianapolis, USA Boston Scientific, Natick, USA
PTFE-beschichtete Stents - Viatorr - Fluency	W.L. Gore, Flagstaff, USA C.R. Bard, Murray Hill, USA

Es werden zwei verschiedene Techniken zur Platzierung des Stents verwendet. Zum einen die Schornsteintechnik und zum anderen die kontinuierliche Pfortaderverlängerung, welche die häufiger angewandte Methode darstellt. Die Länge des Stents sollte so gewählt werden, dass dieser im optimalen Fall etwa 0,5-1 cm vor der Vena cava inferior endet. Da die Anatomie im Bereich der Pfortader nicht verändert wird, ergeben sich keine Nachteile im Falle einer Lebertransplantation. Wird präinterventionell eine Flussumkehr in Form eines hepatofugalen Blutflusses in den Portalvenenästen des Patienten detektiert, so besteht die Indikation für einen beschichteten Stent. Durch eine portal- bzw. axenadaptierte Stentimplantation vermindert der im Portalvenenast liegende Teil des PTFE-Stents den pathologischen Blutrückfluss in die Pfortader. Somit kann ein postinterventionelles Leberversagen durch Minderperfusion verhindert werden.



**Abb. 6.** PTFE-beschichteter Stent und Bare-Stent – **Oben:** Viatorr-TIPS-Endoprothese mit 5 cm langem PTFE-gecoverten Anteil und 2 cm langem Bare-Abschnitt bei einem Durchmesser von 8 mm; **Unten:** 6 cm langer, nominell 8 mm weiter Luminexx-Bare-Stent (mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Rostock).

### 2.2.3 Nachsorge

Die Kontrolle der Patienten und der Funktion des implantierten TIPS erfolgte nach einem festgelegten Schema. Am OP-Tag begann die bis zum dritten postoperativen Tag anhaltende Antikoagulation mit intravenös appliziertem Heparin, wobei die zur Kontrolle genutzte aPTT zwischen 40 und 60 Sekunden liegen sollte. Zur Weiterführung der Thromboseprophylaxe wurde der Patient bei Entlassung unterwiesen, sich täglich über einen Zeitraum von drei Monaten Heparin subkutan zu spritzen. Die Heparinisierung des Patienten sollte die TIPS-Dysfunktion durch Stenosierung oder den Verschluss des Shunts, bedingt durch Thrombose oder Intimahyperproliferation, vermeiden (Boyer et al. 2005). Daher wurde bereits am ersten postoperativen Tag die TIPS-Funktion mittels Dopplersonographie kontrolliert. Zur Überwachung des Kreislaufs erfolgte die ZVD-Messung zweimal täglich bis zur ZVK-Entfernung am vierten postoperativen Tag. Ergänzend dazu wurden der Blutdruck und der Puls gemessen, wobei die anfänglich zweistündige Überwachung bis zur Entlassung auf eine einmal täglich durchgeführte Kontrolle reduziert werden konnte. Am fünften postoperativen Tag wurde nochmals eine Blutentnahme zur Bestimmung der Leberfunktionsparameter durchgeführt. Bei Verdacht auf eine hepatische Enzephalopathie erfolgte der Number Connection Test. Bei Patienten, bei denen als Indikation für eine TIPS-Anlage eine Varizenblutung vorlag, wurde eine Kontrollgastroskopie realisiert. War der Verlauf komplikationslos, konnte der Patient entlassen werden. Anschließend erfolgte die Wiedervorstellung in der ambulanten Lebersprechstunde der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Rostock. Die Kontrolluntersuchungen wurden vier Wochen nach der TIPS-Anlage sowie nach sechs und zwölf Monaten im ersten Jahr durchgeführt. Anschließend sollten diese jeweils nach 18 und nach 24 Monaten und in der folgenden Zeit einmal bis zweimal jährlich erfolgen. In der ambulanten Untersuchung wurden Laborkontrollen durchgeführt und der Child-Pugh-Score erhoben. Die Patienten nahmen den Number Connection Test vor. Weiterhin erfolgte eine Dopplersonographie. Somit konnte anschließend gegebenenfalls über eine erneute Intervention entschieden werden.

### 2.3 Laborwerte

Patienten mit therapierefraktärem Aszites können sowohl durch eine eingeschränkte Nierenfunktion als auch durch eine intensiv geführte Diuretikatherapie eine Verdünnungshyponatriämie entwickeln (Moore et al. 2003). Somit stellt der präinterventionelle Natriumwert im Serum einen möglichen Einflussfaktor auf die Überlebenschancen bei Patienten nach TIPS-Anlage dar. Der Cut-off in der Studie

für die retrospektive Analyse der Daten wurde gemäß der Literatur bei 125 mmol/l festgelegt (Moore et al. 2003).

Der Serumbilirubinwert ist ein Routinelaborparameter zur Untersuchung der Leberfunktion. Zur Analyse des Einflusses des präinterventionellen Serumbilirubins auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde ein Cut-off-Wert von 3,0 mg/dl ( $\triangleq$  51,3  $\mu$ mol/l) festgelegt. Da bereits in anderen Arbeiten ein Bilirubinwert von  $> 3,0$  mg/dl als negativer Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten nach TIPS-Anlage nachgewiesen wurde, sollte dieser Cut-off-Wert in der vorliegenden Studie retrospektiv verwendet werden (Gerbes et al. 2005, Nazarian et al. 1997, Rössle et al. 2000).

Es wurde der Einfluss des präinterventionellen Kreatininwertes auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten nach TIPS-Anlage untersucht. Da bereits in Arbeiten anderer Autoren herausgefunden wurde, dass eine Nierenfunktionsstörung bei einem Serumwert von  $> 1,5$  mg/dl ( $\triangleq$  132,8  $\mu$ mol/l) vorliegt, wurde der Cut-off-Wert bei der Datenanalyse ebenfalls bei 1,5 mg/dl festgelegt (Arroyo et al. 1996, Russo et al. 2003, Waggenerhausen et al. 2001).

## 2.4 Vorhersagemodelle

Die von Pugh 1972 modifizierte Child-Turcotte-Klassifikation ist aufgrund der einfachen Handhabung in der Praxis weit verbreitet (Child et al. 1964). Der Child-Pugh-Score ist ein Punktsystem, welches mit ansteigender Punktzahl eine schlechtere Leberfunktion widerspiegelt (Tab. 5). Mit dem Grad der Enzephalopathie und der Aszitesquantität fließen jedoch zwei quantitativ schwer zu beurteilende Parameter ein (Pugh et al. 1973).

**Tab. 5.** Child-Pugh-Score (nach Pugh et al. 1973)

Berechnung des Child-Pugh-Scores			
	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin (g/dl)	$> 3,5$	2,8-3,5	$< 2,8$
Serumbilirubin (mg/dl)	$< 2,0$	2,0-3,0	$> 3,0$
Quick (%)	$> 70$	40-70	$< 40$
Aszites	keiner	mäßig	stark
Enzephalopathie	0	I-II	III-IV
Pugh-Punkte	5-6	7-9	10-15
Child-Pugh-Klasse	A	B	C

Der MELD-Score (Managing of End Stage Liver Disease) geht aus dem MAYO-TIPS Modell von Malinchoc et al. (2000) hervor. Der Score wird vorrangig für die Beurteilung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation bei Patienten benutzt und gibt einen Punktwert an, der mit steigendem Wert eine schlechtere Prognose des Patienten stellt. In den MELD-Score fließen das Serumbilirubin, der INR-Wert und das Serumkreatinin ein (Kamath et al. 2001). Die Ätiologie der Leberzirrhose wird mittlerweile nicht mehr berücksichtigt. Somit ergibt sich aus den drei Parametern folgende Gleichung:

$$R = 3.8 * \log_e (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11.2 * \log_e (\text{INR}) + 9.6 * \log_e (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 6,4$$

Obwohl der Nachweis von Aszites in der Berechnung keine Rolle spielt, verändern die Komplikationen von Aszites, wie zum Beispiel die SBP oder das HRS, den MELD-Score, indem sie ihn und somit auch die Wahrscheinlichkeit einer Lebertransplantation erhöhen (Sandhu et al. 2005).

Zur Analyse des Einflusses des präinterventionellen MELD-Scores auf die Überlebenszeit wurde der MELD-Score-Wert ermittelt, ab dem die geschätzte Überlebenszeit der Patienten mittels der Kaplan-Meier-Methode auffallend geringer wurde. Der Cut-off-Wert für die retrospektive Analyse der Daten wurde in unserer Studie bei 18 festgelegt und entsprach den Erkenntnissen anderer Autoren. Salerno et al. (2002) und Ferral et al. (2004) wiesen eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem MELD-Score von  $\geq 18$  als bei Patienten mit einem MELD-Score von  $< 18$  nach und bestätigten so die ersten Beobachtungen von Malinchoc et al. (2000).

## **2.5 Beurteilung des Therapieverlaufs**

### **2.5.1 Definition der Aszitesquantität**

Die Aszitesquantität wurde sonographisch bestimmt und in drei Schweregrade (wenig Aszites, mäßig Aszites, massiv Aszites) eingeteilt.

### **2.5.2 Therapieverlauf**

Zur Einschätzung der TIPS-Therapie wurde anhand der Aszitesmenge ein Therapieverlauf der Patienten beurteilt. In Tabelle 6 werden die verschiedenen Verläufe aufgelistet und definiert.

**Tab. 6.** Definitionen des Therapieverlaufs

<b>Therapieverlauf</b>	<b>Definition</b>
<b>Therapieerfolg</b>	- Patienten mit sonographisch nachweisbarer Verringerung der Aszitesmenge gleichbedeutend mit einer Abnahme des Schweregrades des Aszites
<b>Kompletter Therapieerfolg</b>	- Patienten mit kompletter Rückbildung des Aszites und somit sonographisch nicht mehr nachweisbarem Aszites
<b>Partieller Therapieerfolg</b>	- Patienten mit sonographisch nachweisbarem Aszites, dessen Schweregrad am Kontrolltermin geringer als zum präinterventionellen Zeitpunkt war
<b>Therapieversagen</b>	- Patienten mit sonographisch nachweisbarem Aszites, dessen Schweregrad am Kontrolltermin unverändert bzw. größer war im Vergleich zum präinterventionellen Zeitpunkt
<b>Keine Veränderung</b>	- Patienten mit sonographisch nachweisbarem Aszites, dessen Schweregrad am Kontrolltermin im Vergleich zum präinterventionellen Zeitpunkt unverändert war - Patienten mit sonographisch nachweisbarem Aszites, dessen Schweregrad am Kontrolltermin nicht beurteilbar war
<b>Verschlechterung</b>	- Patienten mit sonographisch nachweisbarem Aszites, dessen Schweregrad am Kontrolltermin im Vergleich zum präinterventionellen Zeitpunkt größer war

### 2.5.3 Revisionen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Shuntfunktion in Abhängigkeit von der Stentbeschaffenheit untersucht. Dabei wurde die Offenheit von Bare-Stents und PTFE-beschichteten Stents verglichen. Anhand der in der Literatur bereits definierten „Primären Offenheitsrate“ erfolgte die Analyse.

Die primäre Offenheitsrate (Primary Shunt Patency) ist definiert als ununterbrochene Offenheit des Shunts ohne Reintervention. Die primäre Shunt-Offenheit endet mit der ersten Revision (Rossi et al. 2004, Zhuang et al. 2002).

Die frühe Shuntthrombose ist eine frühzeitige, innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation auftretende Shuntinsuffizienz des TIPS. Die Thrombose kann bereits 24 Stunden nach TIPS-Anlage entstehen (Boyer et al. 2005, Ducoin et al. 1997).

Eine Stenose/Okklusion bezeichnet eine späte, meist 30 Tage nach Stentimplantation auftretende Shuntinsuffizienz. Der Grund liegt in einer Einengung bzw. im Verschluss des Parenchymtraktes oder im Bereich der drainierenden Lebervene. Die Ursache ist meist eine Pseudointimahyperproliferation im Parenchymtrakt oder im Bereich der drainierenden Lebervene (Boyer et al. 2005, Ducoin et al. 1997, Laberge et al. 1993, Sanyal et al. 1998).

## **2.6 Überlebenszeit nach TIPS-Implantation**

Aufgrund der hohen Anzahl von „lost to follow-up“-Patienten in unserer Arbeit ist die Berechnung der Mortalitätsraten bzw. der medianen und mittleren Überlebenszeit ungenau. Daher wurden mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier die mittlere und die mediane Überlebenszeit sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Die Datenerfassung erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft<sup>®</sup> Excel 2003, die statistischen Berechnungen in SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 11.5). Die univariate Analyse von Parametern wurde mit Variablen in dichotomisierter Form durchgeführt. Es wurden klinisch relevante Cut-off-Werte definiert, anhand derer die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden konnten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der TIPS-Anlage sowie die mittlere und mediane Überlebenszeit wurden mit der Kaplan-Meier-Methode in SPSS berechnet. Dabei war die mediane Überlebenszeit der Zeitpunkt, an dem noch 50 % der Patienten lebten.

Die medianen Überlebenszeiten konnten mittels Log-Rank-Test hinsichtlich signifikanter Unterschiede überprüft werden. Als nichtparametrische Tests wurden der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben sowie der Wilcoxon-Test bei zwei verbundenen Stichproben zur Berechnung des Signifikanzniveaus angewandt. Ergebnisse mit einem p-Wert von  $< 0,05$  besitzen einen statistisch signifikanten Aussagewert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Indikationen der TIPS-Anlage

Die Indikationen zur TIPS-Implantation der Patienten (n = 122) im Zeitraum vom 01.06.1999 bis zum 30.06.2004 umfassen den therapierefraktären Aszites, die Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen, das Budd-Chiari-Syndrom und die Pfortaderthrombose. Bei gleichzeitigem Bestehen von Aszites und Varizen und unklarer Hauptindikation wurden Patienten einer separaten Gruppe mit „Varizenblutung und Aszites“ zugeteilt. Abbildung 7 veranschaulicht die Verteilung der Indikationen. Mit 58 % der Patienten war therapierefraktärer Aszites die häufigste Indikation zur Implantation eines TIPS. Varizenblutung stellte mit 38 % der Patienten die zweithäufigste Indikation zur Shuntanlage dar.

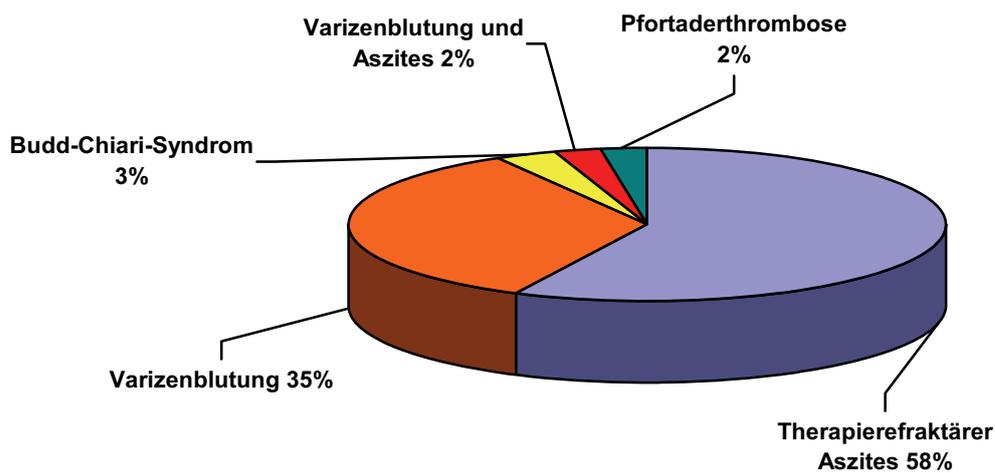


Abb. 7. Indikationen der TIPS-Implantation

Einen Überblick über die Anzahl der TIPS-Anlagen ( $n = 122$ ) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren gibt Abbildung 8. In der Zeit vom 01.06.1999 bis zum 31.12.1999 lag die Anzahl der TIPS-Implantationen bei 13. In den darauffolgenden Jahren von 2000 bis 2003 wurden 19, 30, 25 bzw. 24 jährliche TIPS-Anlagen durchgeführt. Im ersten Halbjahr 2004 wurden zwölf TIPS implantiert.

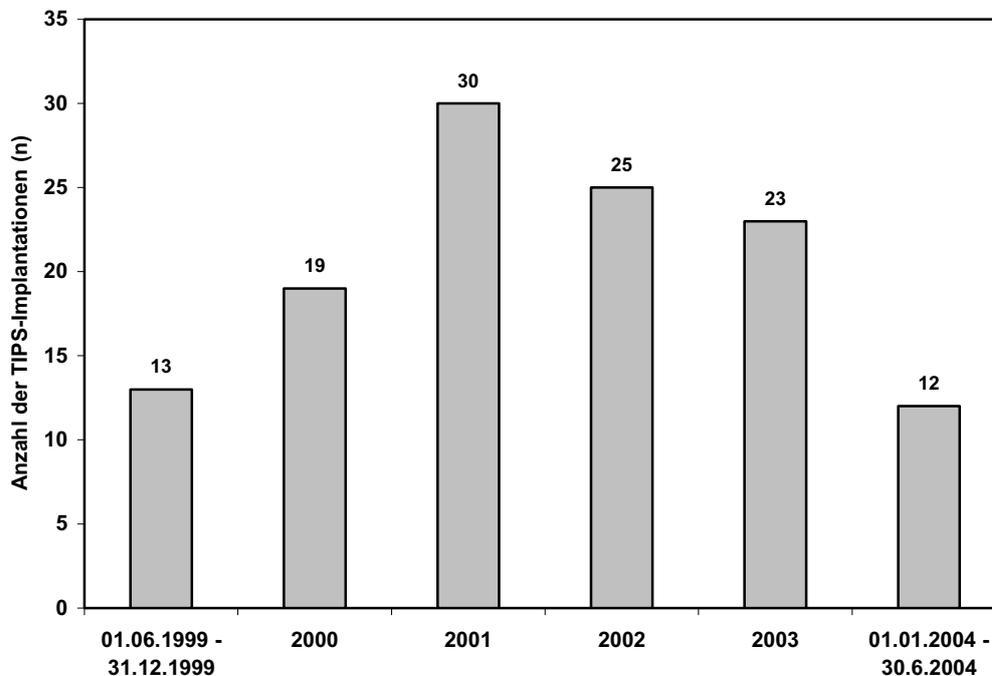


Abb. 8. Anzahl der jährlichen TIPS-Implantationen

## 3.2 Charakteristika von Patienten mit therapierefraktärem Aszites

### 3.2.1 Geschlecht, Alter und Ätiologie der Leberzirrhose

Es wurden 69 Patienten zur Verlaufsbeobachtung nach TIPS-Anlage bei refraktärem Aszites in die Datenanalyse einbezogen. Im folgenden Kapitel werden die Charakteristika dieser Studienpopulation dargestellt.

Die Patienten waren vor allem männlichen Geschlechts. Insgesamt 48 Männer (69,6 %) und 21 Frauen (30,4 %) erhielten einen TIPS.

Im Mittel waren die Patienten bei TIPS-Anlage  $53,1 \pm 10,6$  Jahre, im Median 51 Jahre alt. Das Minimum lag bei 25 und das Maximum bei 79 Jahren. In Abhängigkeit vom Geschlecht zeichnete sich ein signifikanter Altersunterschied ( $p < 0,05$ ) ab. Patienten männlichen Geschlechts waren jünger. Das mittlere Alter der Männer betrug  $50,9 \pm 9,9$  Jahre, das Alter der Frauen  $58,1 \pm 10,6$  Jahre bei TIPS-Implantation. Die Verteilung des Patientenalters bei Shuntanlage ist in Tabelle 7 aufgelistet.

**Tab. 7.** Altersstruktur des Patientenkollektivs

Alter	Patientenzahl (n)	%
< 30	1	1,4
30-40	4	5,8
40-50	26	37,7
50-60	18	26,1
60-70	18	26,1
> 70	2	2,9
Gesamt	69	100

Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei  $14,9 \pm 17,4$  Monaten, der Median bei 7,8 Monaten. Das Minimum betrug einen Tag und das Maximum 69,6 Monate, welches 5,7 Jahren entspricht.

Im Beobachtungszeitraum verstarben 31 von 67 Patienten (46,3 %). Zwei Patienten (2,9 %) erhielten eine Lebertransplantation. Zwölf Patienten lebten am Beobachtungsende (2. Quartal 2005), wobei von 24 Patienten der Verlauf nicht bekannt war.

Die Mehrzahl der Patienten (84,2 %) hatte die Leberzirrhose durch einen langjährigen Alkoholabusus erworben (Tab. 8). Die zweithäufigste Gruppe war die der posthepatitischen Leberzirrhosen mit drei Patienten (4,3 %) wobei in einem Fall eine chronische Hepatitis B und in zwei Fällen eine chronische Hepatitis C vorlag. Bei zwei Patienten ließ sich die Ätiologie retrospektiv nicht ermitteln, sie bildeten die Gruppe der unklaren Ätiologie.

**Tab. 8.** Ätiologie der Leberzirrhose

Ätiologie	Patientenzahl (n)	%
Äthyltoxisch	58	84,2
Posthepatitisch		
- Hepatitis B	1	1,4
- Hepatitis C	2	2,9
Medikamentös induziert	1	1,4
$\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel	2	2,9
Autoimmunchoolangitis	1	1,4
Kryptogen	2	2,9
Unklar	2	2,9
Gesamt	69	100

### 3.2.2 Klassifikationen, Stentarten und Druckwerte

Bei 67 Patienten konnte der Child-Pugh-Score ermittelt werden. Die Mehrzahl der Patienten war der Child-Pugh-Klasse B zuzurechnen (n = 46; 66,7 %). 21 Patienten (30,4 %) gehörten der Child-Pugh-Klasse C an. Da Patienten mit therapierefraktärem Aszites im Child-Pugh-Score drei Punkte für Aszites erhalten, wurden keine Patienten der Child-Pugh-Klasse A mit einem TIPS versorgt. Bei zwei Patienten konnte eine retrospektive Klassifizierung nicht durchgeführt werden.

Patienten, die bei TIPS-Anlage ein Alter von > 60 Jahren hatten, wiesen einen größeren Anteil von Child-Pugh-Klasse C Patienten (8 von 20 Patienten) auf als Patienten ≤ 60 Jahre (13 von 49 Patienten).

Bei 68 Patienten konnte der MELD-Score berechnet werden. Im Mittel lag der MELD-Score bei  $14,6 \pm 5,6$  und der Median bei 14. Das Minimum befand sich bei 7 und das Maximum bei 31.

Zur Implantation des TIPS wurden verschiedene Stentarten benutzt, welche bei 64 Patienten klassifiziert werden konnten (Tab. 9). Bei 57 Patienten (82,6 %) wurde ein Bare-Stent verwendet. Hierbei kam mehrheitlich der Smart-Stent zum Einsatz (n = 24). Die PTFE-beschichteten Stents wurden bei sieben Patienten (10,1 %) implantiert, bei denen der Viatorr-Stent in allen Fällen gewählt wurde.

**Tab. 9.** Implantierte Stents

Stentart	Anzahl (n)	%
Bare-Stents		
- Smart	24	34,8
- Luminexx	15	21,7
- Memotherm	13	18,8
- Absolute	2	2,9
- Wallstent	2	2,9
- Dynalink	1	1,4
PTFE-beschichtete Stents		
- Viatorr	7	10,1
Unklar	5	7,2
Gesamt	69	100

Der Pfortaderdruck wurde bei 63 Patienten vor und nach der Implantation des Stents ermittelt (Tab. 10). So lag der präinterventionelle Druck im Mittel bei  $36,3 \pm 6,0$  mmHg. Nach Anlage

des TIPS ergaben die Messungen einen Mittelwert des Portalvenendruckes von  $21,4 \pm 5,3$  mmHg. Dies bedeutete eine mittlere Drucksenkung um 41,0 % auf einen Mittelwert von  $14,9 \pm 4,3$  mmHg. Folglich lag ein signifikanter Unterschied mit  $p < 0,01$  beim Vergleich der prä- und postinterventionellen Portaldrücke vor.

**Tab. 10.** Prä- und postinterventionelle Druckwerte der Pfortader

	<b>Druck vor TIPS- Anlage in mmHg</b>	<b>Druck nach TIPS- Anlage in mmHg</b>	<b>Druckunterschied in mmHg</b>
Anzahl (n)	63	63	63
Mittelwert	36,3	21,4	14,9
Standardabweichung	6,0	5,3	4,3
Minimum	24	13	4
Maximum	53	37	24

### 3.3 Aszites- und Therapieverlauf

#### 3.3.1 Therapieverlauf in den ersten 12 Monaten nach TIPS-Anlage

Vor Anlage des TIPS wurde bei allen Patienten mittels Sonographie die Quantität des Aszites bestimmt, welche in Tabelle 11 dargestellt ist. Die Mehrheit der Patienten (56 von 69 Patienten) hatte präinterventionell einen massiv ausgeprägten Aszites. Bei zehn Patienten wurde vor der Stentanlage ein mäßig ausgeprägter Aszites festgestellt. Ein Patient hatte wenig Aszites, welches durch eine zuvor durchgeführte Parazentese erklärbar war.

Die Aszitesquantität und der Therapieverlauf der Patienten wurden zu den Zeitpunkten vier Wochen, 6, 12, 18 und 24 Monate mit Sonographiekontrollen erfasst und in den Tabellen 11 und 12 dargestellt.

**Tab. 11.** Aszitesquantität in den ersten 24 Monaten nach TIPS-Anlage

Zeit	Patienten gemäß Aszitesquantität											
	Kein Aszites		wenig Aszites		mäßig Aszites		massiv Aszites		unklare Aszitesmenge		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Präinterventionell	0	0,0	1	1,4	10	14,5	56	81,2	2	2,9	69	100,0
1. Monat	4	11,4	7	20,0	8	22,8	14	40,0	2	5,7	35	100,0
6. Monat	10	34,5	2	6,9	7	24,1	10	34,5	0	0,0	29	100,0
12. Monat	14	56,0	4	16,0	2	8,0	4	16,0	1	4,0	25	100,0
18. Monat	8	47,0	6	35,3	1	5,9	1	5,9	1	5,9	17	100,0
24. Monat	11	73,3	1	6,7	1	6,7	2	13,3	0	0,0	15	100,0

**Tab. 12.** Therapieverlauf in den ersten 24 Monaten nach TIPS-Anlage

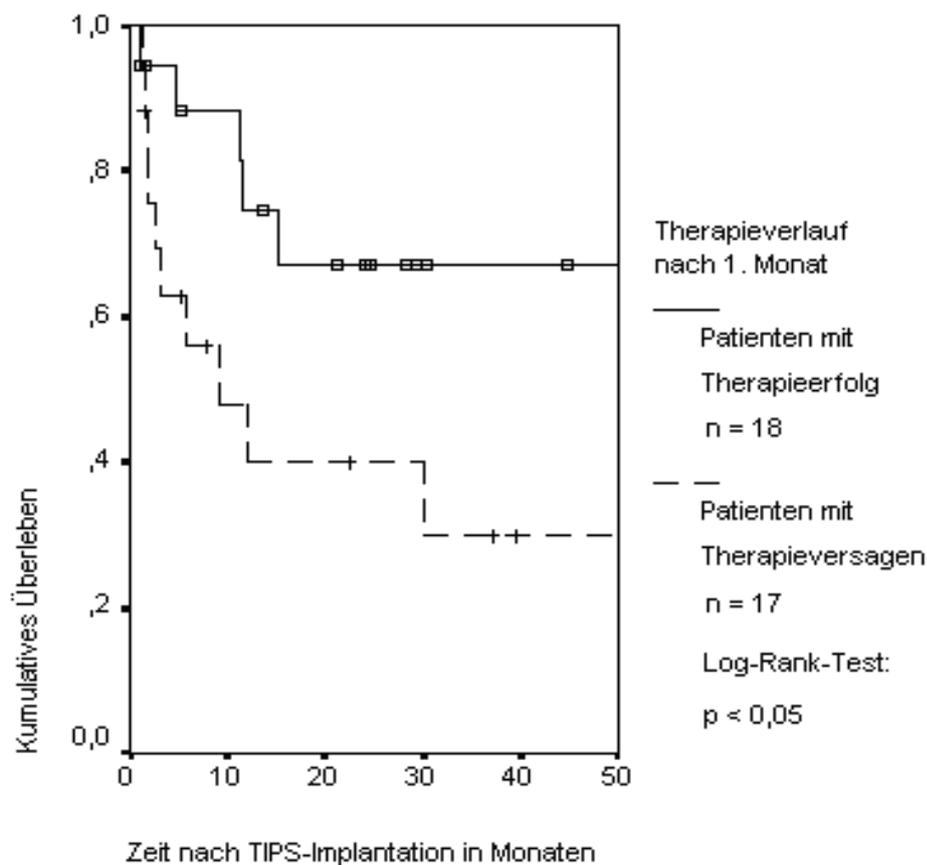
Zeit	Patienten mit Therapieerfolg						Patienten mit Therapieversagen						Total	
	Gesamt		kompletter		partieller		Gesamt		Verschlechterung		unverändert			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Monat	18	51,4	4	11,4	14	40,0	17	48,6	1	2,9	16	45,7	35	100,0
6. Monat	18	62,1	10	34,5	8	27,6	11	37,9	1	3,5	10	34,5	29	100,0
12. Monat	20	80,0	14	56,0	6	24,0	5	20,0	0	0,0	5	20,0	25	100,0
18. Monat	14	82,4	8	47,1	6	35,3	3	17,6	0	0,0	3	17,6	17	100,0
24. Monat	13	86,7	11	73,3	2	13,3	2	13,3	1	6,6	1	6,6	15	100,0

Nach vier Wochen konnte der Therapieverlauf bei 43 von 69 Patienten (62,3 %) erfasst werden. 26 Patienten (37,7 %) erschienen nicht zum Kontrolltermin und fehlten in der Auswertung. Von 43 Patienten wurde bei 35 Patienten ein Aszitesbefund erhoben, acht Patienten verstarben in den ersten vier Wochen nach der TIPS-Anlage. So ergab sich die Verteilung der Aszitesquantität, welche in Tabelle 11 aufgeführt ist. Nach einem Monat war bei 4 von 35 Patienten kein Aszites mehr nachweisbar. Bei sieben Patienten wurde wenig Aszites diagnostiziert. Acht Patienten hatten mäßigen Aszites sowie 14 Patienten massiven Aszites nach vier Wochen. Bei zwei Patienten war keine Quantität des Aszites erfassbar.

Betrachtet man den therapeutischen Nutzen der TIPS-Anlage nach vier Wochen so konnte bei 18 von 35 Patienten (51,4 %) ein Therapieerfolg verzeichnet werden (Tab. 12). Davon hatten vier Patienten einen kompletten Erfolg und 14 Patienten durch die Abnahme der Aszitesmenge einen partiellen Therapieerfolg. Bei 17 von 35 Patienten (48,6 %) ergab sich

keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung des Asziteschweregrades, welche als Therapieversagen galt.

Der Einfluss des Therapieverlaufs einen Monat nach der Shuntanlage auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten wurde untersucht und ist in Abbildung 9 dargestellt. Hierbei zeichnete sich eine größere Überlebenszeit von den Patienten ( $n = 18$ ) ab, die bereits einen Therapieerfolg nach vier Wochen hatten. Im Median lag die Überlebenszeit bei 69,6 Monaten und im Mittel bei 49,7 Monaten (Konfidenzintervall (KI) 34,0–65,5). Demgegenüber hatten Patienten ( $n = 17$ ) mit einem Therapieversagen nach einem Monat eine mediane Überlebenszeit von 9,2 Monaten (KI 0,0-19,0), im Mittel lag diese bei 21,0 Monaten (KI 10,0-32,0). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 88 % bzw. 74 % für Patienten mit einer positiven Therapieantwort sowie 56 % und 40 % für Therapieversager zu diesem Untersuchungstermin. Mit  $p < 0,05$  im Log-Rank-Test lag eine Signifikanz vor. Somit war bei Patienten, welche eine Aszitesreduktion vier Wochen nach der TIPS-Implantation aufwiesen, die Überlebenszeit signifikant höher als bei Patienten ohne Therapieansprechen zu diesem Zeitpunkt.



**Abb. 9.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den einmonatigen Therapieerlauf

Sechs Monate nach der TIPS-Anlage konnte der Therapieverlauf bei 45 von 69 Patienten (65,2 %) erfasst werden, 24 Patienten (34,8 %) erschienen nicht zum Kontrolltermin und fehlten so in der Auswertung. Von 45 Patienten wurde bei 29 ein Aszitesbefund erhoben, 15 Patienten verstarben in den ersten sechs Monaten nach der TIPS-Implantation und ein Patient unterzog sich einer Lebertransplantation. So ergab sich eine Verteilung der Aszites Schweregrade, die in Tabelle 11 aufgeführt ist. Nach sechs Monaten war bei 10 von 29 Patienten kein Aszites mehr nachweisbar. Bei zwei Patienten wurde wenig Aszites diagnostiziert. Sieben Patienten hatten mäßigen Aszites sowie zehn Patienten massiven Aszites nach sechs Monaten.

Bei der Betrachtung des therapeutischen Nutzens der TIPS-Anlage nach sechs Monaten konnte bei 18 von 29 Patienten (62,1 %) ein Therapieerfolg verzeichnet werden (Tab. 12). Davon hatten zehn Patienten einen kompletten Erfolg und sieben Patienten durch die Abnahme des Schweregrades des Aszites einen partiellen Erfolg. Bei 11 von 29 Patienten (37,9 %) ergaben sich keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung des Aszites Schweregrades, welches als Therapieversagen galt.

Ein Patient erhielt eine Lebertransplantation sechs Monate nach Shuntanlage und schied aus der Studie aus. Folglich verminderte sich die Anzahl der nachbeobachteten Patienten unserer Arbeit auf  $n = 68$ .

Zwölf Monate nach der TIPS-Implantation konnte der Therapieverlauf bei 44 von 68 Patienten (64,7 %) erfasst werden, 24 Patienten (35,3 %) erschienen nicht zum Kontrolltermin und fehlten so in der Auswertung. Von 44 Patienten wurde bei 25 ein Aszitesbefund erhoben, 19 Patienten verstarben im ersten Jahr nach der TIPS-Anlage bzw. vier seit dem letzten Kontrolltermin. Es ergab sich eine Verteilung der Aszitesquantität, die in Tabelle 11 aufgeführt ist. Nach zwölf Monaten war bei 14 von 25 Patienten kein Aszites mehr nachweisbar. Bei vier Patienten wurde wenig Aszites diagnostiziert. Zwei Patienten hatten mäßigen Aszites, vier Patienten massiven Aszites nach einem Jahr. Bei einem Patienten konnte die Aszitesquantität nicht genau bestimmt werden.

Betrachtet man den therapeutischen Nutzen der TIPS-Anlage wurde bei 20 von 25 Patienten ein Therapieerfolg erzielt (Tab. 12). Davon hatten 14 Patienten einen kompletten Erfolg und sechs Patienten durch die Abnahme des Schweregrades des Aszites einen partiellen Erfolg. Bei 5 von 20 Patienten ergab sich keine Veränderung des Aszites Schweregrades, so dass ein Therapieversagen vorlag.

### 3.3.2 Therapieverlauf bis 24 Monate nach TIPS-Anlage

18 Monate nach der TIPS-Implantation konnte der Verlauf bei 41 von 68 Patienten (60,9 %) erfasst werden, 23 Patienten (33,3 %) erschienen nicht zum Kontrolltermin und fehlten so in der Auswertung. Bei vier Patienten (5,8 %) lag der Kontrolltermin außerhalb des Beobachtungszeitraumes

Von den 41 Patienten wurde bei 17 ein Aszitesbefund erhoben, 24 Patienten verstarben in 18 Monaten nach der TIPS-Anlage bzw. sechs seit dem letzten Kontrolltermin. So ergab sich eine Verteilung der Aszitesseheweregrade, welche in Tabelle 11 aufgeföhrt ist. Nach 18 Monaten war bei 8 von 17 Patienten kein Aszites mehr nachweisbar. Bei sechs Patienten wurde wenig Aszites diagnostiziert. Jeweils ein Patient hatte mäßigen Aszites bzw. massiven Aszites nach 18 Monaten. Bei einem Patienten konnte die Aszitesquantität nicht genau bestimmt werden.

Ein Therapieerfolg durch die TIPS-Anlage nach 18 Monaten konnte bei 14 von 17 Patienten verzeichnet werden (Tab. 12). Davon hatten acht Patienten einen kompletten Erfolg und sechs Patienten durch die Abnahme des Schweregrades des Aszites einen partiellen Erfolg. Bei 3 von 17 Patienten ergab sich keine Veränderung des Aszitesseheweregrades, und somit ein Therapieversagen.

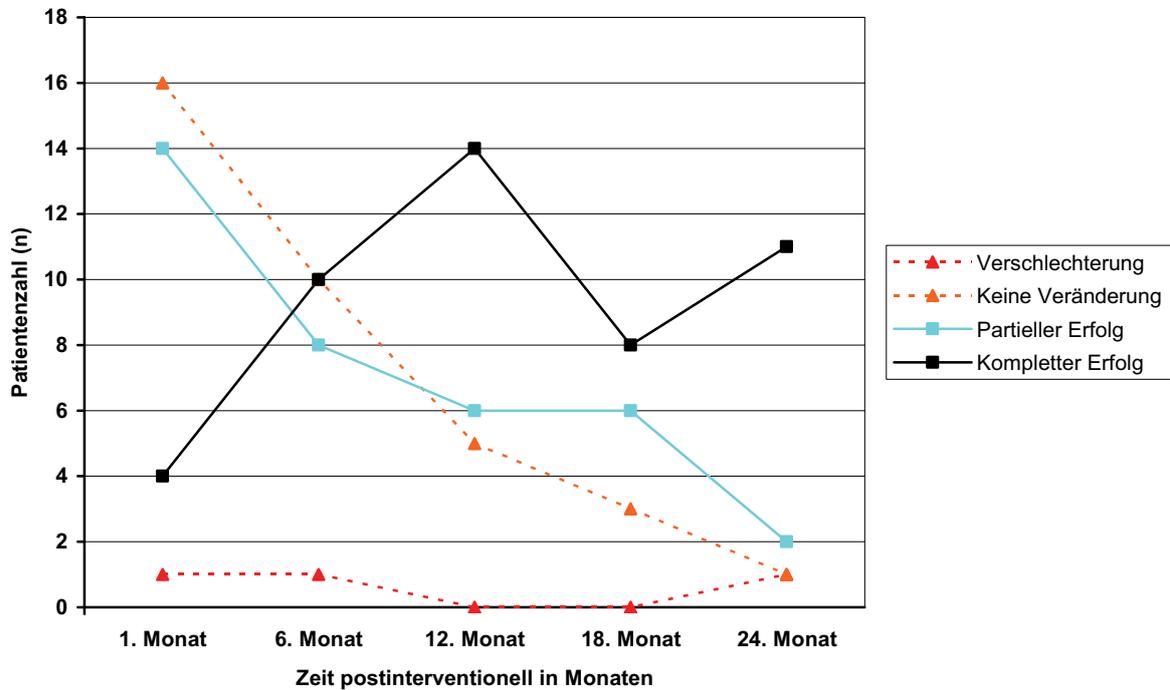
24 Monate nach der TIPS-Implantation konnte der Therapieverlauf bei 41 von 68 Patienten (60,3 %) erfasst werden, 19 Patienten (27,9 %) erschienen nicht zum Kontrolltermin und fehlten so in der Auswertung. Bei acht Patienten (11,8 %) lag der Kontrolltermin außerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Von den 41 Patienten wurde bei 15 ein Aszitesbefund erhoben, 26 Patienten verstarben innerhalb von zwei Jahren nach der TIPS-Anlage bzw. zwei seit dem letzten Kontrolltermin. Der Aszitesseheweregrad ist in Tabelle 11 dargestellt. Nach 24 Monaten war bei 11 von 15 Patienten kein Aszites mehr nachweisbar. Jeweils bei einem Patient wurde wenig Aszites bzw. mäßig Aszites diagnostiziert. Zwei Patienten hatten massiven Aszites nach zwei Jahren.

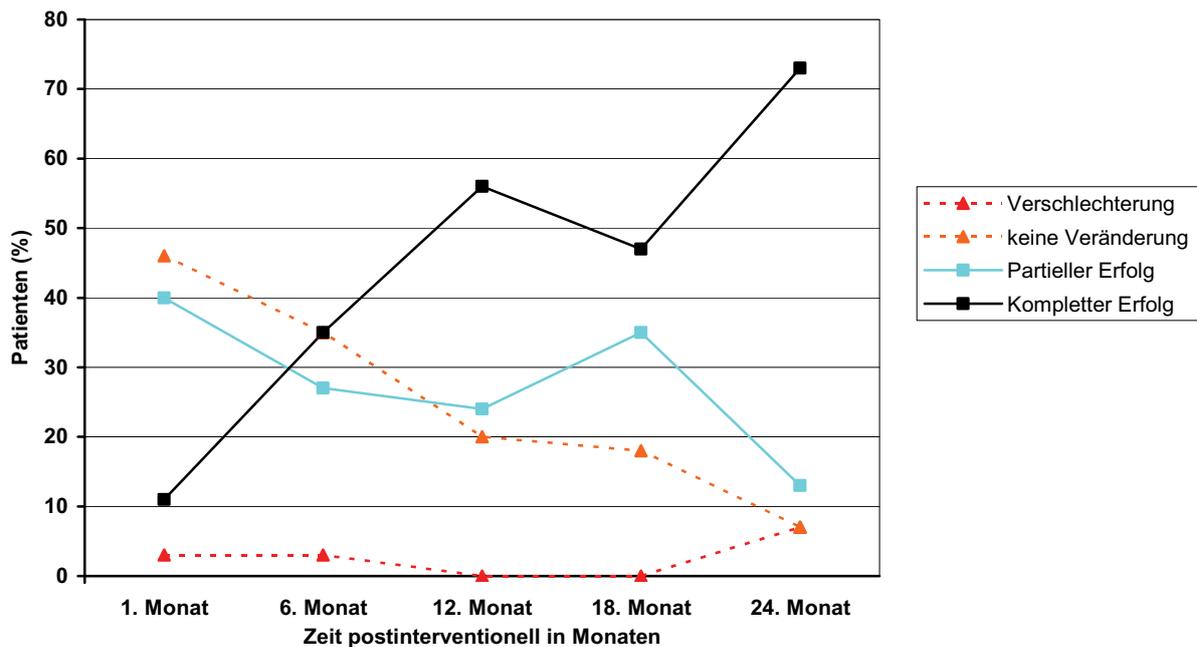
Betrachtet man den therapeutischen Nutzen der Shuntanlage nach 24 Monaten konnte bei 13 von 15 Patienten ein Therapieerfolg verzeichnet werden (Tab. 12). Davon hatten elf Patienten einen kompletten Erfolg. Zwei Patienten wiesen durch die Abnahme des Schweregrades des Aszites einen partiellen Erfolg auf. Bei 2 von 15 Patienten ergab sich keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung des Aszitesquantität, welches als Therapieversagen galt.

In den Abbildungen 10 und 11 wird ein Überblick über den Therapieverlauf der Patienten nach Anlage des TIPS in den ersten 24 Monaten gegeben. Die Daten entsprechen den bereits zuvor beschriebenen Ergebnissen. Es wurden nur die Patienten dargestellt, die zur

sonographischen Asziteskontrolle erschienen. Die verstorbenen Patienten bzw. die Patienten nach Lebertransplantation wurden nicht in der Übersicht berücksichtigt.



**Abb. 10.** Postinterventioneller Therapieverlauf (Anzahl absolut) – die Patientenzahlen basieren nur auf den sonographischen Asziteskontrollen, die verstorbenen Patienten und die Patienten nach Lebertransplantation wurden nicht berücksichtigt



**Abb. 11.** Postinterventioneller Therapieverlauf (Angaben in Prozent) – die Patientenzahlen basieren nur auf den sonographischen Asziteskontrollen, die verstorbenen Patienten und die Patienten nach Lebertransplantation wurden nicht berücksichtigt

Trotz der steigenden Anzahl von Patienten die in die Gruppe „lost to follow-up“ fielen, spiegeln die Abbildungen 10 und 11 den Trend des Therapieverlaufs wider. Im Laufe der 24 Monate nach der Intervention nahm der Anteil von Patienten mit völliger Aszitesfreiheit und somit mit einem kompletten Therapieerfolg zu. Der Anteil von Patienten mit einer Verringerung des Asziteschweregrades und damit einem partiellen Erfolg blieb im Verlauf der Beobachtung konstant bzw. verringerte sich zu Gunsten der Patienten mit einem kompletten Therapieerfolg. Es ist zu erkennen, dass der Anteil von Patienten mit Nichtansprechen auf die Therapie bzw. einer Verschlechterung der Symptomatik im ersten Jahr postinterventionell stark abnahm und im weiteren Verlauf der Beobachtung konstant niedrig blieb.

### **3.3.3 Therapieverlauf von Patienten über 24 Monate nach TIPS-Anlage**

30 Monate nach der TIPS-Implantation konnte der Schweregrad des Aszites bei neun Patienten erfasst werden. 28 Patienten verstarben seit der Shuntanlage. Bei zwölf Patienten lag der Kontrolltermin außerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Aszitesquantität und somit auch der Therapieverlauf dieser neun Patienten hatten sich seit der letzten Kontrolle nicht verändert. Insgesamt konnte bei fünf Patienten kein Aszites mehr nachgewiesen werden. Zwei Patienten hatten wenig Aszites und bei jeweils einem Patienten war der Asziteschweregrad mäßig bzw. die Quantität konnte nicht bestimmt werden.

Nach drei Jahren konnte der Asziteschweregrad von sechs Patienten ermittelt werden. Ein Patient erhielt eine Lebertransplantation, ein Patient verstarb seit der letzten Kontrolle, und bei 15 Patienten lag der Termin außerhalb des Behandlungszeitraumes. Drei Patienten hatten sonographisch keinen nachweisbaren Aszites. Ein Patient hatte wenig und zwei Patienten hatten massiven Aszites.

Der Aszitesverlauf nach 48 und mehr Monaten wurde bei drei Patienten erfasst, welche alle keinen sonographisch nachweisbaren Aszites hatten. Bei 15 Patienten lagen die Kontrolltermine außerhalb des Beobachtungszeitraumes und insgesamt 31 Patienten verstarben bis zu diesem Zeitpunkt.

Bei insgesamt 50 von 69 Patienten erfolgte im Laufe der Nachbeobachtung mindestens eine sonographische Asziteskontrolle. Bei 19 von 69 Patienten konnte der Asziteschweregrad nicht bestimmt werden, da sie entweder vor dem ersten Untersuchungszeitpunkt bereits verstarben oder zur Gruppe „lost to follow-up“ zählten. Bei 32 von 50 Patienten (64 %) wurde eine Verringerung des Aszites im Beobachtungszeitraum festgestellt. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (32 von 69 Patienten) entsprach dies einem Anteil von 46,4 %. Zeitpunkt und Ausprägung der Aszitesabnahme wurden hierbei nicht berücksichtigt.

### 3.4 Laborwerte

Die Werte von Bilirubin wurden bei 68 Patienten vor TIPS-Anlage ermittelt. Das Serumbilirubin betrug im Mittel 2,1 mg/dl ( $\pm$  2,2) bzw. 36,1  $\mu$ mol/l ( $\pm$  37,6). Somit lag es über dem Normbereich. (Normbereich: 0,0-1,1 mg/dl bzw. 0,0 bis 19  $\mu$ mol/l). Der Median betrug 1,5 mg/dl bzw. 26,3  $\mu$ mol/l.

Bei 68 Patienten konnte das Serumkreatinin vor TIPS-Implantation ermittelt werden. Der Mittelwert des Kreatinins betrug 1,6 mg/dl ( $\pm$  1,05) bzw. 145,8  $\mu$ mol/l ( $\pm$  95,79) und lag über dem Normbereich (Normbereich: 0,5-1,1 mg/dl bzw. 44-97  $\mu$ mol/l). Der Median ergab einen Wert von 1,3 mg/dl bzw. 119  $\mu$ mol/l.

Die Werte von Natrium im Serum wurden bei 68 Patienten vor TIPS-Anlage ermittelt. Im Mittel betrug das Natrium 133,4 mmol/l ( $\pm$  6,87), so dass die Ergebnisse unter dem Normbereich (135-145 mmol/l) lagen. Der Median betrug 134 mmol/l.

### 3.5 Korrelation von Aszitesquantität und Leber- und Nierenfunktion

Es erfolgte die Analyse des Zusammenhanges zwischen Aszitesquantität und der Leberfunktion bzw. der Aszitesquantität und der Nierenfunktion. Anhand der Serumwerte von Bilirubin und Kreatinin, sowie der Aszitesmengen konnte bei zwei Fallbeispielen und zwei Untersuchungsgruppen mit jeweils fünf Patienten die Betrachtung durchgeführt werden.

Für die beiden Fallbeispiele wurden jeweils ein Patient mit Therapieerfolg und ein Patient mit Therapieversagen gewählt. In Tabelle 13 sind die präinterventionellen Charakteristika der beiden Patienten dargestellt.

**Tab. 13.** Präinterventionelle Daten der Fallbeispiele

Patient	Geschlecht	Alter	Child-Pugh-Klasse	Aszites	Bilirubin [ $\mu$ mol/l]	Kreatinin [ $\mu$ mol/l]	Therapieverlauf
W.-D.B.	männlich	43	B	massiv	17	84	Therapieversagen
Z.P.	männlich	41	B	massiv	23	197	Therapieerfolg

**Tab. 14.** Zeitlicher Verlauf von Serumbilirubin und Aszitesquantität der Fallbeispiele

Patient	Präinterventionell		1. Monat		6. Monat		12. Monat	
	Aszites	Bilirubin [ $\mu$ mol/l]	Aszites	Bilirubin [ $\mu$ mol/l]	Aszites	Bilirubin [ $\mu$ mol/l]	Aszites	Bilirubin [ $\mu$ mol/l]
W.-D.B.	massiv	17	massiv	30	massiv	58	massiv	196
Z.P.	massiv	23	mäßig	19	kein	23	kein	8

In Tabelle 14 werden der Aszites Schweregrad und die Werte des Serumbilirubins im postinterventionellen Verlauf der beiden Patienten beschrieben. In der ersten Zeile weist der Patient nach der TIPS-Anlage keine Veränderungen des Aszites Schweregrades bis zum

Kontrolltermin zwölf Monate nach Shuntanlage auf und gilt somit als Therapieversager. Parallel dazu stieg der Wert des Serumbilirubins kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum an.

Im Gegensatz dazu ist in der zweiten Zeile der Tabelle 14 der Verlauf des Patienten mit einem Therapieerfolg aufgeführt. Nach TIPS-Anlage zeigte sich eine Aszitesreduktion, so dass nach sechs und zwölf Monaten sonographisch kein Aszites mehr nachweisbar war. Dabei kam es zu einer Abnahme bzw. nur zu einem geringen Anstieg des Serumbilirubins während des Beobachtungszeitraumes.

**Tab. 15.** Zeitlicher Verlauf von Serumkreatinin und Aszitesquantität der Fallbeispiele

Patient	Präinterventionell		1. Monat		6. Monat		12. Monat	
	Aszites	Kreatinin [µmol/l]	Aszites	Kreatinin [µmol/l]	Aszites	Kreatinin [µmol/l]	Aszites	Kreatinin [µmol/l]
W.-D.B.	massiv	84	massiv	124	massiv	146	massiv	206
Z.P.	massiv	197	mäßig	148	kein	109	kein	170

Der Aszites Schweregrad im Zusammenhang mit dem Serumkreatinin der beiden Fallbeispiele wird im Verlauf der Beobachtung in Tabelle 15 dargestellt. In der ersten Zeile zeigen die Ergebnisse des Patienten mit Therapieversagen einen kontinuierlichen Anstieg des Serumkreatinins in den ersten zwölf Monaten.

Der Verlauf des Patienten mit Therapieerfolg wird in der zweiten Zeile der Tabelle 15 beschrieben. Es stellte sich eine kontinuierliche Abnahme des Serumkreatinins bis sechs Monate nach der TIPS-Anlage dar. Anschließend kam es nach zwölf Monaten zu einem Anstieg auf einen Kreatininspiegel, der jedoch unterhalb des präinterventionellen Wertes lag. Aufgrund der beiden Fallbeispiele bestand die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Aszites Schweregrad und der Leberfunktion sowie zwischen dem Aszites Schweregrad und der Nierenfunktion. Daraufhin sollten zehn Patienten untersucht werden, welche anhand ihres Therapieverlaufs nach der TIPS-Anlage unterteilt wurden. Somit ergaben sich die Gruppe von Patienten mit einem Therapieerfolg und die Gruppe der Therapieversager.

**Tab. 16.** Vergleich des Serumbilirubins in Abhängigkeit vom Therapieverlauf

Therapieverlauf	Patientenzahl (n)	Präinterventionell Bilirubin im Median [µmol/l]	6. Monat Bilirubin im Median [µmol/l]
Therapieversager	5	12	20
Therapieerfolg	5	19	23

**Tab. 17.** Vergleich des Serumkreatinins in Abhängigkeit vom Therapieverlauf

Therapieverlauf	Patientenzahl (n)	Präinterventionell Kreatinin im Median [ $\mu\text{mol/l}$ ]	6. Monat Kreatinin im Median [ $\mu\text{mol/l}$ ]
Therapieversager	5	103	106
Therapieerfolg	5	130	120

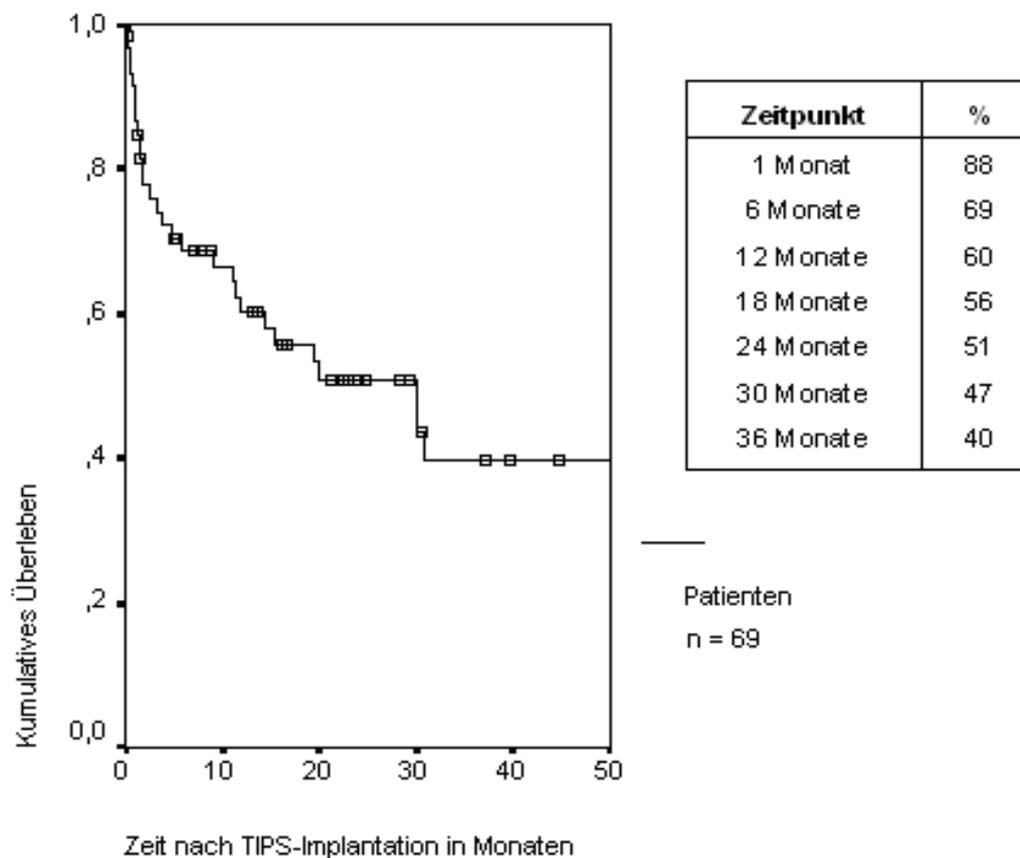
Tabelle 16 und 17 zeigen die medianen Bilirubinwerte und Kreatininwerte im Serum der beiden Patientengruppen. Die Ergebnisse wurden präinterventionell und sechs Monate nach der TIPS-Anlage ermittelt und verglichen. Es ist zu erkennen, dass der mediane Bilirubinwert in beiden Gruppen sechs Monate nach der Stentimplantation im Vergleich zum präinterventionellen Wert anstieg und sich somit keine unterschiedlichen Verläufe darstellen ließen.

In Tabelle 17 wird beschrieben, dass der mediane Kreatininwert bei Patienten mit Therapieversagen im Vergleich zum Serumspiegel vor Shuntanlage gering anstieg. Hingegen bei Patienten mit einem Therapieerfolg das Serumkreatinin beim Untersuchungszeitpunkt sechs Monate nach TIPS-Implantation geringer war als präinterventionell.

### 3.6 Überlebenszeit nach TIPS-Implantation

Die Anlage eines TIPS beeinflusste den Krankheitsverlauf von Patienten mit therapierefraktärem Aszites. Somit war es von Interesse, welche Überlebenswahrscheinlichkeiten Patienten nach der TIPS-Implantation besitzen, und wie diese vor Anlage einzuschätzen sind. Alle Überlebenszeiten und Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden in unserer Studie mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Die Überlebenszeit des Patientenkollektivs ( $n = 69$ ) nach der TIPS-Implantation ergab anhand der Kaplan-Meier-Methode im Mittel 32,5 Monate (KI 23,7-41,2) bei einem Median von 30,0 Monaten (KI 12,1-48,0). Die 6-Monats und die 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 69 % bzw. 60 %. In Abbildung 12 sind die Überlebenskurve und die dazugehörigen Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt.



**Abb. 12.** Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit therapierefraktärem Aszites - (n = 69)

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Anzahl der verstorbenen Patienten nach der TIPS-Implantation. Am Beobachtungsende waren 31 von 67 Patienten (46,3 %) verstorben. Die Gesamtzahl der Patienten verringerte sich um zwei Patienten, da diese aufgrund einer Lebertransplantation nach sechs bzw. nach 30 Monaten aus der Studie ausschieden.

**Tab. 18.** Anzahl der verstorbenen Patienten

Zeitpunkt	Patientenzahl (n)
1 Monat	8
6 Monate	15
12 Monate	19
18 Monate	24
24 Monate	26
30 Monate	28
36 Monate	29
> 48 Monate	31
Beobachtungsende	31

Die Beurteilung des gesamten Therapieverlaufs der Patienten erfolgte anhand der zuletzt bestimmten Aszitesquantität im Beobachtungszeitraum für insgesamt 50 von 69 Patienten. Dadurch ist eine Teilung des Patientenkollektives in Therapieversager und Patienten mit einem Therapieerfolg möglich. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden für beide Gruppen die Überlebenszeiten bestimmt und überprüft, ob Patienten mit einer Aszitesverringernach der Shuntanlage eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit besitzen als Patienten mit Therapieversagen. Patienten mit einem Therapieerfolg wiesen im Median eine Überlebenszeit von 52,3 Monaten (KI 33,1-71,5) und im Mittel von 47,4 Monaten (KI 36,2-58,7) auf. Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 94 % und 83 %. Insgesamt hatten 32 Patienten einen Therapieerfolg. Davon gehörten 24 von 32 Patienten der Child-Pugh-Klasse B an, sowie 7 von 32 Patienten der Child-Pugh-Klasse C. Bei einem Patient war keine Zuordnung möglich. Bei Patienten mit Therapieversagen lag eine geringere Überlebenszeit vor, welche im Median 5,8 (KI 0,0-12,9), im Mittel 15,3 Monate (KI 7,2-23,4) betrug. Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 47 % und 38 %. Von den insgesamt 18 Patienten mit Therapieversagen gehörten zehn Patienten der Child-Pugh-Klasse B an und acht Patienten der Child-Pugh-Klasse C. Lag ein Therapieerfolg vor, war die mediane Überlebenszeit der Patienten im Log-Rank-Test signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als bei Therapieversagern. Die Überlebenskurven der untersuchten Patienten sind in Abbildung 13 dargestellt.

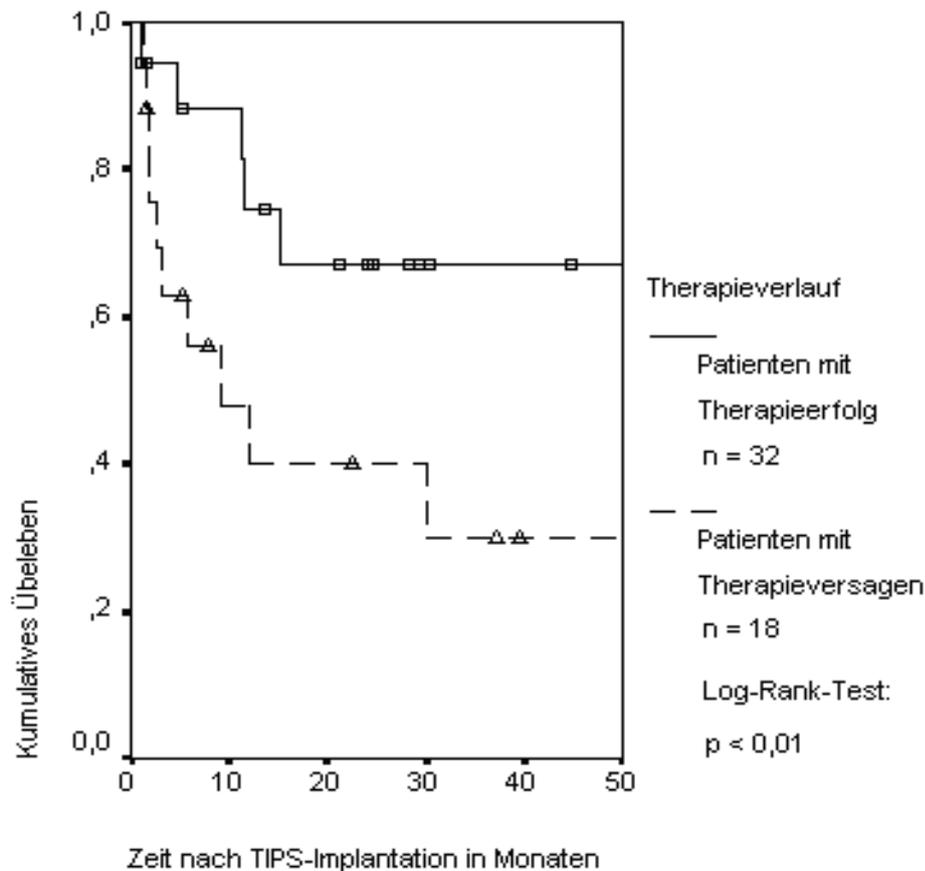


Abb. 13. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Therapieverlauf

### 3.7 Präinterventionelle Einflussfaktoren auf das Überleben

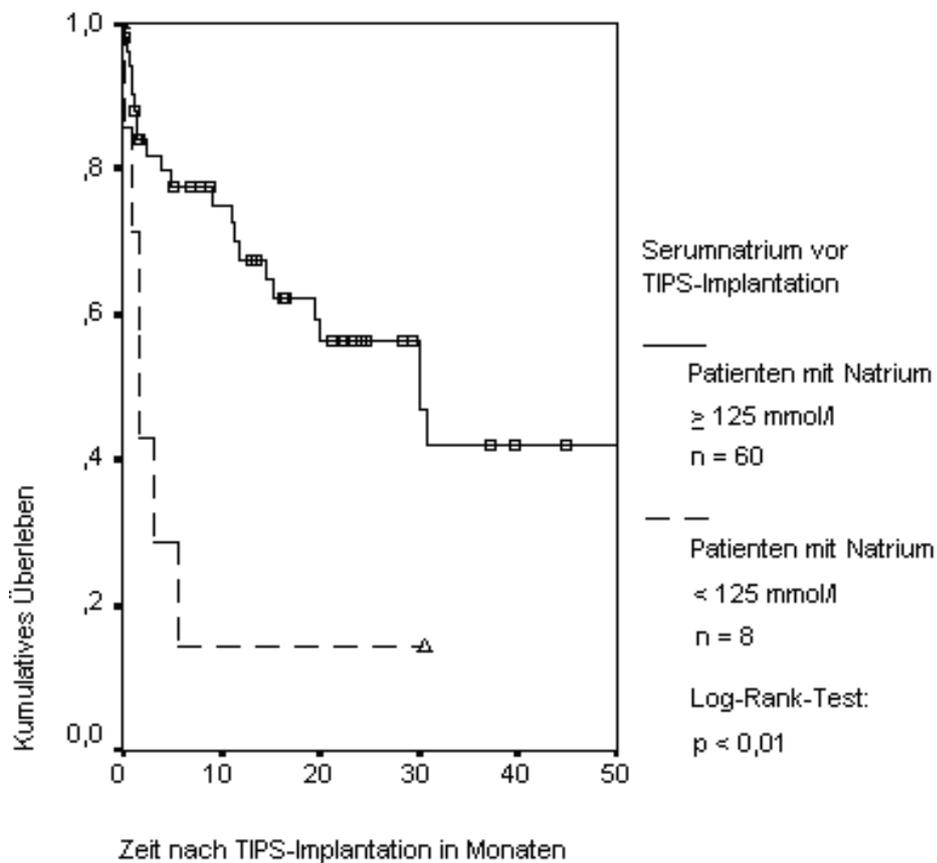
#### 3.7.1 Natrium

Der Einfluss des präinterventionellen Serumnatriums der Patienten ( $n = 68$ ) auf das Überleben wurde ermittelt. Es erfolgte die Untersuchung, ob Patienten mit einem Serumnatrium  $< 125$  mmol/l vor der TIPS-Anlage eine geringere Überlebenszeit besitzen als jene Patienten mit einem Serumspiegel  $\geq 125$  mmol/l.

War das Serumnatrium bei Patienten ( $n = 8$ ) vor der TIPS-Implantation  $< 125$  mmol/l, so hatten sie eine mediane Überlebenszeit von 1,8 Monaten (KI 1,7-1,9), im Mittel 6,3 Monate (KI 0,0-13,7). Die 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit sowie die 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit betragen 14 %.

Demgegenüber wiesen Patienten ( $n = 60$ ) mit einem Serumnatrium von  $\geq 125$  mmol/l eine größere Überlebenszeit auf, welche im Median 30,2 Monate (KI 16,3-44,0) und im Mittel 36,1 Monate (KI 26,7-45,5) betrug. Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 78 % und 68 %. Im Log-Rank-Test ergab sich ein

signifikanter Unterschied mit  $p < 0,01$ . Veranschaulicht werden die unterschiedlichen Überlebenschancen der Patienten in Abbildung 14.



**Abb. 14.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Serumnatrium präinterventionell

### 3.7.2 Bilirubin

Der Einfluss des präinterventionellen Bilirubinwertes der Patienten ( $n = 68$ ) auf die Überlebenszeit wurde analysiert. Es konnte untersucht werden, ob Patienten mit einem Bilirubinwert im Serum  $> 3,0$  mg/dl vor der TIPS-Anlage eine geringere Überlebenszeit besitzen als jene Patienten mit einem Serumspiegel  $\leq 3,0$  mg/dl.

War das Bilirubin im Serum  $\leq 3,0$  mg/dl, hatten Patienten ( $n = 56$ ) eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten (KI 18,5-41,6), im Mittel von 33,3 Monaten (KI 23,6-43,1). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 71 % und 66 %. Demgegenüber hatten Patienten ( $n = 12$ ) mit einem Serumbilirubin  $> 3,0$  mg/dl eine mediane Überlebenschance von 11,4 Monaten (KI 0,5-22,3), im Mittel 25,4 Monate (KI 11,0-39,8). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 64 % und 42 % und lagen ebenfalls unter den Werten der Patienten mit einem Bilirubinwert  $\leq 3,0$  mg/dl. Im Log-Rank-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied.

### 3.7.3 Kreatinin

Der Einfluss des präinterventionellen Serumkreatinins der Patienten ( $n = 68$ ) auf das Überleben wurde ermittelt. Es erfolgte die Untersuchung, ob Patienten mit einem Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl vor der TIPS-Anlage eine geringere Überlebenszeit besitzen als jene Patienten mit einem Serumspiegel  $\leq 1,5$  mg/dl.

War das Serumkreatinin bei Patienten ( $n = 38$ ) vor TIPS-Implantation  $\leq 1,5$  mg/dl, so hatten sie eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten (KI 14,6-45,5), im Mittel 28,3 Monate (KI 20,4-36,3). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 80 % und 65 %.

Demgegenüber hatten Patienten ( $n = 30$ ) mit einem Kreatininspiegel  $\geq 1,5$  mg/dl eine geringere mediane Überlebenszeit von 15,3 Monaten (KI 0,0-38,5), im Mittel 35,2 Monate (KI 21,5-48,9). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 58 %. Im Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

### 3.7.4 Alter

Das Alter der Patienten bei TIPS-Anlage wurde bezüglich des Einflusses auf die Überlebenszeit untersucht. Dabei wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten von  $\leq 60$  Jahren ( $n=49$ ) und Patienten von  $> 60$  Jahren ( $n = 20$ ) bei TIPS-Implantation.

Patienten mit einem Alter  $\leq 60$  Jahre bei Shuntanlage hatten eine mediane Überlebenszeit von 30,2 Monaten (KI 17,9-42,5), im Mittel 32,1 Monate (KI 21,5-42,8). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 71 % und 65 %.

Demgegenüber hatten Patienten  $> 60$  Jahre ( $n = 22$ ) eine kürzere mediane Überlebenszeit von 14,4 Monaten (KI 9,1-19,7), bzw. eine geringere mittlere Überlebenszeit von 20 Monaten (KI 13,3-36,8). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen 64 % und 51 %. Die Überlebenszeiten der beiden Gruppen ergaben keinen signifikanten Unterschied.

### 3.7.5 Child-Pugh-Klassifikation

Der Schweregrad der Leberschädigung vor der TIPS-Implantation wurde unter anderem mittels der Child-Pugh-Klassifikation bestimmt. Es erfolgte die Analyse des Einflusses der Child-Pugh-Klasse auf das Überleben mit der Kaplan-Meier-Methode. Dabei gehörten 46 Patienten der Child-Pugh-Klasse B und 21 Patienten der Child-Pugh-Klasse C an. Die Überlebenszeit bei Child-B-Patienten betrug im Median 30,9 Monate (KI 11,0-50,8), im Mittel 36,5 Monate (KI 25,9-47,1). Die 6-Monats- und 12-Monats-

Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 73 % und 67 %. Child-C-Patienten hatten eine geringere mediane Überlebenszeit von 11,9 Monaten (KI 2,8-21,0), im Mittel lag diese bei 13,2 Monaten (KI 8,0-18,4). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten ergaben 62 % und 44 %. Der Unterschied der medianen Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen war mit  $p = 0,098$  im Log-Rank-Test nicht signifikant, dennoch ist in Abbildung 15 ein Trend zu erkennen. Dabei zeigt sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach der TIPS-Implantation bei Patienten der Child-Pugh-Klasse B als bei Patienten der Child-Pugh-Klasse C

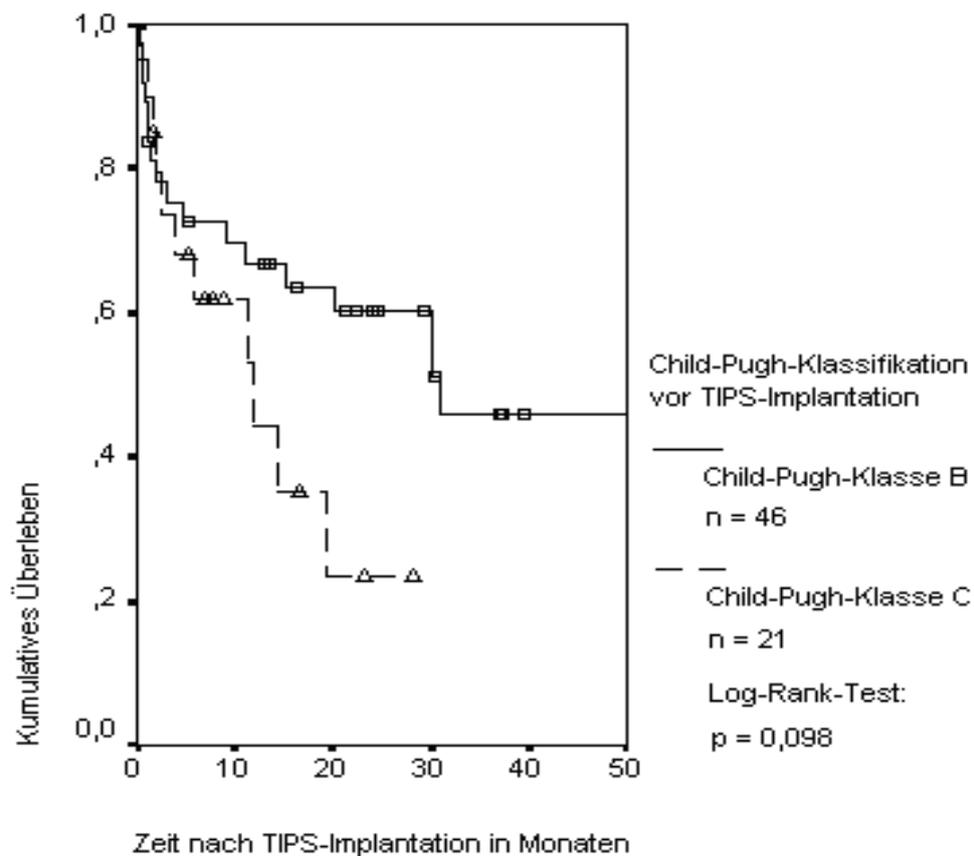


Abb. 15. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child-Pugh-Klassifikation

### 3.7.6 MELD-Score

Die Berechnung des MELD-Scores vor der Anlage des TIPS ergab bei 68 Patienten eine Spannweite von 7 bis 31. Um die Überlebenszeit in Abhängigkeit des MELD-Scores genauer zu betrachten, wurde der MELD-Score-Wert ermittelt, ab dem die Patienten eine auffallend geringere Überlebenszeit besaßen. Gemäß der Literatur lag der Cut-off-Wert in unserer Studie bei 18. Somit wurden die Patienten anhand des jeweiligen MELD-Scores in zwei Gruppen eingeteilt (Tab. 19) und anschließend bezüglich ihrer Überlebenszeit verglichen.

**Tab. 19.** Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom MELD-Score

Gruppe	MELD-Score	Patientenzahl (n)
1	7 bis 17	48
2	18 bis 31	20

Die Überlebenszeit von Gruppe 1 lag im Median bei 30,2 Monaten (KI 17,7–42,7), der Mittelwert betrug 32,1 Monate (KI 24,4–39,9). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 81 % und 72 %.

Gruppe 2 hatte eine geringere mediane Überlebenszeit von 3,8 Monaten (KI 0,0-15,3) im Mittel lag diese bei 28,3 Monaten (KI 12,0–44,6). Die 6-Monats- und 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeiten ergaben 46 % und 38 %. Im Log-Rank-Test lag kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor.

### 3.8 Revisionen

#### 3.8.1 Anzahl und Indikationen

Im Beobachtungszeitraum wurden bei 29 von 69 Patienten (42 %) eine oder mehrere Revisionen bei unterschiedlichen Indikationen am Universitätsklinikum Rostock durchgeführt. Insgesamt wurden 38 Revisionen vorgenommen (Tab. 20).

**Tab. 20.** Anzahl von Revisionen der Patienten

Anzahl der Revisionen	Patientenzahl (n)
1	22
2	6
4	1

Die Indikation zur Revision wurde durch die Persistenz oder das Wiederauftreten von Aszites gestellt bzw. durch eine dopplersonographisch diagnostizierte Shunddysfunktion in Form einer Stenose oder einer Okklusion belegt. Weiterhin konnte das Auftreten einer nicht zu beherrschenden hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage eine Verringerung des Shunddurchmessers erfordern.

Bei 24 von 38 Revisionen war eine Stenose und in vier Fällen war eine Okklusion des Shunts der Grund für eine Revision (Tab. 21). Ein Patient entwickelte eine frühe Thrombose des Shunts. Eine nötige Erweiterung des Shunddurchmessers aufgrund eines zu geringen Shuntvolumens war bei fünf Revisionen indiziert. Die gegenteilige Maßnahme, die

Verkleinerung des Shuntdurchmessers, war in zwei Fällen durch eine nicht therapierbare HE notwendig. Bei einem Patient wurde der Shunt komplett verschlossen.

**Tab. 21.** Indikationen zur Revision

Indikation der Revision	Anzahl (n)	%
Stenose	24	63,1
Okklusion	4	10,5
Frühe Shuntthrombose	1	2,6
Erweiterung des Shuntdurchmessers	5	13,2
Verkleinerung des Shuntdurchmessers	2	5,3
Indizierter Verschluss des Shunts	1	2,6
Unklar	1	2,6
Gesamt	38	100

War eine Reintervention indiziert, betrug der Zeitraum zwischen der TIPS-Anlage und der ersten Revision bei 29 Patienten im Mittel  $101,3 \pm 148,7$  Tage, der Median lag bei 40 Tagen. Die revisionsfreie Zeit war im Minimum 2 Tage und im Maximum 608 Tage (20,3 Monate).

Bei der Betrachtung der zeitlichen Verteilung aller Revisionen in den ersten zwölf Monaten nach der TIPS-Implantation ergaben sich folgende Häufigkeiten. Im ersten Halbjahr wurden bei insgesamt 23 Patienten 24 Revisionen durchgeführt. Dabei hatten 22 Patienten jeweils eine Revision und ein Patient zwei Revisionen. Im zweiten Halbjahr nach der Shuntanlage wurden bei fünf Patienten sieben Revisionen durchgeführt. Vier Patienten hatten eine Revision, ein Patient hatte drei Revisionen.

### 3.8.2 Vergleich von Bare-Stents und PTFE-beschichteten Stents

Insgesamt hatten 21 von 69 Patienten (30,4 %) eine oder mehrere Revisionen aufgrund von Stenosen, Okklusionen sowie frühen Shuntthrombosen. In Abhängigkeit von der Stentart zeigten sich folgende Unterschiede.

2 von 7 Patienten (28,6 %), welche einen PTFE-beschichteten Stent erhielten, hatten insgesamt zwei Revisionen. Demgegenüber wurde bei 57 Patienten ein Bare-Stent implantiert. Davon hatten 19 Patienten (33,3 %) insgesamt 27 Revisionen aufgrund einer Stentdysfunktion. Der Zeitraum zwischen der TIPS-Anlage und der ersten Revision des beschichteten Stents lag bei 29 Tagen und 539 Tagen, im Mittel bei 284 Tagen. Die Zeit bis zur ersten Reintervention bei den Bare-Stents lag bei einem Mittelwert von  $114,7 \pm 141,3$  Tagen, welches einem Median von 70 Tagen entsprach.

Betrachtet man mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode die primären Offenheitsraten von den Bare-Stents und den PTFE-beschichteten Stents ergaben sich für beide Stentarten folgende Ergebnisse.

Die 6-Monats- und 12-Monats-Offenheitsraten lagen bei den Bare-Stents bei 63 % und 53 %. Bei den PTFE-beschichteten Stents konnte eine primäre Offenheitsrate nach sechs bzw. nach zwölf Monaten von jeweils 80 % festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor.

## 4 Diskussion

### 4.1 Kritische Einschätzung der Daten

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der TIPS als Therapieoption für Patienten mit therapierefraktärem Aszites untersucht. Weiterhin wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach TIPS-Implantation geprüft sowie die Beziehung zwischen dem Asziteschweregrad und der Leber- und Nierenfunktion näher betrachtet. Der Einfluss der Stentbeschaffenheit auf die TIPS-Funktion konnte ebenfalls analysiert werden. Im folgenden Teil werden diese Ergebnisse diskutiert, um somit Grundlagen für zukünftige prospektive Studien zu liefern.

Bei unserer retrospektiven, klinischen Studie wurde auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen. Weiterhin erfolgte in sehr unterschiedlichem Maße die regelmäßige und langfristige Nachbeobachtung der behandelten Patienten. Ein Grund dafür lag in der fehlenden Compliance der Patienten, die eine große Anzahl von Personen mit „lost to follow-up“ zur Folge hatte. Überwiegend handelte es sich um Patienten mit einem langjährigen Alkoholabusus, deren Einsicht in notwendige, postinterventionelle ärztliche Untersuchungen eingeschränkt war. Ein weiterer Grund für die erschwerte Nachbeobachtung war der große geographische Einzugsbereich des Universitätsklinikums Rostock. Nur ein geringer Anteil der Patienten konnte in der gastroenterologischen Ambulanz bzw. im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock kontrolliert werden. Folglich wurde eine Vielzahl der Untersuchungen durch ambulant behandelnde Ärzte sowie andere Krankenhäuser durchgeführt, so dass eine heterogene Datenlage entstand. Soweit es möglich war, wurden auswärtige Unterlagen herangezogen. Da die Mehrheit der Patienten auch in der Zeit vor der TIPS-Anlage nicht im Universitätsklinikum Rostock behandelt worden war, kamen unterschiedliche Therapieregime zur Anwendung.

Der Therapieerfolg wurde in unserer Arbeit ausschließlich anhand der sonographischen Aszitesbefunde definiert. Aufgrund der Datenlage konnte die Notwendigkeit von therapeutischen Parazentesen und die Fortführung der Diuretikabehandlung im Vergleich zu anderen Studien in der Definition des Therapieerfolges nicht berücksichtigt werden (Ochs et al. 1995, Rees et al. 1997, Russo et al. 2003). Ebenfalls wurden verstorbene Patienten nicht als Therapieversager gewertet, da in den meisten Fällen die Todesursache unklar war bzw. nicht mit der TIPS-Therapie in Verbindung stand. Die Mortalität bzw. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, da eine Berechnung der postinterventionellen Überlebenszeit aufgrund der hohen Anzahl von „lost to follow-up“-Patienten zu ungenau gewesen wäre.

Die Untersuchung der Nierenfunktion nach TIPS-Implantation erfolgte einzig und allein durch die Bestimmung des Serumkreatinins, welches jedoch keine klaren Rückschlüsse zuließ. Um genaue Erkenntnisse über die postinterventionellen, renalen Funktionsänderungen zu erhalten, sollten Parameter wie zum Beispiel die 24-Stunden-Natriumausscheidung im Urin bzw. das 24-Stunden-Urinvolumen untersucht werden (Ochs et al. 1995, Quiroga et al. 1995, Rössle et al. 2000, Wong et al. 1997).

Bei der Analyse des Einflusses des TIPS auf die Leberfunktion konnte der Albuminwert im Serum und der Grad der hepatischen Enzephalopathie aufgrund der Datenlage nicht berücksichtigt werden. Da beide Parameter zur Ermittlung der Child-Pugh-Klasse nötig sind, war eine mögliche postinterventionelle Veränderung des Child-Pugh-Scores nicht bestimmbar.

## 4.2 Epidemiologie

Die vorliegende Studie umfasste 69 Patienten, welche retrospektiv untersucht wurden. Vergleichbare Arbeiten beschäftigten sich mit 17 bis 65 Patienten. Dabei handelt es sich meist um prospektiv angelegte Studien bzw. prospektiv randomisierte Studien, in denen die TIPS-Anlage gegenüber großvolumigen Parazentesen als Therapieoptionen verglichen wurde (Ginès et al. 2002, Nazarian et al. 1997, Ochs et al. 1995, Quiroga et al. 1995, Rössle et al. 2000, Salerno et al. 2004, Sanyal et al. 2003, Somberg et al. 1995, Thuluvath et al. 2003).

Im Rahmen der Nachbeobachtung konnte durch Krankenakten des Universitätsklinikums Rostock sowie durch die zusätzlichen Daten von ambulant tätigen Ärzten eine mittlere Beobachtungsdauer der Patienten von  $14,9 \pm 17,4$  Monaten verzeichnet werden. Prospektiv angelegte Studien hatten eine Beobachtungsdauer von 9 bis 16 Monaten (Ochs et al. 1995, Quiroga et al. 1995, Rees et al. 1997, Thuluvath et al. 2003). Dazu wiesen prospektive randomisierte Vergleichsstudien postinterventionelle Beobachtungszeiten von 9 bis 45 Monaten auf (Ginès et al. 2002, Rössle et al. 2000, Salerno et al. 2004, Sanyal et al. 2003). Die Patientenanzahl und die Beobachtungsdauer unserer Arbeit entsprechen denen anderer Studien, so dass ein Vergleich mit diesen Publikationen möglich ist.

In unserer Arbeit überwog das männliche Geschlecht (69,6 %) und spiegelt somit die Ergebnisse anderer Studien wider, welche einen Männeranteil von 60-80 % verzeichneten (Ginès et al. 2002, Ochs et al. 1995, Salerno et al. 2004, Somberg et al. 1995, Thuluvath et al. 2003). Der Grund dafür liegt in der die Verteilung der Morbidität und Mortalität der Leberzirrhose nach dem Geschlecht, wonach Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen (Hasin et al. 1990).

Der Großteil des untersuchten Kollektivs war mittleren und fortgeschrittenen Alters. Bei TIPS-Implantation lag das Alter der Patienten im Mittel bei 53 Jahren. Dabei zeigte sich, dass die männlichen Patienten bei Stenteinlage signifikant jünger ( $p < 0,05$ ) waren ( $51,9 \pm 9,9$  Jahre) als die Patienten weiblichen Geschlechts ( $58,1 \pm 10,6$  Jahre). Dies entsprach den Angaben der Literatur, in der die TIPS-Implantationen ebenfalls zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr durchgeführt worden waren (Ochs et al. 1995, Salerno et al. 2004, Somberg et al. 1995, Thuluvath et al. 2003).

Der mittlere Portaldruck vor TIPS-Anlage betrug  $36,3 \pm 6,0$  mmHg und sank postinterventionell auf einen signifikant niedrigeren Druck ( $p < 0,01$ ) von  $21,4 \pm 5,3$  mmHg. Dies bedeutet eine mittlere Drucksenkung um 41,0 %. In anderen Arbeiten lag der präinterventionelle Pfortaderdruck zwischen 30 und 40 mmHg bzw. nach TIPS-Anlage zwischen 22 und 28 mmHg (Ochs et al. 1995, Quiroga et al. 1995). Der signifikante Unterschied zwischen den prä- und postinterventionellen Druckwerten belegt, dass die TIPS-Implantation zur Dekompression des Pfortaderhochdrucks führt und effektiv den Portaldruck senkt (Ochs et al. 1995).

Hinsichtlich des HVPG werden für Patienten mit therapierefraktärem Aszites postinterventionelle Richtwerte von  $< 12$  mmHg empfohlen (Boyer et al. 2005, Garcia-Tsao 2006). Das Problem hierbei ist, dass der Grad der portalen Dekompression oder des genauen HVPG nicht mit der Verringerung des Asziteschweregrades korreliert (Rössle et al. 1995). Weiterhin kann eine zu starke Verringerung des HVPG (zum Beispiel von  $< 5$  mmHg) eine hepatische Enzephalopathie hervorrufen (Riggio et al. 2005).

Bei Betrachtung der Ätiologie der Leberzirrhose war der hohe Anteil von Patienten mit äthyltoxischer Genese am Gesamtkollektiv mit 84,2 % auffällig. In der Literatur liegt der Prozentsatz von alkoholinduzierten Leberzirrhosen zwischen 40 % und 82 % (Ochs et al. 1995, Rössle et al. 2000, Thuluvath et al. 2003). Patienten mit einer posthepatitischen Leberzirrhose bildeten den zweitgrößten Anteil (4,4 %) in unserer Studie, wenngleich die Ergebnisse anderer Studien mit Werten zwischen 19 % und 42 % deutlich höher ausfielen (Salerno et al. 2004, Sanyal et al. 2003, Thuluvath et al. 2003). Der Grund für den hohen Anteil von Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose in der vorliegenden Studie liegt in den regionalen Unterschieden. Vor allem in Mecklenburg-Vorpommern spielt der Alkoholabusus eine große Rolle. Im Jahre 2002 waren 57 % aller Krankenhausfälle wegen Lebererkrankungen bei Männern direkt alkoholbedingt. Die Mortalität aufgrund alkoholischer Lebererkrankungen nach ICD-10 lag bei Männern in Mecklenburg-Vorpommern mehr als

doppelt so hoch wie im Bundesdurchschnitt (Sozialministerium Mecklenburg-Vorpommern 2005).

Der deutlich geringere Prozentsatz an posthepatitischen Leberzirrhosen in unserer Arbeit ist vermutlich mit der geringeren Inzidenz von Hepatitisinfektionen in der Bevölkerung von Mecklenburg-Vorpommern im Vergleich zur gesamten Bundesrepublik und zu anderen Staaten erklärbar. Demnach lag die Inzidenz von Hepatitis-B-Infektionen im Jahr 2001 in Mecklenburg-Vorpommern bei 1,4 pro 100.000 Einwohner. Im Vergleich dazu betrug in Deutschland die Inzidenz im gleichen Zeitraum insgesamt 3,0 pro 100.000 Einwohner. In den USA lag diese bei 2,8 pro 100.000 Einwohner (Robert Koch-Institut 2001, Wasley et al. 2007).

### **4.3 Einfluss der TIPS-Implantation auf die Aszitesquantität**

Die TIPS-Anlage wird, im Gegensatz zu Parazentesen, als überlegene Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites betrachtet (D'Amico et al. 2005). In unserer Arbeit erfolgte die Beurteilung des Therapieerfolges der Stenteinlage anhand von 69 sonographisch nachbeobachteten Patienten. Vier Wochen nach TIPS-Implantation war die Erfassung der Aszitesquantität bei mehr als einem Drittel der Patienten nicht möglich. Sie erschienen nicht zum Kontrolltermin oder waren verstorben. Unter den verbliebenen Patienten konnte bei 51,4 % (18 von 35 Patienten) ein Therapieerfolg durch Abnahme des Aszites Schweregrades (n = 14) bzw. durch Aszitesfreiheit (n = 4) verzeichnet werden. Von anfänglich 81,2 % der Patienten hatten nach einem Monat noch 40 % der nachbeobachteten Patienten massiven Aszites. Obwohl die statistische Aussagekraft durch die unterschiedliche Patientenzahl eingeschränkt ist, wird bereits in den ersten Wochen der positive Effekt der Aszitesverringerung durch die Shuntanlage deutlich. Demgegenüber stand jedoch auch ein fast gleich großer Anteil (17 von 35 Patienten) von Therapieversagern nach TIPS-Anlage. In der Studie von Quiroga et al. (1995) konnte bei 87,5 % der Patienten nach vier Wochen ein Therapieerfolg festgestellt werden. Von anfänglich allen Patienten hatten einen Monat nach TIPS-Anlage nur noch 12,5 % der Patienten massiven Aszites. Rees et al. (1997) beobachteten einen Therapieerfolg bei 68 % ihrer Patienten. Diese großen Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges könnten auf das Studiendesign bzw. auf unterschiedliche Patientengruppen zurückzuführen sein. Bei prospektiven Studien ist das Patientenkollektiv durch die bessere Vorauswahl meist homogener. Die größere Compliance der Patienten durch die Anbindung an ein Zentrum im Rahmen einer Studie kann das Ergebnis zusätzlich verbessern. Ein Grund für die positiven Resultate anderer Arbeiten kann außerdem die

Definition des Therapieerfolges sein. Rees et al. (1997) bezeichneten es als einen partiellen Erfolg, wenn bei den Patienten die Diuretika nach TIPS-Anlage bereits reduziert werden konnten. Die Verringerung des Aszites, welche bei unserer Auswertung entscheidend war, ist in dieser Studie möglicherweise bei Patienten mit Therapieerfolg gar nicht aufgetreten.

Bei Betrachtung der Überlebenszeit von Patienten mit bzw. ohne Therapieerfolg vier Wochen nach TIPS-Implantation konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) festgestellt werden. Patienten mit einer Aszitesreduktion nach einem Monat hatten eine signifikant längere mediane Überlebenszeit als Patienten mit Therapieversagen zu diesem Zeitpunkt. Die 12-monatige Überlebenswahrscheinlichkeit war um 32 % höher im Vergleich zu Patienten mit Therapieversagern.

Das Untersuchungsergebnis einen Monat nach TIPS-Anlage erwies sich somit als wichtiger Prognosefaktor und zeigte, dass die ersten Wochen nach der Intervention bereits wegweisend für das Überleben der Patienten sind. Die hämodynamischen Effekte der TIPS-Implantation treten häufig erst nach Tagen bis Wochen ein, so dass bei Patienten vier Wochen nach Intervention eine negative Natriumbilanz nachweisbar ist (Wong et al. 1995a, Wong et al. 1997). Forrest et al. (1996) bezeichneten den Aszitesstatus nach einem Monat als einen besseren Indikator für den langfristigen Therapieverlauf als die sofortige Reaktion nach Stentanlage. Zusätzlich fanden sie einen Zusammenhang zwischen der präinterventionellen Nierenfunktion und dem Therapieverlauf nach einem Monat. Die Nierenfunktion ist elementarer Bestandteil des hämodynamischen Systems. Weiterhin ist die renale Funktionsverbesserung entscheidend für den postinterventionellen Therapieverlauf und somit für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Daher unterstreichen die von Wong et al. (1995a) beobachteten Effekte nach TIPS-Implantation die Erkenntnisse von Forrest et al. (1996) und verdeutlichen den Stellenwert der Untersuchung nach vier Wochen für den weiteren Therapieverlauf. Ferner belegen beide Studien die sich in unserer Arbeit zeigende Bedeutung der vierwöchigen Kontrolluntersuchung für das Überleben der Patienten.

Sechs Monate nach TIPS-Anlage zeigten 18 von 29 Patienten (62,1 %) in unserer Arbeit ein Ansprechen auf die Therapie, was nur einem geringen Anstieg im Vergleich zum einmonatigen Untersuchungszeitpunkt entsprach. 10 von 18 Patienten mit einem Therapieerfolg waren aszitesfrei. Dies bedeutete mehr als eine Verdoppelung der Patientenzahl mit Therapieerfolg. Bei Patienten, die bereits nach vier Wochen eine Abnahme des Aszites aufwiesen, setzte sich der positive Trend der Therapie erkennbar fort und führte zum Teil zur völligen Aszitesfreiheit.

Ochs et al. (1995) hatten in ihrer Studie nach sechs Monaten ein Ansprechen bei 92 % und einen kompletten Therapieerfolg bei 74 % der Patienten beobachtet. Alle Patienten benötigten aber weiterhin Diuretika. Die Kombination aus TIPS-Implantation und Diuretikagabe kann die Aszitesausschwemmung steigern. Dabei spielt vor allem die verbesserte Wirkung von Diuretika nach Shuntanlage eine wesentliche Rolle (Quiroga et al. 1995). Dies kann ein Grund für den größeren Therapieerfolg der Patienten in der Studie von Ochs et al. (1995) verglichen mit unserer Arbeit sein. Weiterhin führten Ochs et al. (1995) im Rahmen der prospektiven Studie eine mehrwöchige präinterventionelle Beobachtung der Patienten durch. Dies hatte vermutlich eine homogenere Studienpopulation im Gegensatz zu unserer Arbeit zur Folge. Bei Betrachtung der Ergebnisse der Vergleichsstudie von Salerno et al. (2004) war ebenfalls ein größerer Therapieerfolg bei Patienten nach TIPS-Anlage zu verzeichnen. Sechs Monate nach Intervention wiesen 74 % der Patienten durch Verringerung des Aszites ein positives Therapieergebnis auf. Eine Ursache für diesen Unterschied könnte die Patientenvorauswahl gewesen sein. Salerno et al. (2004) hatten Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel einen präinterventionellen Kreatininserumwert von  $> 3$  mg/dl, vorausgesetzt. Eine präinterventionell eingeschränkte Nierenfunktion scheint im späteren Therapieverlauf die Aszitesausschwemmung nachteilig zu beeinflussen. Der Grund dafür könnte sein, dass bei einer zuvor bestehenden eingeschränkten Nierenleistung die Wahrscheinlichkeit einer Funktionsverbesserung des Organs nach Shuntanlage geringer ist. Folglich würde sich bei fehlender renaler Funktionsverbesserung nach TIPS-Anlage auch die Aszitesmenge nicht verringern (Russo et al. 2003). In unserer Studie wurde ein Kreatininwert von  $> 3$  mg/dl als Ausschlusskriterium nicht berücksichtigt. Zusätzlich sind unterschiedliche Therapieregime vor TIPS-Implantation als Grund für ein unterschiedliches Ansprechen der Patienten auf die Therapie möglich.

Ein Jahr nach Shuntanlage zeigten 20 von 25 Patienten (80 %) in unserer Studie einen Therapieerfolg. Unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der abnehmenden Patientenzahl konnte im Vergleich zum 6-monatigen und einmonatigen Kontrolltermin ein deutlicher Zuwachs des Patientenanteils mit einem therapeutischen Nutzen beobachtet werden. Weiterhin erhöhte sich der Anteil von Patienten ohne Aszites im Verlauf der ersten zwölf Monate kontinuierlich, wenn ein Therapieerfolg vorlag. Waren ein Monat nach Stentimplantation von 18 Patienten mit einem Therapieerfolg nur vier Patienten aszitesfrei, so stieg der Anteil nach sechs Monaten auf 10 von 18 Patienten. Ein Jahr nach TIPS-Anlage wiesen 14 von 20 Patienten mit einem Therapieerfolg keinen Aszites mehr auf. Sicherlich spielen bei dieser Entwicklung bestimmte Einflussfaktoren eine

Rolle, die in unserer Studie nicht untersucht wurden. Die veränderte Dosierung von Diuretika und ergänzend durchgeführte Parazentese als wesentliche Säulen der Aszitestherapie könnten eine Erklärung für den besseren Therapieerfolg nach einem Jahr gegenüber dem Zustand nach sechs Monaten sein. Trotzdem zeigt dieses Ergebnis, dass neben der sofortigen Entlastung der Beschwerden der Patienten nach TIPS-Anlage sich auch eine Aszitesabnahme bzw. Aszitesfreiheit über einen längeren Zeitraum entwickeln kann (Sandhu et al. 2005, ter Borg et al. 2004).

Hinsichtlich der Resultate anderer Studien fällt auf, dass ein positiver Verlauf zwischen dem sechsten und zwölften Monat nicht typisch ist. In der Arbeit von Quiroga et al. (1995) sank der Anteil der aszitesfreien Patienten im zweiten Halbjahr um 23 %. Der Grund für diesen gegensätzlichen Verlauf kann in einer Stentdysfunktion liegen. Bei Quiroga et al. (1995) hatten 42,8 % der Patienten in diesem Zeitraum Shuntstenosen, in unserer Arbeit waren es 24 %. Obwohl in der Studie von Quiroga et al. (1995) die TIPS-Stenosen als klinisch nicht relevant beurteilt wurden, könnte trotzdem ein Einfluss auf den Therapieerfolg vorliegen.

Bei Betrachtung des postinterventionellen Therapieverlaufs in den ersten 24 Monaten zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme des Anteils von Patienten mit einem Therapieerfolg im ersten Jahr. Im zweiten Jahr blieb der hohe Patientenanteil mit einem positiven Effekt durch die TIPS-Implantation konstant und bestätigte die Tendenz der ersten zwölf Monate. Dieser Verlauf zeigt erneut, dass die im Folgenden genannten positiven Effekte der TIPS-Anlage sich erst über einen längeren Zeitraum einstellen und vor allem diese für eine langfristige Reduktion des Aszites verantwortlich sind. Langsam entstehende Veränderungen sind die bereits beschriebenen hämodynamischen Umstellungen sowie die verbesserte Nierenfunktion mit gesteigerter Wirkung der Diuretika und einer erhöhten Natriurese (Quiroga et al. 1995, Russo et al. 2003). Die Ergebnisse von Patienten, welche länger als zwei Jahre nachbeobachtet wurden, ermöglichten keine eindeutigen Aussagen zu den Langzeiteffekten der TIPS-Implantation. Die Gründe lagen in der zunehmenden Anzahl von „lost to follow-up“-Patienten und in der hohen Mortalität.

Insgesamt konnte bei 32 von 50 Patienten (64 %), welche zu einer sonographischen Nachkontrolle erschienen, eine Reduzierung der Aszitesquantität nachgewiesen werden. Dies und die zuvor diskutierten Ergebnisse belegen, dass die TIPS-Anlage als eine erfolgreiche Methode zur Verringerung des Aszites bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites betrachtet werden kann. Bestätigt werden unsere Erkenntnisse durch die übereinstimmenden Ergebnisse anderer Studien und den darauf aufbauenden Meta-Analysen (Albillos et al. 2005, D'Amico et al. 2005, Russo et al. 2003, Salerno et al. 2007).

#### 4.4 Korrelation von Aszitesquantität und Leber- und Nierenfunktion

In Kapitel 4.3 konnte gezeigt werden, dass eine TIPS-Anlage bei der Behandlung des Aszites erfolgreich sein kann. Somit ergab sich die Frage, ob die Leber- und Nierenfunktion, welche maßgeblich an der Pathogenese des Aszites beteiligt sind, nach TIPS-Implantation direkt im Zusammenhang mit dem Aszitesverlauf stehen. Zusätzlich war von Interesse zu erfahren, ob die mögliche Funktionsänderung der Organe anhand der Laborparameter Serumbilirubin und Serumkreatinin erkennbar ist.

Die Untersuchung der Leberfunktion anhand der zwei Fallsbeispiele zeigte, dass der Bilirubinwert bei dem Patienten mit Therapieversagen nach TIPS-Implantation kontinuierlich anstieg. Bei dem Patienten mit Therapieerfolg sank der Bilirubinspiegel im Verlauf der Beobachtung. Im Gegensatz dazu wiesen die beiden untersuchten Patientengruppen sechs Monate nach Shuntanlage einen Anstieg des Bilirubins im Serum unabhängig vom Therapieverlauf auf. Es konnte mittels dieses einzelnen Kontrollzeitpunktes der beiden Untersuchungsgruppen nach sechs Monaten kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Aszitesquantität und dem Bilirubinwert nachgewiesen werden. Die Annahme auf der Grundlage der zwei Fallbeispiele, dass das Serumbilirubin direkt mit dem Therapieverlauf des Patienten in Zusammenhang steht, konnte nicht bestätigt werden. Folglich sind die Ergebnisse beider Fallbeispiele als Einzelfälle zu bewerten.

Der Bilirubinanstieg in beiden Gruppen nach TIPS-Implantation könnte Ausdruck einer postinterventionellen Leberfunktionsverschlechterung sein. Dies wurde bereits von mehreren Autoren in verschiedenen Studien beobachtet (Martin et al. 1993, Salerno et al. 2004, Somberg et al. 1995). Andere Arbeiten, wie auch unsere Ergebnisse, zeigten keine signifikanten Veränderungen des Basislaborparameters Bilirubin nach TIPS-Anlage (Jalan et al. 1995, Sanyal et al. 1997, Stanley et al. 1996). Daher sind anstelle der Bestimmung des Serumbilirubins spezielle quantitative Leberfunktionstests notwendig, um genauere Daten bezüglich des Einflusses der TIPS-Implantation auf die Leberfunktion bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites zu gewinnen.

Die Analyse der Nierenfunktionsparameter der zwei Fallbeispiele zeigte einen ähnlichen Verlauf der Werte wie die Untersuchung der Leberfunktionsparameter. Der Patient mit Therapieversagen wies eine kontinuierliche Erhöhung der Kreatininwerte auf. Bei dem Patienten mit Therapieerfolg nahm das Serumkreatinin ab. Hinsichtlich der beiden untersuchten Patientengruppen fiel sechs Monate nach TIPS-Anlage nur ein minimaler Kreatininanstieg im Serum in der Gruppe der Therapieversager auf. Außerdem zeigte sich nur eine geringe Abnahme des Kreatininwertes bei den Patienten mit Therapieerfolg.

Die Resultate dieses einzelnen Kontrollzeitpunktes der beiden Untersuchungsgruppen ließen entsprechend den Erkenntnissen der Leberfunktion keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Therapieverlauf und Kreatininwert erkennen. Die Annahme eines direkten Zusammenhanges zwischen Aszitesquantität und Serumkreatinin kann nicht aufrechterhalten werden. Die Ergebnisse der Fallbeispiele sind somit als Einzelfälle zu bewerten.

Salerno et al. (2004) stellten in den ersten drei Monaten nach TIPS-Anlage und Sanyal et al. (2003) im Verlauf des ersten postinterventionellen Jahres ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des Serumkreatinins fest. Die Interpretation der Kreatininwerte im Serum bei Patienten mit Leberzirrhose ist bereits präinterventionell schwierig. Trotz starker Reduktion der glomerulären Filtrationsrate weisen diese Patienten einen relativ niedrigen Kreatininspiegel im Serum auf (Sherman et al. 2003). Auch die Diuretikatherapie hat großen Einfluss auf den Kreatininwert, da dieser bei Reduktion des extravasalen Volumens auch bei guter Nierenfunktion ansteigt (Dancygier et al. 2003). Die Resultate unserer Arbeit und anderer Studien deuten darauf hin, dass das Serumkreatinin eine eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der renalen Funktionsleistung bei Patienten nach TIPS-Implantation besitzt.

Vielmehr wurde in anderen Studien der Einfluss der TIPS-Implantation auf die Nierenfunktion durch die Messung der veränderten 24-Stunden-Natriumausscheidung, des 24-Stunden-Urinvolumens und der Kreatinin-Clearance untersucht. Der Nachweis der erhöhten Natriurese als ein Hauptgrund der verbesserten Asziteselimination nach Shuntanlage wurde vor allem in den ersten sechs Monaten nach TIPS-Anlage in zahlreichen Arbeiten festgestellt (Ochs et al. 1995, Quiroga et al. 1995, Rössle et al. 2000, Wong et al. 1997). Weiterhin wurde eine Nierenfunktionsverbesserung postinterventionell bei allen Patienten beobachtet, deren Aszitesquantität sich verringerte, wobei bei fehlender Aszitesverringerung keine verbesserte renale Funktion eintrat (Russo et al. 2003). Um eine mögliche Korrelation zwischen Aszitesverlauf und Nierenfunktion nachzuweisen, müssten die aussagekräftigen Parameter (24-Stunden-Natriumausscheidung, 24-Stunden-Urinvolumen und Kreatinin-Clearance) berücksichtigt werden.

Eine langfristige Verbesserung der Nierenfunktion könnte zusätzlich durch eine geringere Notwendigkeit von Parazentesen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen belegt werden (Ginès et al. 2002, Rössle et al. 2000, Sanyal et al. 2003). Andererseits kann die Reduzierung der Diuretikagabe durch ein vermehrtes Ansprechen der Medikamente ebenfalls den langfristig positiven Effekt der TIPS-Implantation auf die Nierenfunktion widerspiegeln (Quiroga et al. 1995). Da die Shuntanlage nicht direkt die Natriurese verbessert, spielen zwischengeschaltete Mechanismen, wie zum Beispiel die Veränderung der RAAS-Aktivität,

postinterventionell eine wesentliche Rolle (Wong 2005). Demzufolge könnten Parameter wie die postinterventionelle Verringerung der Plasmareninaktivität und des Aldosteronspiegels als Bestandteil der RAAS untersucht werden, um ergänzende Aufschlüsse über die Veränderungen der Nierenfunktion zu erhalten (Quiroga et al. 1995, Sanyal et al. 2003, Wong et al. 1997).

#### **4.5 Überlebenszeit nach TIPS-Implantation**

Der Einfluss der TIPS-Implantation auf das Überleben der Patienten mit therapierefraktärem Aszites ist von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung der Methode. In unserer Studie lag die Überlebenswahrscheinlichkeit sechs Monate nach TIPS-Anlage bei 69 %. Dies ist mit den Resultaten anderer Arbeiten vergleichbar, die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 52 % und 75 % nach einem halben Jahr aufwiesen (Crenshaw et al. 1996, Nazarian et al. 1997, Ochs et al. 1995, Quiroga et al. 1995). Anhand der Ergebnisse lässt sich die schlechte Prognose als Grundproblem der Patienten mit Aszites aufgrund einer Leberzirrhose erkennen (Moore et al. 2003). Die auffallend hohe Anzahl von verstorbenen Patienten ( $n = 15$ ) im ersten Halbjahr nach Shuntanlage spiegelt dieses Problem wider. Russo et al. (2003) stellten dabei in ihrer Arbeit fest, dass die Mortalität sechs Monate nach Stenteinlage eher durch den allgemeinen Verlauf der Grunderkrankung zu erklären ist als durch die TIPS-Anlage.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach zwölf Monaten betrug in unserer Studie 60 %. Hierbei zeigte sich, dass in der zweiten Hälfte des ersten Jahres nach TIPS-Anlage die Überlebenswahrscheinlichkeit nur um neun Prozentpunkte gegenüber den ersten sechs Monaten (69 %) abnahm. Das Risiko zu versterben ist somit in den ersten Monaten nach TIPS-Implantation besonders hoch. Andere Studien wiesen Überlebenswahrscheinlichkeiten ein Jahr nach Shuntanlage zwischen 33 % und 70 % auf. Auch hier verringerten sich die Werte nur gering im Vergleich zum ersten Halbjahr (Ochs et al. 1995, Rees et al. 1997).

Bei Betrachtung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Therapieverlauf zeigte sich, dass Patienten mit einem Therapieerfolg eine signifikant längere mediane Überlebenszeit besaßen ( $p < 0,01$ ) als Therapieversager. Da der Anteil von Patienten mit einer Child-C-Leberzirrhose bei Patienten mit Therapieversagen größer war, scheint dieses Ergebnis ebenfalls eher den natürlichen Verlauf der Leberzirrhose widerzuspiegeln, als einen TIPS-bedingten Unterschied. Am Ende der Studie waren 31 von 67 Patienten verstorben, welches einem Anteil von 46,2 % entspricht. Aufgrund der hohen Anzahl von „lost to follow-up“-Patienten ist anzunehmen, dass die tatsächliche Mortalitätsrate noch höher gelegen hätte.

Inwiefern die TIPS-Anlage die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit therapierefraktärem Aszites verbessern kann und anderen Therapieoptionen wie großvolumigen therapeutischen Parazentesen überlegen ist, wurde in zahlreichen randomisierten Vergleichsstudien untersucht. Patienten, welche mittels Parazentesetherapie behandelt wurden, wiesen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 55 % und 75 % nach sechs Monaten bzw. zwischen 35 % und 72 % nach zwölf Monaten auf (Ginès et al. 2002, Rössle et al. 2000, Salerno et al. 2002, Sanyal et al. 2003). Diese Ergebnisse entsprechen den Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit einer TIPS-Therapie. Somit verringert der TIPS zwar die Aszitesmenge, beeinflusst jedoch nicht die Grunderkrankung und die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe. Meta-Analysen von D'Amico et al. (2005) und Albillos et al. (2005) wiesen ebenfalls keinen Überlebensvorteil durch eine TIPS-Therapie nach. Jedoch wurde kürzlich in einer Meta-Analyse, basierend auf den einzelnen Patientendaten der jeweiligen Vergleichsstudien, ein Überlebensvorteil von Patienten mit einer TIPS-Therapie beschrieben (Salerno et al. 2007).

In der Zusammenfassung sind die Aussagen größerer Arbeiten bezüglich des Überlebens von Patienten mit therapierefraktärem Aszites nach TIPS-Anlage nicht einheitlich. Daher ist vor allem im Zeitalter von PTFE-beschichteten Stents die Notwendigkeit von zukünftigen Studien gegeben (Garcia-Tsao 2006). Bezüglich der Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites sollte die Lebertransplantation als Therapieoption immer mit in Betracht gezogen werden, da die TIPS-Anlage die Grunderkrankung nur gering beeinflusst (ter Borg et al. 2004).

#### **4.6 Präinterventionelle Einflussfaktoren auf das Überleben**

Verschiedene Einflussgrößen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach TIPS-Anlage wurden untersucht. Dazu zählten die präinterventionellen Laborwerte von Bilirubin und Kreatinin sowie das Alter, die Child-Pugh-Klasse und der MELD-Score der Patienten.

Patienten mit einer Hyponatriämie (Serumnatrium < 125 mmol/l) hatten in unserer Arbeit eine signifikant niedrigere ( $p < 0,01$ ) mediane Überlebenszeit als Patienten mit einem Serumnatrium von  $\geq 125$  mmol/l vor TIPS-Anlage. Verdeutlicht wird dies durch die 6-monatige Überlebenswahrscheinlichkeit, welche 14 % bei Patienten mit einer Hyponatriämie betrug bzw. 78 % in der Vergleichsgruppe. Die auch von Porcel et al. (2002) beobachtete, deutlich verschlechterte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer Hyponatriämie zeigt die Notwendigkeit der Berücksichtigung dieses Parameters bei der Selektion von Patienten zur TIPS-Anlage. Eine bereits bestehende Hyponatriämie bei Patienten mit

therapierefraktärem Aszites sollte daher als eine relative Kontraindikation zur Shuntanlage betrachtet werden (Wong et al. 1995b).

Patienten mit einem Bilirubinwert von  $\leq 3,0$  mg/dl hatten eine mediane Überlebenszeit von 30,0 Monaten, welche auffallend größer war als bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel von  $> 3,0$  mg/dl (11,4 Monate). Obwohl das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, lag ein deutlicher Unterschied zwischen den Überlebenszeiten in unserer Arbeit vor. Unterstrichen wird die Aussage durch die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwölf Monaten bei Patienten mit einem Bilirubinwert von  $\leq 3,0$  mg/dl, welche um 36 % höher lag als in der Gruppe mit einem Serumspiegel von  $> 3,0$  mg/dl. In der Literatur ist der negative Einfluss eines vor TIPS-Anlage erhöhten Bilirubinwertes auf das Überleben des Patienten bereits beschrieben worden (D'Amico et al. 2005, Rössle et al. 2000, Thuluvath et al. 2003). Bilirubin wird als wichtigster Prognosefaktor der Mortalität für Patienten mit terapierefraktärem Aszites nach TIPS-Implantation bezeichnet (Garcia-Tsao 2006). In unserer Studie war dies nicht der Fall, da eine bereits bestehende Hyponatriämie einen größeren Einfluss auf das Überleben zeigte. Ungeachtet dessen sollten Patienten mit einem erhöhten Bilirubinwert von  $> 3,0$  mg/dl als Hochrisikopopulation betrachtet werden. Bei Festlegung der Indikation für einen TIPS sollte immer die geringe postinterventionelle Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Bilirubinwert von  $> 3,0$  mg/dl mitberücksichtigt werden.

Bezüglich des Überlebens von Patienten mit einem erhöhten Kreatininwert im Serum ( $> 1,5$  mg/dl) vor TIPS-Anlage konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich eine auffällige Differenz, indem die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem Kreatininspiegel von  $\leq 1,5$  mg/dl mit 30,0 Monaten fast doppelt so hoch lag wie bei Patienten mit einem Kreatininwert von  $> 1,5$  mg/dl (15,3 Monate). Damit fanden wir die Erkenntnis anderer Arbeiten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion vor TIPS-Anlage eine verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten zur Folge hat, auch in unseren Resultaten bestätigt (Angermayr et al. 2003a, Malinchoc et al. 2000, ter Borg et al. 2004). Folglich ist bei Patienten mit einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz eine TIPS-Implantation als besonders kritisch zu betrachten (Ochs et al. 1995, ter Borg et al. 2004).

Der Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit wurde bereits in anderen Studien untersucht. Es zeigte sich eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten  $> 60$  Jahre bei TIPS-Implantation (Angermayr et al. 2003a, Rössle et al. 2000, Russo et al. 2003). Rees et al. (1997) bezeichneten ein Alter der Patienten von  $> 60$  Jahren als Kontraindikation für die Shuntanlage. Auch in unserer Arbeit konnte eine längere Überlebenszeit von Patienten mit

einem Alter von  $\leq 60$  Jahren vor TIPS-Anlage nachgewiesen werden. Diese hatten im Median eine doppelt so hohe Überlebenszeit (30,2 Monate) wie Patienten, die  $> 60$  Jahre alt waren (14,4 Monaten). Einerseits können die Gründe hierfür in der zunehmenden Multimorbidität liegen, andererseits in der zum Teil fortgeschrittenen Grunderkrankung, welche mit einer sowohl verschlechterten hepatischen als auch renalen Funktion einhergeht. Belegt wird dies durch den höheren Anteil von Child-C-Patienten (8 von 20 Patienten) bei den über 60-Jährigen im Vergleich zur Gruppe der  $\leq 60$ -Jährigen (13 von 49 Patienten). Auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, ist die Bedeutung eines Patientenalters von  $> 60$  Jahren bei Shuntanlage für die weitere Therapie zu erkennen.

Über mehrere Jahrzehnte hat sich die Child-Pugh-Klassifikation in der Praxis bewährt und gilt als etablierte Methode zur Einschätzung des Schweregrades der Leberzirrhose. In unserer Studie offenbarte das Prognosemodell Vor- und Nachteile bei der Prädiktion der Lebenserwartung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites. Anhand der präinterventionellen Child-Pugh-Klasse konnte eine auffallend längere mediane Überlebenszeit (30,9 Monate) von Patienten mit einer Child-B-Leberzirrhose gegenüber Patienten der Child-Pugh-Klasse C (11,9 Monate) festgestellt werden. Die Ergebnisse bestätigen die Grundaussage der Child-Pugh-Klassifikation hinsichtlich einer schlechteren Leberfunktion bei ansteigender Punktzahl mit erhöhtem Mortalitätsrisiko (Christensen et al. 1984). Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten der Patientengruppen in unserer Arbeit nachgewiesen werden. Thuluvath et al. (2003) beschrieben in ihrer Studie ebenfalls einen Trend zugunsten einer größeren Überlebenswahrscheinlichkeit von Child-B-Patienten bei fehlender Signifikanz in der multivariaten Analyse. Untersuchungen in den Meta-Analysen von D'Amico et al. (2005) und Russo et al. (2003) konnten die Child-Pugh-Klassifikation jedoch nicht als unabhängigen Mortalitätsprädiktor bestätigen. Daher wird lediglich die Child-Pugh-Klasse C mit einem Child-Pugh-Score  $> 12$  bei Patienten als Kontraindikation zur TIPS-Anlage betrachtet (Garcia Tsao 2006, Moore et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht die genaue Punktzahl des Child-Pugh-Scores und die damit verbundene Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht, sondern die einzelnen Child-Pugh-Klassen. Somit traten starke Schwankungen bezüglich des Überlebens bei Patienten innerhalb einer Child-Pugh-Gruppe auf, welche die Vorhersagekraft der postinterventionellen Überlebenszeit reduzieren. Trotzdem sollte die Child-Pugh-Klassifikation bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites weiterhin eingesetzt werden. Dadurch kann eine einfache Risikobeurteilung der Patienten vor TIPS-Anlage erfolgen, wobei

zu beachten ist, dass Child-C-Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen (Angermayr et al. 2003a, Garcia-Tsao 2006).

Der MELD-Score wurde als zweiter Prognosescore auf seine Aussagekraft hinsichtlich des Überlebens der Patienten untersucht. Patienten mit einem MELD-Score von  $\geq 18$  wiesen eine mediane Überlebenszeit von 3,8 Monaten bzw. eine 6-monatige Überlebenswahrscheinlichkeit von 46 % auf. Hatten Patienten einen Score von  $< 18$ , lag eine deutlich höhere mediane Überlebenszeit (30,2 Monate) vor, wobei 81 % der Patienten nach sechs Monaten noch lebten. Es zeigte sich, dass Patienten ab einem MELD-Score von  $\geq 18$  ein auffällig erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen. Ähnliche Ergebnisse wies die Studie von Ferrat et al. (2004) auf, in der die 6-monatige Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem MELD-Score  $< 18$  bei 69 % lag bzw. bei 51 %, wenn der MELD-Score  $\geq 18$  war. Zusätzlich beschrieben Montgomery et al. (2005) und Ferrat et al. (2004), dass Patienten ab einem MELD-Score-Wert von  $> 24$  bzw.  $> 25$  sich keiner elektiven TIPS-Anlage unterziehen sollten. Aufgrund geringerer Patientenzahlen brachte eine weitere Unterteilung des Kollektivs anhand des MELD-Scores in unserer Arbeit keine aussagekräftigeren Ergebnisse. Somit war eine genauere Prognose des Überlebens für jeden Patienten nach Shuntanlage nicht möglich. In der Literatur wird der MELD-Score als Prognosemodell sehr unterschiedlich diskutiert. Ginès et al. (2004) beschrieben, dass der MELD-Score für Aszitespatienten noch nicht genügend validiert ist, und Thuluvath et al. (2003) stellten den MELD-Score sogar als ungeeignet für Aszitespatienten dar. Demgegenüber bezeichneten Kamath et al. (2001) das Modell als eine verlässliche Möglichkeit zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos mit kurzfristiger Vorhersagekraft. Dies wurde von anderen Autoren bestätigt (Ferrat et al. 2004, Salerno et al. 2002). Eine Ursache für die eingeschränkte Aussagekraft des MELD-Scores liegt in der vorrangigen Beurteilung der Leberzellfunktion durch den Score. Der Aszites ist jedoch im Wesentlichen eine Folge der unterschiedlichen Fibrose, die nicht direkt von der Leberfunktion abhängt. Aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeit und der vorhandenen Literatur sollte der MELD-Score als Ergänzung zur Child-Pugh-Klassifikation bzw. zur Dringlichkeitsbeurteilung bei der Organzuweisung für Lebertransplantationen benutzt werden (Angermayr et al. 2003a, Durand et al. 2008, Garcia Tsao 2006).

Die Untersuchung der Bedeutung verschiedener Parameter für das Überleben der Patienten zeigte, dass eine präinterventionell bestehende Hyponatriämie ( $< 125$  mmol/l) einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben nach Shuntanlage hatte. Ein Bilirubinwert von  $\leq 3,0$  mg/dl, ein Kreatininwert von  $\leq 1,5$  mg/dl, ein Patientenalter von  $\leq 60$  Jahre, ein MELD-Score von  $< 18$  sowie die Child-Pugh-Klasse B wirkten sich positiv auf das Überleben

der Patienten nach TIPS-Implantation aus. Zusätzlich konnte verdeutlicht werden, dass die sorgfältige Auswahl von Patienten für eine TIPS-Anlage unter Berücksichtigung der wichtigsten Einflussgrößen auf die Überlebenszeit der Patienten unerlässlich ist (Colombato 2007).

#### **4.7 Revisionen**

Die Stentdysfunktion ist eine der häufigsten Komplikationen im Therapieverlauf nach TIPS-Implantation (Barrio et al. 2005, Boyer et al. 2005). Bei 42 % aller Patienten waren eine oder mehrere Reinterventionen im Laufe unserer Studie notwendig. Eine Stenose oder eine Okklusion waren die Indikation bei 73,6 % der Revisionen, so dass, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, der Anteil bei 31 % lag. Unsere Daten werden von den Literaturangaben bestätigt, nach denen die TIPS-Anlage mit einer hohen Reinterventionsrate einhergeht, deren Ursache mehrheitlich eine Stenose des Stents oder dessen Ausflusstraktes ist (Bilbao et al. 2002). Andere Studien hatten Stenoseraten der implantierten Stents zwischen 22 % und 60 % (Crenshaw et al. 1996, Nazarian et al. 1997, Ochs et al. 1995). In der vorliegenden Arbeit besteht eine vergleichbar positiv niedrige Stenoserate aufgrund einer guten TIPS-Funktion. Daher sind aus unserer Sicht und in Auswertung der Literatur (Barrio et al. 2005, Charon et al. 2004, Hausegger et al. 2004, Laberge et al. 1993, Saxon et al. 1996) folgende Faktoren entscheidend für eine gute Stentfunktion:

1. die Implantationstechnik und damit die richtige Platzierung des Stents sowie
2. die Eigenschaften des verwendeten Stents.

In den oben erwähnten Studien wurden ausschließlich konventionelle Bare-Stents verwendet. Hingegen kamen in unserer Arbeit Bare-Stents und PTFE-beschichtete Stents zum Einsatz. Da die Rate der Stentdysfunktion bei beschichteten Stents niedriger ist und deren primäre Offenheitsrate folglich höher als bei Bare-Stents ist, kann dies eine weitere Erklärung für die relativ geringe Stenoserate in unserer Studie sein (Barrio et al. 2005, Charon et al. 2004, Hausegger et al. 2004). Allerdings lag die Anzahl von PTFE-beschichteten Stents in unserer Arbeit nur bei sieben. Aufgrund des geringen Patientenanteils mit einem beschichteten Stent gestaltet sich der Vergleich der Stenoseraten von Patienten mit einem Bare-Stent statistisch gesehen schwierig. Auffallend war, dass 2 von 7 Patienten (29%) mit einem beschichteten Stent sich einer Revision unterziehen mussten und der prozentuale Anteil nur gering unter der Rate von Patienten mit einem Bare-Stent lag. Hierbei erfolgte bei 19 von 57 Patienten (33,3 %) eine Revision.

Vergleicht man die primären Shunt-Offenheitsraten, so fiel die höhere Offenheitsrate der PTFE-beschichteten Stents nach sechs und zwölf Monaten (jeweils 80 %) verglichen der der Bare-Stents (63 % bzw. 53 %) auf. Somit ist die Wahrscheinlichkeit einer Shunt Dysfunktion bei Bare-Stents nach einem Jahr um 21 % höher als bei beschichteten Stents. In den klinischen Studien zur Behandlung von therapierefraktärem Aszites sowie in Vergleichsstudien von beschichteten und unbeschichteten Stents lag die Offenheitsrate der Bare-Stents nach zwölf Monaten zwischen 18 % und 78 % und im Mittel bei 50 %, welches unseren Resultaten entspricht (Angeloni et al. 2004, Barrio et al. 2005, Crenshaw et al. 1996, Nazarian et al. 1997, Ochs et al. 1995). Der Vergleich der Shuntfunktion von PTFE-beschichteten Stents nach zwölf Monaten zeigte ebenfalls übereinstimmende Ergebnisse mit großen Studien. Diese Arbeiten wiesen eine primäre Offenheitsrate zwischen 80 % und 84 % auf (Charon et al. 2004, Hausegger et al. 2004, Rossi et al. 2004). Trotz der geringen Patientenzahl, und damit einer geringen statistischen Aussagekraft unserer Studie, konnte eine Tendenz zu Gunsten einer besseren Shuntfunktion und somit einer geringeren Stentdysfunktionsrate von PTFE-beschichteten Stents gegenüber Bare-Stents beobachtet werden.

Die hohe Wahrscheinlichkeit einer Stentdysfunktion, wie zum Beispiel bei Bare-Stents, führt zur Notwendigkeit von häufigen Revisionen und verringert den Therapieerfolg. Die Indikation zur Reintervention besteht meistens in dem Wiederauftreten der klinischen Symptomatik der portalen Hypertension, wie zum Beispiel Aszites. Da dieser unter anderem ein wichtiger Prognoseparameter für die Überlebenschance des Patienten ist, kann so eine Verbindung zwischen Stentfunktion und Überlebenschance hergestellt werden. Desweiteren wurde in unserer Studie eine verringerte Überlebenschance bei Patienten mit Therapieversagen festgestellt. Somit kann durch die Verhinderung einer Shunt Dysfunktion möglicherweise eine höhere Überlebenschance erreicht werden. Beobachtet wurde dies in der Vergleichsstudie von Angermayr et al. (2003b), in der Patienten mit einem beschichteten Stent eine höhere Überlebenschance besaßen als Patienten mit einem Bare-Stent. Hausegger et al. (2004) bestätigten die auffallend geringere Mortalitätsrate bei Patienten mit beschichteten Stents und begründeten dies ebenfalls mit der signifikant höheren Offenheitsrate. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die verbesserte TIPS-Funktion durch die Verwendung von beschichteten Stents über einen längeren Zeitraum von zwei Jahren nachweisbar ist. Dabei lag ein verringertes Risiko für eine hepatische Enzephalopathie vor (Bureau et al. 2007). Ein weiterer Nutzen durch die Anlage eines PTFE-beschichteten Stents besteht für Patienten, bei denen präinterventionell ein hepatofugaler Blutfluss in den

Portalvenenästen festgestellt wurde. Erfahrungen am Universitätsklinikum Rostock zeigen, dass die portaladaptierte Implantation eines beschichteten Stents den pathologischen Blutrückfluss minimiert, so dass ein späteres Leberversagen durch Minderperfusion verhindert werden kann.

Bei höheren Materialkosten kann die Verwendung von beschichteten Stents die Nachteile der bisherigen TIPS-Therapie reduzieren. Demzufolge könnte zukünftig die TIPS-Anlage bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites eine noch größere Rolle spielen als andere Therapieoptionen, wie zum Beispiel großvolumige Parazentesen. Um dies zu beweisen sind weitere Studien mit neuen Stentmaterialien notwendig.

#### **4.8 Grundlagen für zukünftige Studien**

Mit Hilfe der gewonnenen Daten und der Betrachtung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites als Hochrisikopopulation sollte bei zukünftigen prospektiven Studien eine Patientenauswahl unter Berücksichtigung der präinterventionellen Risikofaktoren (Serumbilirubin  $> 3,0$  mg/dl, Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl, Serumnatrium  $< 125$  mmol/l, Alter  $> 60$  Jahre) erfolgen.

Die optimale Kontrolle von Patienten mit therapierefraktärem Aszites nach TIPS-Implantation in Rahmen einer Studie bedarf einer umfangreichen Analyse der Einflussgrößen auf den Therapieverlauf dieser Patienten. Da das Spektrum von messbaren Parametern sehr differenziert ist, sollte vor Studienbeginn eine genaue Aufgliederung derjenigen Einflussgrößen erfolgen, die zur standardisierten Überwachung von Patienten im stationären oder ambulanten Bereich gehören. Somit kann abgewogen werden, welche zusätzlichen Parameter die komplexen Ursachen und Zusammenhänge unterschiedlicher Therapieergebnisse von Aszitespatienten effizient erklären. Wie die vorliegende retrospektive Studie zeigte, spielte der große geographische Einzugsbereich eine wesentliche Rolle bei der Auswertung der Daten. Demnach wurde eine Vielzahl von Kontrolluntersuchungen außerhalb des Universitätsklinikums Rostock im ambulanten Bereich durchgeführt. Auch zukünftig wird es schwierig sein, eine einheitliche Beobachtung von Patienten im Rahmen einer Studie in einer Universitätsklinik zu realisieren. Daher ist es umso wichtiger, die jeweiligen Kontrolluntersuchungen von den ambulant weiterbetreuenden Ärzten mit der Klinik zu koordinieren.

Ziel sollte es sein, die Erfassung aller Parameter aus gastroenterologischer und radiologischer Sicht so umfangreich wie möglich zu gestalten, ohne Ökonomie und Logistik unbeachtet zu lassen. Dies bedeutet vor allem eine zeitlich vertretbare Untersuchungsdauer der Patienten,

zum Beispiel einen halben Tag, und die Erfassung von Einflussgrößen auf die Therapie, deren Bestimmung zeitlich als auch finanziell effizient ist.

In den Tabellen 22 und 23 sind die wichtigsten Einflussgrößen aufgeführt, welche die Kontrolle des Therapieverlaufs und deren pathophysiologischen Zusammenhänge ermöglichen.

**Tab. 22.** Parameter für die Verlaufskontrolle im ambulanten Bereich

<b>Serum</b>	<b>Urin</b>	<b>Vitalparameter</b>
Natrium	24-Stunden-Urinvolumen	Aszites
Kalium	24-Stunden-Natriumausscheidung	Hepatische Enzephalopathie
Bilirubin	Kreatinin-Clearance	Blutdruck
Kreatinin		Puls
Albumin		Gewicht
Quick		Bauchumfang
INR		Einfuhr/Ausfuhr

Für die Nachbeobachtung der Patienten in einem Schwerpunktzentrum, wie beispielsweise eine Universitätsklinik, können zusätzliche Parameter ergänzend erfasst werden.

**Tab. 23.** Parameter für die Verlaufskontrolle in einem Schwerpunktzentrum

<b>Serum</b>	<b>Urin</b>	<b>Vitalparameter</b>
Natrium	24-Stunden-Urinvolumen	Aszites
Kalium	24-Stunden-Natriumausscheidung	Hepatische Enzephalopathie
Bilirubin	Kreatinin-Clearance	Blutdruck
Kreatinin	Osmolalität	Puls
Albumin		Gewicht
Quick		Bauchumfang
INR		Einfuhr/Ausfuhr
Renin		
Aldosteron		
ANP		
Osmolalität		

Die Kontrolle der Serumelektrolyte wie Natrium und Kalium ermöglicht die Früherkennung von diuretikainduzierten Komplikationen. Dabei ist vor allem auf eine Hypo- oder Hyperkaliämie bzw. auf eine Hyponatriämie zu achten. Letztere tritt auch im Rahmen der eingeschränkten Nierenfunktion von Aszitespatienten auf und gilt als hoch signifikanter

Einflussfaktor auf die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten nach TIPS-Anlage (vgl. Kapitel 4.6).

Die Serumwerte von Bilirubin, Kreatinin, Albumin sowie die Gerinnungswerte Quick und INR sind Bestandteile von bewährten Prognosemodellen wie der Child-Pugh-Klassifikation und dem MELD-Score (Kamath et al. 2001, Pugh et al. 1973).

Der Serumbilirubinwert und der Serumkreatininwert gelten als die zwei am höchsten anerkannten unabhängigen Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Anlage (Garcia Tsao 2006). Dies wird von zahlreichen Autoren belegt und in dieser Arbeit im Kapitel 4.6 diskutiert. Deren einfache Bestimmung und Aussagekraft machen diese beiden Laborparameter zu zentralen Werten bei der therapeutischen Verlaufskontrolle von Patienten mit therapierefraktärem Aszites.

Das Serumalbumin als Syntheseprodukt der Leber kann ebenfalls zur Verlaufsbeobachtung von Patienten nach TIPS-Anlage benutzt werden. Auch wenn der Albuminwert nicht mit der Leberfunktion korreliert, kann bei diagnostizierter Hypalbuminämie die Ursache in einer verringerten hepatischen Syntheseleistung liegen (Thomas et al. 1998). Weitere Gründe können eine Umverteilung von Proteinen in den Bauchraum oder eine Malnutrition des Patienten sein. Als Mortalitätsprädiktor wurde das Albumin mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Malinchoc et al. (2000) fanden heraus, dass Albumin kein signifikanter Prädiktor in der multivariaten Analyse ist, was die fehlende Berücksichtigung im Mayo-Modell zur Folge hatte. Ter Borg et al. (2004) bestimmten in ihrer multivariaten Analyse das Serumalbumin als einen signifikanten Mortalitätsvorhersagefaktor. Somit steht die genaue Validität dieses Laborparameters für die Vorhersage der Mortalität noch aus bzw. nimmt eine untergeordnete Rolle ein.

Die Gerinnungsparameter Quick und INR wurden bisher nicht einzeln als mortalitätsrelevante Faktoren verifiziert. Jedoch sind sie als Einflussgrößen in den Vorhersagemodellen Child-Pugh-Score und MELD-Score fest verankert, so dass deren Erhebung sowohl präinterventionell als auch für die Verlaufskontrolle unentbehrlich ist.

Die beiden Prognosemodelle Child-Pugh-Klassifikation und MELD-Score wurden bezüglich ihres praktischen Nutzens in der Verlaufsbeobachtung von Aszitespatienten bereits im Kapitel 4.6 analysiert. Da in der Prognosekraft der Mortalität eine Gleichwertigkeit des Child-Pugh-Scores gegenüber dem MELD-Score sowohl für einen Monat, drei Monate und ein Jahr nach TIPS-Implantation besteht, sollte aufgrund der klinisch verbreiteten Anwendung der Child-Pugh-Score sowohl für die Verlaufsbeobachtung als auch für die Beurteilung des Mortalitätsrisikos bevorzugt werden (Angermayr et al. 2003a). Der MELD-Score sollte vor

allem zur Ergänzung bei der genaueren Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten Monaten nach TIPS-Anlage bzw. zur Einschätzung der Lebertransplantationspflichtigkeit von Patienten mit therapierefraktärem Aszites genutzt werden (Durand et al. 2008, Garcia-Tsao 2006).

Die TIPS-Implantation führt zur Senkung der präinterventionell pathologisch gesteigerten Parameter des RAAS-Systems, Plasmarenin und Plasmaaldosteron. Gemeinsam mit der Veränderung von Hormonen, wie zum Beispiel der Supprimierung von ANP, kommt es postinterventionell zur Verbesserung der Nierenfunktion und zum Anstieg der Natriumausscheidung im Urin (Somberg et al. 1995, Wong et al. 1997, Wong 2005). Die zeitlichen Veränderungen der Parameter Plasmarenin, Plasmaaldosteron sowie ANP nach TIPS-Anlage geben sehr detailliert Aufschluss über die Ursachen der verbesserten Natriumausscheidung. Die Bestimmung der Parameter ist jedoch sehr aufwendig. Daher sollte deren Berücksichtigung in einer zukünftigen Studie unter ökonomischen und logistischen Aspekten kritisch betrachtet werden.

Um die veränderte Nierenfunktion nach TIPS-Anlage auszuwerten, sollte die Urinausscheidung über 24 Stunden erfasst werden. Die postinterventionelle Veränderung des 24-Stunden-Urinvolumens und der 24-Stunden-Natriumausscheidung im Urin lässt sich auf einfache Art und Weise ermitteln (Somberg et al. 1995, Wong et al. 1997). Die 24-Stunden-Natriumausscheidung als wichtigstes Merkmal der verbesserten Nierenfunktion nach TIPS-Implantation kann indirekt die Veränderungen der Parameter des RAAS-Systems belegen und deren aufwendige Bestimmung ersetzen.

Zusätzlich können Veränderungen der Nierenfunktion nach TIPS-Implantation durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance, der Osmolalität im Serum und im Urin belegt werden. Die Kreatinin-Clearance sollte bei Verdacht oder beim Vorliegen eines HRS bestimmt werden. Als Zusatzkriterium bei der Sicherung der Diagnose eines HRS kann die Osmolalität im Serum und im Urin hinzugezogen werden (Arroyo et al. 1996). Zur einfacheren und schnelleren Ermittlung der Tendenz der Aszitestherapie sollte die regelmäßige Erfassung des Körpergewichtes und die Messung des Bauchumfanges genutzt werden. Da nahrungsbedingte und somit auch tageszeitliche Schwankungen die Ergebnisse beeinflussen, kann ergänzend die Ein- und Ausfuhr des Patienten kontrolliert werden. Dies ist vor allem bei stationären Aufenthalten der Patienten angebracht. Die Maßnahme ermöglicht eine bessere Beobachtung der renalen Effekte der TIPS-Anlage sowie eine Verringerung der Gefahr einer verstärkten Verdünnungshyponatriämie des Patienten.

Nach TIPS-Anlage entsteht bei bis zu einem Drittel der Patienten eine hepatische Enzephalopathie bzw. es kommt zur Verschlechterung einer bereits präinterventionell bestehenden Symptomatik (Russo et al. 2003). Dies weist auf eine wesentliche Komplikation der TIPS-Anlage hin und verdeutlicht die große Bedeutung der prä- und postinterventionellen Bestimmung des Schweregrades der hepatischen Enzephalopathie. Somit kann einerseits eine Verlaufskontrolle des Patienten mittels des Child-Pugh-Scores erfolgen und andererseits die Indikation zur möglichen Revision des Stentshunts gestellt werden.

Die Bestimmung der Druckwerte (ZVD und Pfortaderdruck) vor und nach Shuntanlage ist Bestandteil der TIPS-Implantation und ermöglicht die Bestimmung des HVPG. Als Ziel wird bei Patienten mit Aszites ein HVPG-Wert von  $< 12$  mmHg angestrebt (Boyer et al. 2005, Garcia-Tsao 2006). Eine genaue Festlegung ist jedoch aufgrund des Zusammenwirkens der Nierenfunktions- und Leberfunktionsverschlechterung bei der Entstehung des Aszites schwierig (Rössle et al. 1995). Weiterhin beeinflussen Parameter wie der Grad der hepatischen Enzephalopathie die Festlegung des Shuntdurchmessers und somit auch die Definition eines optimalen Druckgradienten (Boyer et al. 2005). Daher ist die Bestimmung des HVPG vor allem Studienzwecken vorbehalten und weniger eine praktische Hilfe in der Therapie von Patienten mit therapierefraktärem Aszites.

Zusammenfassend ist die Notwendigkeit künftiger Studien mit anliegendem Monitoring und unterschiedlichen Stentmaterialien gegeben. Die genannten Faktoren sollten dabei berücksichtigt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites bei Leberzirrhose durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist eine etablierte Therapieoption, wie in mehreren Studien gezeigt werden konnte. Kürzlich wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil bei Patienten durch eine TIPS-Implantation gegenüber der Parazentesetherapie beschrieben. Weiterhin kann bei Aszitespatienten mit einem hepatorenenalen Syndrom (Typ 1 oder Typ 2) durch eine frühzeitige Stentanlage die Nierenfunktion verbessert werden und so eine irreversible Schädigung bzw. ein Nierenversagen verhindert werden.

Im Zuge der Evaluierung der TIPS-Therapie wurden am Universitätsklinikum Rostock die Daten von 122 Patienten retrospektiv analysiert. In der Zeit vom Juni 1999 bis zum Juni 2004 erhielten 58 % der Patienten wegen therapierefraktärem Aszites, 35 % wegen Varizenblutungen, 3 % wegen eines Budd-Chiari-Syndroms und jeweils 2 % wegen einer Pfortaderthrombose bzw. wegen der Kombination aus Varizenblutung und Aszites einen TIPS. Schwerpunkt der vorliegenden Studie war die retrospektive Verlaufsbeobachtung von insgesamt 69 Patienten mit einem therapierefraktären Aszites als TIPS-Indikation. Bei 84,2 % dieser Patienten lag ein langjähriger Alkoholabusus als Ursache der Leberzirrhose vor.

Die Shuntanlage erfolgte im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock, wobei sowohl Bare-Stents als auch PTFE-beschichtete Stents implantiert wurden. Letztere sind vor allem indiziert, wenn präinterventionell ein hepatofugaler Blutfluss in den Portalvenenästen besteht. Mittels einer portaladaptierten Stentimplantation wird der pathologische Blutrückfluss minimiert, so dass ein späteres Leberversagen durch Minderperfusion verhindert werden kann.

Im Rahmen der Nachbeobachtung konnten sowohl die Krankenakten des Universitätsklinikums als auch zusätzliche Daten von ambulant tätigen Ärzten herangezogen werden. Die mittlere Beobachtungsdauer der Patienten lag bei  $14,9 \pm 17,4$  Monaten. Als Therapieerfolg wurde eine sonographisch nachweisbare Verringerung der Aszitesmenge gewertet. Die Messung des Pfortaderdruckes erfolgte bei 63 Patienten vor und nach der Stentimplantation. Dabei lag der mittlere Portaldruck vor TIPS-Anlage bei  $36,3 \pm 6,0$  mmHg und sank postinterventionell auf einen signifikant niedrigeren Druck ( $p < 0,01$ ) von  $21,4 \pm 5,3$  mmHg.

Hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten konnte mittels der Kaplan-Meier-Methode eine 6-Monats- und eine 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 69 % bzw. 60 % ermittelt werden. In den ersten sechs Monaten nach TIPS-Implantation war die Mortalität am höchsten.

Von den insgesamt 31 nachweislich im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten starben bereits 15 Patienten im ersten Halbjahr nach Shuntanlage.

Anhand der sonographischen Kontrollen des Asziteschweregrades konnte bei einem Teil der Patienten der Therapieverlauf beurteilt werden. Einen Monat nach Shuntanlage wiesen 18 von 35 Patienten (51,4 %) durch Verringerung des Aszites einen Therapieerfolg auf. Acht Patienten waren zu diesem Termin nachweislich verstorben. Das Untersuchungsergebnis einen Monat nach TIPS-Anlage erwies sich als wichtiger Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Zeigte sich vier Wochen nach Shuntanlage bei den Patienten ein Therapieerfolg, so hatten diese eine signifikant höhere Überlebenszeit ( $p < 0,05$ ) als die Patienten mit Therapieversagen.

Ein Jahr nach TIPS-Anlage konnte bei 20 von 25 nachbeobachteten Patienten (80 %) ein Therapieerfolg verzeichnet werden. Zu diesem Zeitpunkt waren nachweislich 19 Patienten verstorben. Nach zwei Jahren konnten 13 von 15 Patienten einen Therapieerfolg aufweisen, 26 waren verstorben. Die Verringerung des Aszites nach Shuntanlage ist ein Vorgang, der sich zum Teil erst über einen längeren Zeitraum entwickelt. Einen Monat nach TIPS-Implantation konnte von 18 Patienten mit einem Therapieerfolg nur bei vier Patienten kein Aszites mehr festgestellt werden. Der Anteil stieg im Verlauf des ersten postinterventionellen Jahres kontinuierlich an. Sechs Monate nach Shuntanlage wiesen 10 von 18 Patienten keinen Aszites mehr auf. Ein Jahr nach Stenteinlage waren von insgesamt 20 Patienten mit einem Therapieerfolg 14 Patienten aszitesfrei. Zeigte sich bei Patienten durch den Rückgang des Aszites ein Therapieerfolg auf, so hatten sie eine signifikant höhere Überlebenszeit ( $p < 0,01$ ) als Patienten mit Therapieversagen

Weiterhin erfolgte die Analyse des Einflusses verschiedener präinterventionell untersuchter Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Erhoben wurden die Serumwerte von Natrium, Bilirubin und Kreatinin sowie der Einfluss des Alters, der Child-Pugh-Klasse und des MELD-Scores. In unserer Studie wiesen Patienten mit einem Natriumwert von  $< 125$  mmol/l eine signifikant niedrigere Überlebenszeit ( $p < 0,01$ ) als jene mit einem Serumspiegel von  $\geq 125$  mmol/l auf. Patienten mit einem Bilirubinwert von  $> 3,0$  mg/dl ( $\triangleq 51,3$   $\mu\text{mol/l}$ ) hatten deutlich niedrigere Überlebenszeiten (11,4 Monate) verglichen mit jenen mit einem Serumwert von  $\leq 3,0$  mg/dl (30,0 Monate), wobei jedoch kein signifikanter Unterschied vorlag. Eine ähnlich geringe Überlebenszeit (15,3 Monate) wiesen Patienten mit einem Kreatininwert von  $> 1,5$  mg/dl ( $\triangleq 132,8$   $\mu\text{mol/l}$ ) verglichen mit Patienten mit einem Serumwert von  $\leq 1,5$  mg/dl (30,0 Monate) auf. Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Lag das Patientenalter bei TIPS-Implantation  $> 60$  Jahre, zeigte sich eine markant niedrigere Überlebenszeit (30,2 Monate) im Gegensatz zu Patienten  $\leq 60$  Jahre (14,4 Monate),

wenngleich sich auch hier keine Signifikanz ergab. Die Analyse der Überlebenszeit mittels der Child-Pugh-Klassifikation zeigte, dass Patienten mit einer Child-C-Zirrhose bei TIPS-Anlage eine geringere Überlebenszeit besitzen (11,9 Monate) als Patienten mit einer Child-B-Zirrhose (30,9 Monate). Obwohl keine Signifikanz vorlag, bestätigt unsere Arbeit die Aussagen derjenigen Autoren, welche den Nutzen der Child-Pugh-Klassifikation in einer individuellen Risikobeurteilung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites sehen. Bei der Untersuchung des MELD-Scores zeigte sich zwar eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem MELD-Score von  $< 18$  (3,8 Monate), jedoch lag kein signifikanter Unterschied zu jenen mit einem MELD-Score von  $\geq 18$  vor (30,2 Monate). Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Asziteschweregrad und Leberfunktion sowie Asziteschweregrad und Nierenfunktion anhand der Serumwerte von Bilirubin und Kreatinin zeigte keine Korrelation.

Bei 29 von 69 Patienten (42 %) wurden eine oder mehrere Revisionen durchgeführt. Somit lag die Gesamtzahl bei 38 Revisionen. Die Indikation zum Eingriff war in 73,6 % eine Stenose oder Okklusion. War eine erneute Intervention indiziert, so lag der Zeitraum zwischen Shuntanlage und Revision im Median bei 40 Tagen. Im Verlauf des ersten Halbjahres nach Shuntanlage hatten insgesamt 23 Patienten 24 Revisionen und im zweiten Halbjahr nach Stenteinlage nur fünf Patienten sieben Reinterventionen.

PTFE-beschichtete Stents hatten in unserer Studie eine größere primäre Shunt-Offenheitsrate (primary shunt patency) nach sechs und zwölf Monaten (jeweils 80 %) als Bare-Stents (63 % und 53 %). Das Signifikanzniveau wurde dabei nicht erreicht. Die primäre Offenheitsrate ist definiert als ununterbrochene Offenheit des Shunts ohne erneute Intervention und endet mit der ersten Revision. Da der Anteil von Patienten mit einem beschichteten Stent ( $n = 7$ ) sehr gering war, sollte dessen Auswirkung auf den Therapieverlauf mit größeren Patientenzahlen analysiert werden.

Mit Hilfe der gewonnenen Daten und der Betrachtung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites als Hochrisikopopulation sollte bei zukünftigen prospektiven Studien eine Patientenauswahl unter Berücksichtigung der präinterventionellen Risikofaktoren (Serumbilirubin  $> 3,0$  mg/dl, Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl, Serumnatrium  $< 125$  mmol/l, Alter  $> 60$  Jahre) erfolgen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen und eine effiziente Nachbeobachtung der Patienten zu ermöglichen, erscheint eine noch engere Zusammenarbeit mit ambulant tätigen Ärzten zwingend erforderlich.

Die Ergebnisse unserer Arbeit belegen, dass eine TIPS-Implantation bei der Behandlung des therapierefraktären Aszites erfolgreich sein kann.

## 6 Thesen

1. Die Behandlung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites bei Leberzirrhose durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist eine etablierte Therapieoption. Ziel unserer Untersuchung war es, retrospektiv den Erfolg der TIPS-Anlage bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites bedingt durch Leberzirrhose zu analysieren.
2. Im Zuge der Evaluierung der TIPS-Therapie wurden am Universitätsklinikum Rostock die Daten von 122 Patienten retrospektiv erfasst. In der Zeit von Juni 1999 bis Juni 2004 erhielten 58 % der Patienten wegen therapierefraktärem Aszites, 35 % wegen Varizenblutungen, 3 % wegen eines Budd-Chiari-Syndroms und jeweils 2 % wegen einer Pfortaderthrombose bzw. wegen der Kombination aus Varizenblutung und Aszites einen TIPS.
3. 69 Patienten mit therapierefraktärem Aszites als TIPS-Indikation konnten in die Studie miteinbezogen werden. Ein Alkoholabusus war mit 84,2 % die häufigste Ursache der Leberzirrhose.
4. Die TIPS-Anlage erfolgte im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Rostock. Implantiert wurden sowohl unbeschichtete Stents (Bare-Stents) als auch PTFE (Polytetrafluorethylen)-beschichtete Stents.
5. Zur Nachbeobachtung der Patienten konnten die Krankenakten des Universitätsklinikums Rostock sowie zusätzlich die Daten von ambulant tätigen Ärzten herangezogen werden. Die mittlere Beobachtungsdauer der Patienten lag bei  $14,9 \pm 17,4$  Monaten.
6. In der Studie konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten sowie der Therapieerfolg der TIPS-Anlage mittels Sonographiekontrollen untersucht werden. Weiterhin wurden präinterventionelle Daten gesammelt, um deren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu analysieren. Ein Überblick über Ursachen, Anzahl und Zeitpunkte der Revisionen wurde erarbeitet und der Einfluss von Bare-Stents und PTFE-beschichteten Stents auf die Shuntfunktion überprüft.

7. Der Schweregrad der Leberzirrhose konnte präinterventionell bei 67 Patienten mittels der Child-Pugh-Klassifikation erfasst werden. 46 Patienten (66,7 %) gehörten der Child-Klasse B an sowie 21 Patienten (30,4 %) der Child-Klasse C. Bei zwei Patienten war eine nachträgliche Einordnung nicht möglich.
8. Bei Patienten vor TIPS-Anlage lag der mittlere Pfortaderdruck bei  $36,3 \pm 6,0$  mmHg und sank postinterventionell auf einen signifikant niedrigeren Portaldruck ( $p < 0,01$ ) von  $21,4 \pm 5,3$  mmHg.
9. Mittels der Kaplan-Meier-Methode konnte eine 6-Monats- und eine 12-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 69 % bzw. 60 % ermittelt werden.
10. Der Untersuchungszeitpunkt einen Monat nach Shuntanlage war ein wichtiger Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Lag vier Wochen nach der Intervention ein Therapieerfolg vor, so hatten Patienten eine signifikant höhere ( $p < 0,05$ ) Überlebenszeit als jene mit Therapieversagen zum gleichen Termin.
11. Ein Jahr nach TIPS-Anlage konnte bei 20 von 25 nachbeobachteten Patienten (80 %) ein Therapieerfolg verzeichnet werden. Zu diesem Zeitpunkt waren nachweislich 19 Patienten verstorben. Nach zwei Jahren konnten 13 von 15 Patienten einen Therapieerfolg aufweisen, 26 waren verstorben.
12. Die Verringerung des Aszites nach Shuntanlage ist ein Vorgang, der sich zum Teil erst über einen längeren Zeitraum entwickelt. Wiesen einen Monat nach TIPS-Implantation von 18 Patienten mit einem Therapieerfolg nur vier Patienten keinen Aszites auf, stieg deren Anteil nach sechs Monaten auf 10 von 18 Patienten. Ein Jahr nach Stenteinlage waren von 20 Patienten mit einem Therapieerfolg 14 Patienten aszitesfrei.
13. In den ersten sechs Monaten nach TIPS-Implantation war die Mortalität am höchsten. Von den insgesamt 31 nachweislich im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten starben bereits 15 Patienten im ersten Halbjahr nach Shuntanlage.

14. Die hohe Mortalität in den ersten Monaten nach TIPS-Anlage ist eher durch den allgemeinen Verlauf der Grunderkrankung zu erklären als durch die Stentimplantation. Beweis hierfür ist der größere Anteil von Child-C-Patienten in der Gruppe der Therapieversager. Therapieversager wiesen, im Vergleich zu Patienten mit einem Therapieerfolg, eine signifikant geringere ( $p < 0,01$ ) Überlebenszeit auf.
15. Ein erhöhter Bilirubinwert vor der TIPS-Implantation hatte einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Lag der Serumspiegel bei  $> 3,0$  mg/dl ( $\triangleq 51,3$   $\mu\text{mol/l}$ ) vor der Shuntanlage, hatten diese Patienten eine auffallend niedrigere mediane Überlebenszeit (11,4 Monate) als jene mit einem Bilirubinwert von  $\leq 3,0$  mg/dl (30,0 Monate).
16. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion vor TIPS-Anlage (Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl  $\triangleq 132,8$   $\mu\text{mol/l}$ ) wiesen eine geringere mediane Überlebenszeit (15,3 Monate) auf als Patienten mit einem Serumspiegel von  $\leq 1,5$  mg/dl (30,0 Monate). Daher sollte bei Patienten mit einer bereits bestehenden chronischen Niereninsuffizienz die Indikation zur Shuntanlage besonders kritisch gestellt werden.
17. Eine Hyponatriämie bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites sollte als relative Kontraindikation zur TIPS-Anlage betrachtet werden. Patienten mit einem Natriumspiegel von  $< 125$  mmol/l hatten eine signifikant niedrigere ( $p < 0,01$ ) mediane Überlebenszeit (1,8 Monate) als Patienten mit einem Natriumwert von  $\geq 125$  mmol/l (30,2 Monate).
18. Das Patientenalter bei Shuntanlage hatte Einfluss auf die Überlebenszeit. Es zeigte sich eine klinisch relevante, geringere mediane Überlebenszeit (14,4 Monate) bei Patienten von  $> 60$  Jahren bei TIPS-Implantation als bei jenen  $\leq 60$  Jahren (30,2 Monate). Eine Ursache dafür könnte in der fortgeschrittenen Grunderkrankung bei den über 60-Jährigen liegen. In dieser Gruppe ist der Anteil von Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child C größer als bei den Patienten  $\leq 60$  Jahren.

19. Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child C zeigten eine auffallend geringere mediane Überlebenszeit (11,9 Monate) nach TIPS-Implantation als Patienten der Child-Pugh-Klasse B (30,9 Monate). Patienten wiesen ab einem MELD-Score von  $\geq 18$  eine deutlich geringere Überlebenszeit (3,8 Monate) auf als Patienten mit einem Score von  $< 18$  (30,2 Monate).
20. Anhand der Veränderungen des Serumbilirubins und der Aszitesmenge im Therapieverlauf ließ sich kein Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Aszites Schweregrad finden, obwohl sich in einzelnen Fallbeispielen scheinbar eine Korrelation darstellte. Bei dem Basislaborparameter Bilirubin konnten keine signifikanten Veränderungen nach der TIPS-Implantation beobachtet werden.
21. Anhand der Veränderungen des Serumkreatinins und der Aszitesmenge im Therapieverlauf ließ sich kein Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Aszites Schweregrad herstellen, obwohl in einzelnen Fallbeispielen scheinbar eine Korrelation bestand. Kreatinin besitzt bezüglich der Veränderung der Nierenfunktion nach TIPS-Anlage eine eingeschränkte Aussagekraft. Als Parameter sind die 24-Stunden-Natriumausscheidung, das 24-Stunden-Urinvolumen und die Kreatinin-Clearance geeignet, die in diesem Zusammenhang untersucht werden sollten.
22. Die häufigste Ursache einer Shunt Dysfunktion und somit auch die häufigste Indikation zur Revision war in 73,6 % der Fälle eine Stenose bzw. eine Okklusion des Stents oder dessen Ausflusstraktes.
23. Die Mehrheit der Revisionen fand in den ersten sechs Monaten nach Shuntanlage statt. War eine Reintervention indiziert, so musste sie im Median 40 Tage nach der TIPS-Implantation durchgeführt werden.
24. PTFE-beschichtete Stents haben eine höhere primäre Offenheitsrate nach sechs und zwölf Monaten (jeweils 80 %) als Bare-Stents (63 % und 53 %). Daher kann mit PTFE-beschichteten Stents eine niedrigere Rate von Stent Dysfunktionen erreicht werden. Ein signifikanter Unterschied lag beim Vergleich der Shunt-Offenheitsraten jedoch nicht vor.

25. Bei Betrachtung von Patienten mit therapierefraktärem Aszites als Risikopopulation sollte bei zukünftigen prospektiven Studien eine Patientenauswahl unter Berücksichtigung der präinterventionellen Risikofaktoren (Serumbilirubin  $> 3,0$  mg/dl, Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl, Serumnatrium  $< 125$  mmol/l, Alter  $> 60$  Jahre) erfolgen.
  
26. In zukünftigen Studien ist eine noch engere Zusammenarbeit mit ambulant tätigen Ärzten für eine effiziente Nachbeobachtung der Patienten unerlässlich. Zentraler Punkt sollte dabei die Erfassung aussagekräftiger Einflussgrößen in einer zeitlich vertretbaren Untersuchungsdauer sein.

## Literaturverzeichnis

Agarwal DP, Goedde W. Medicobiological and genetic studies on alcoholism. Role of metabolic variation and ethnicity on drinking habits, alcohol abuse and alcohol-related mortality. *Clin Investig* 1992; 70: 465-477

Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43: 990-996

Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. London: Institute of Alcohol Studies, 2006

Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, Attili AF, Rossi P, Riggio O. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99: 280-285

Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003a; 52: 879-885

Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karnel F, Hackl F, Gangl A, Peck-Radosavljevic M for the Vienna TIPS Study Group. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: PTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology* 2003b; 38: 1043-1050

Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176

Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulation state of the cirrhotic: Preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994; 19:129-132

Bahr MJ, Manns MP. Leberzirrhose. *Der Internist* 1999; 40:1308-1322

Barrio J, Ripoll C, Banares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camúnez F, Simó G, Santos L. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005; 55:120-124

Bilbao JJ, Quiroga J, Herrero JJ, Benito A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current status and future possibilities. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 251-269

Bosch J, Navasa M, Gracia-Pagan JC. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989; 73: 931

Bosch J, Pizcueta P, Feu F. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 1-14

Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003; 124: 1700-1710

Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41: 386-399

Brensing K, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr H, Kramer H, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000; 47: 288-295.

Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Péron JM, Abraldes JG, Bouchard L, Bilbao JI, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; 126: 469-475

Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, Otal P, Abraldes JG, Peron JM, Rousseau H, Bosch J, Vinel JP. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liv Int*. 2007; 27: 742-747

Chalasanani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan A, Patel N, Boyer TD. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic shunting. *Gastroenterology* 2000; 118: 138-144

Charon JP, Alaeddin FH, Pimpalwar SA, Fay DM, Olliff SP, Jackson RW, Edwards RD, Robertson IR, Rose JD, Moss JG. Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1219-1230

Child CG, Turcott JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1: 1-85

Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 430-435

Colapinto RF, Stronell RD, Birch SJ, Langer B, Blendis LM, Greig PD, Gilas T. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig-ballon catheter. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 267-272

Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41: 344-351

Conn HO, Fessel J. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Medicine* 1971; 50: 161- 197

Crenshaw WB, Gordon FD, McEniff NJ, Perry LJ, Hartnell G, Anastopoulos H, Jenkins RL, Lewis D, Wheeler HG, Clouse ME. Severe ascites: efficacy of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treatment. *Radiology* 1996; 200: 185-192

D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129:1282-1293

Dancygier H, Nagell W. Leberzirrhose und Folgeerkrankungen. In: Dancygier H (Hrsg.) Klinische Hepatologie. Berlin, Heidelberg: Springer 2003; 554-608

Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. 2005. Daten und Fakten Alkohol. [http://www.optiserver.de/dhs/daten\\_zahlen\\_alkohol](http://www.optiserver.de/dhs/daten_zahlen_alkohol). (21.03.2007)

DiBona GF. Renal neural activity in hepatorenal Syndrome. *Kidney Int* 1984; 25: 841-853

Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT, Rumeau JL, Pascal JP, Vinel JP, Joffre F. Histopathologic analysis of tranjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997; 25: 1064-1069

Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 110-122

Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez W, Ginès P, Planas R, Lebrech D, Geuvel A, Elewaut A, Adler M, Arroyo V. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. a randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 26: 614-620

Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernatz VS, Young CR, Speeg KV, McMahan CA. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004; 231: 231-236

Forrest EH, Stanley AJ, Redhead DN, McGilchrist AJ, Hayes PC. Clinical response after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for refractory ascites in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 801-806

Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-748

Garcia-Tsao G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 380-389

Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991; 14: 231-236

Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, Laffi G. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1999; 30: 639-645

Gerbes AL, Gülberg V. Benefit of TIPS for patients with refractory or recidivant ascites: serum bilirubin may make the difference. *Hepatology* 2005; 41: 217

Gerok W, Rössle M, Schölmerich J. Leberzirrhose. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg.) *Hepatologie*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1995; 322-375

Ginès P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jiménez W. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128

Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo P, Jiménez W, Inglada J, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V, Rodes J. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236

Ginès P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851-864

Ginès P, Uriz J, Blas C, Garcia-Tsao G, Kamath PS, del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-1849

Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654

Häussinger D. Leberschäden durch Alkohol. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg). *Hepatology*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1995; 447-480

Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie: Klinik und Pathogenese. *Dtsch med. Wochenschr.* 2004; 129: 66-67

Hasin DS, Grant B, Hartford TC. Male and female differences in liver cirrhosis mortality in the United States 1961-1985. *J. Stud. Alcohol* 1990; 51: 123-129

Hausegger KA, Karnel F, Georgieva B, Tauss J, Portugaller H, Deutschmann H, Berghold A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation with the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 239-248

Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1995; 23 : 123-128

Kamath PS, Wiesener RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470

Kirchhoff T, Rosenthal H. Transjugulärer portosystemischer Shunt (TIPS). In: Hahn D (Hrsg.). *Handbuch diagnostische, Kardiovaskuläres System*. Berlin Heidelberg: Springer 2007; 461-470

Knoblauch M. Therapie des hepatischen Aszites, *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84: 561-563

LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv* 1993; 4: 779-86.

Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 632-639

Malinchoc M, Kamath KS, Gordon FD, Peine CJ, Rankin J, ter Borg P. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871

Manns MP, Rambusch E, Caselitz M. Leber und intrahepatische Gallenwege. In: Schettler G, Greten H (Hrsg). *Innere Medizin Verstehen - Lernen – Antworten*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 1998; 843-924

Martin M, Zajko AB, Orons PD, Dodd G, Wright H, Colangelo J, Tartar R. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, in the management of variceal bleeding: indications and clinical results. *Surgery* 1993; 114: 719- 726

Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Eng J Med* 1998; 339: 533-541

Montgomery A, Ferral H, Vasan R, Postoak DW. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 307-12

Moore KP, Wong F, Ginès P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266

Naritaka Y, Ogawa K, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Konno S, Katsube T, Hamaguchi K, Hosokawa T. Clinical experience of transjugular intrahepatic portosystemic shunts and its effects on systemic hemodynamics. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1470-1472

Nazarian GK, Bjarnason H, Dietz CA Jr, Bernadas CA, Foshager MC, Ferral H, Hunter DW. Midterm results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1997; 205:173-180

Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332:1192-1197

Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodés J. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-968

Planas R, Arroyo V. Spontaneous bacterial peritonitis. *Acta Gastroenterology Belg* 1995; 58: 297- 310

Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002; 162: 323-328

- Propst T, Propst A, Schauer G, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Spontane bakterielle Peritonitis bei chronischer Lebererkrankung mit Aszites. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118: 943-946
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.* 1973; 60: 646 -649
- Quintero E, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Bory F, Planas R, Viver J, Cabrera J, Rodés J. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotic with tense ascites. *Lancet* 1985; 1: 611- 612
- Quiroga J, Sangro B, Núñez M, Bilbao I, Longo J, García-Villarreal L, Zozaya JM, Betés M, Herrero JI, Prieto J. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995; 21: 986-994
- Rees CJ, Rose JD, Record C, Day CP, Bassendine MF, James OF, Hudson M. TIPS a limited role in refractory ascites. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 969-973
- Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 151-168
- Richter GM, Pamaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS). *Radiologe* 1989; 29: 406-411
- Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC, Roessle M. The tranjugular intrahepatic portosystemic stent-Shunt (TIPSS) results of a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13: 200-207
- Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, Attili AF, Merli M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2005; 42: 674-679
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navara M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32: 142-153
- Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, Christensen NJ. Sympathic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 1982; 2: 304-310
- Robert Koch-Institut, Meldepflichtige Infektionskrankheiten, Ergänzung zum epidemiologischen Bulletin Nr. 50, Hrsg. Robert Koch-Institut 26.12.2001, [http://www.rki.de/cln\\_049/nn\\_196322/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2001/2001\\_\\_node.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_049/nn_196322/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2001/2001__node.html?__nnn=true) (27.03.2008)
- Rösch J, Hanafee W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portocaval shunt: an experimental work. *Am J Surg* 1971; 121: 588-592

Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Perarnau JM, Berger E, Blum U, Gabelmann A, Hauenstein KH, Langer M, Gerok W. The tranjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding, *N Engl J Med* 1994; 330:165-171

Rössle M, Haag K, Gerok W. Portale Hypertension. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg). *Hepatology*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1995; 271-287

Rössle M, Siegerstetter V. Hepatic hydrothorax. Recommendations for a rational therapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998a; 123: 1485-1489

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

Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701-1707

Rossi P, Salvatori FM, Fanelli F, Bezzi M, Rossi M, Marcelli G, Pepino D, Riggio O, Passariello R. Polytetrafluoroethylene covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004; 231: 820-830

Runyon BA, Montano AA, Akriivadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-220

Runyon BA. Management of adult patients with ascites causes by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264- 272

Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity and mortality. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2521-2527

Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 514-519

Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, Merzaglia D, Nicolini A, Lubatti L, Riggio O. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*. 2002; 36: 494-500

Salerno F, Merli M., Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, Salvatori F. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635

Salerno F, Camma C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; 133: 825-834

Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 715-732

Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after tranjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46-55

Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP 3rd, Shiffman ML, DeMeo J, Cole PE, Tisnado J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997; 112: 889-98

Sanyal AJ, Contos MJ, Yager D, Zhu YN, Willey A, Graham MF. Development of pseudointima and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: characterization of cell phenotype and function. *Hepatology* 1998; 28: 22-32

Sanyal AJ, Genning C, Rajender RK, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T and the Nastra Group. The north american study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003; 124: 634-641

Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, Benz C, Richter G M, Stiehl A. A transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal bleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1623-1631

Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nishimine K, Keller FS. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in tranjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiology* 1996; 7: 487-497

Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 269-278

Sozialministerium Mecklenburg-Vorpommern. Gesundheitsbericht 2002/2003 Mecklenburg-Vorpommern. Hrsg. Sozialministerium Mecklenburg-Vorpommern Juli 2005, [http://www.sozial-mv.de/frame\\_public.htm](http://www.sozial-mv.de/frame_public.htm). (21.03.2007)

Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-409

Schölmerich J, Holstege A. Aetiology and pathophysiology of chronic disorders. *Drugs* 1990; 40: 3-22

Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157

Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, LaBerge JM, Felstein V, Bass NM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 1995; 21: 709-716

Stassen WN, McCullough AJ, Management of Ascites, *Semin Liver Dis* 1985 5: 291-307

Stanley AJ, Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Hayes PC. Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. *Gut* 1996; 39: 479-485

Ter Borg P, Hollemans M, van Buuren HR, Vleggaar FP, Groeneweg M, Hop W, Lamris JS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years. *Radiology* 2004; 231: 537-545

Thomas L. Albumin. In: Thomas L (Hrsg). *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt/Main: TH-Books 1998; 668-669

Thuluvath PJ, Bal JS, Mitchell S, Lund G, Venbrux A. TIPS for management of refractory ascites, response and survival are both unpredictable. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 542-550

Wasley A, Miller JT, Finelli L Centers for Disease and Prevention (CDC). Surveillance for acute virale hepatitis- United States 2005. *MMWR Surveill Summ*. 2007 Mar 16; 56: (No. SS-3)

Wettstein M, Kircheis G, Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie – Diagnostik. *Dtsch med Wochenschr* 2003; 128: 2654- 2658

Wiest R, Lock G, Schölmerich J, Portale Hypertension. *Der Internist* 2000; 40: 1077-1095

Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995a; 122: 816-822

Wong F, Blendis L, Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: tipping the sodium balance. *Hepatology* 1995b; 22: 358-364

Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997; 112: 899–907

Wong F, Blendis L. The pathophysiologic basis for the treatment of cirrhotic ascites. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 819-831

Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midotriline, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64

Wong F. Tips for using TIPS. AGA Postgraduate Course, 2005, Chicago

Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987; 28: 623-641

## Abkürzungsverzeichnis

- aPTT           Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- ADH           Antidiuretisches Hormon
- ANP           Atriales natriuretisches Peptid
- CT            Computertomographie
- EKG           Elektrokardiogramm
- F             French (=Charrière, Maßeinheit zur Kaliberbestimmung von Kathetern und Einführbestecken, 1 F = 1/3mm)
- HE            Hepatische Enzephalopathie
- HRS           Hepatorenales Syndrom
- HVPG         Hepatovenöser Druckgradient
- ICD           International Classification of Diseases
- INR           International Normalized Ratio
- KI            Konfidenzintervall
- KM            Kontrastmittel
- MELD         Model for End-Stage Liver Disease
- MRT           Magnetresonanztomographie
- PTFE         Polytetrafluorethylen
- RAAS         Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- RAO           Rechts anterior-oblique
- SBP           Spontan bakterielle Peritonitis
- TIPS         Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
- ZVD           Zentraler Venendruck
- ZVK           Zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.** Pathogenese des Aszites
- Abb. 2.** Diagnostische Kriterien des refraktären Aszites
- Abb. 3.** Revision eines TIPS-Verschlusses
- Abb. 4.** Diagnostische Kriterien des therapierefraktären Aszites am  
Universitätsklinikum Rostock
- Abb. 5.** Implantation eines TIPS mit peripherer Shuntlokalisation
- Abb. 6.** PTFE-beschichteter Stent und Bare-Stent
- Abb. 7.** Indikationen der TIPS-Implantation
- Abb. 8.** Anzahl der jährlichen TIPS-Implantationen
- Abb. 9.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den einmonatigen Therapieverlauf
- Abb. 10.** Postinterventioneller Therapieverlauf (Anzahl absolut)
- Abb. 11.** Postinterventioneller Therapieverlauf (Angaben in Prozent)
- Abb. 12.** Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit therapierefraktärem Aszites
- Abb. 13.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Therapieverlauf
- Abb. 14.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Serumnatrium  
präinterventionell
- Abb. 15.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Child-Pugh-  
Klassifikation

## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1.** Indikationen zur TIPS-Implantation
- Tab. 2.** Kontraindikationen für die TIPS-Implantation
- Tab. 3.** Komplikationen der TIPS-Implantation
- Tab. 4.** Häufig verwendete Stents
- Tab. 5.** Child-Pugh-Score
- Tab. 6.** Definitionen des Therapieverlaufs
- Tab. 7.** Altersstruktur des Patientenkollektivs
- Tab. 8.** Ätiologie der Leberzirrhose
- Tab. 9.** Implantierte Stents
- Tab. 10.** Prä- und postinterventionelle Druckwerte der Pfortader
- Tab. 11.** Aszitesquantität in den ersten 24 Monaten nach TIPS-Anlage
- Tab. 12.** Therapieverlauf in den ersten 24 Monaten nach TIPS-Anlage
- Tab. 13.** Präinterventionelle Daten der Fallbeispiele
- Tab. 14.** Zeitlicher Verlauf von Serumbilirubin und Aszitesquantität der Fallbeispiele
- Tab. 15.** Zeitlicher Verlauf von Serumkreatinin und Aszitesquantität der Fallbeispiele
- Tab. 16.** Vergleich des Serumbilirubins in Abhängigkeit vom Therapieverlauf
- Tab. 17.** Vergleich des Serumkreatinins in Abhängigkeit vom Therapieverlauf
- Tab. 18.** Anzahl der verstorbenen Patienten
- Tab. 19.** Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom MELD-Score
- Tab. 20.** Anzahl von Revisionen der Patienten
- Tab. 21.** Indikationen zur Revision
- Tab. 22.** Parameter für die Verlaufskontrolle im ambulanten Bereich
- Tab. 23.** Parameter für die Verlaufskontrolle in einem Schwerpunktzentrum

## Lebenslauf

**Name:** Ballauf, Kay-Gunter  
**Wohnort:** Budapester Str. 27, 18057 Rostock  
**Geburtstag:** 10.11.1980  
**Geburtsort:** Neubrandenburg  
**Familienstand:** ledig

### Schulbildung:

1987-1991 Polytechnische Oberschule 15, Neubrandenburg  
1991-1997 Friedrich-Engels-Gymnasium, Neubrandenburg  
1997-1998 Auslandsaufenthalt als Austauschschüler in den USA  
1998-2000 Friedrich-Engels-Gymnasium – Abitur

### Zivildienst:

2000-2001 Zivildienstleistender beim Behindertenverband Neubrandenburg

### Studium:

2001-2007 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock  
2003 Ärztliche Vorprüfung/Physikum  
2007 Ärztliche Prüfung  
Seit 2007 Promotionsstudiengang an der Universität Rostock

### Famulaturen:

02/2004-03/2004 Landeskrankenhaus Bludenz, Unfallchirurgische Ambulanz,  
Vorarlberg/Österreich  
08/2004-09/2004 Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,  
Abteilung für Gastroenterologie  
02/2005-03/2005 Universitätsklinik Innsbruck, Klinik für Allgemein- und  
Transplantationschirurgie, Österreich  
08/2005–09/2005 Praxis für Allgemein- und Sportmedizin Dr. med. Neundorf, Rostock  
02/2006–03/2006 Praxis für Chirurgie Dr. med. Rausche, Waren

**Praktisches Jahr:**

- 08/2006-12/2006 Hospital Gral San Martin, La Plata, Klinik für Chirurgie, Argentinien
- 12/2006-04/2007 Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie
- 04/2007-08/2007 Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie "Otto Körner"

Rostock, 18.07.2008

Kay-Gunter Ballauf

## **Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt zu haben. Selbige stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich habe keine anderen als die im Schriftenverzeichnis angeführten Quellen benutzt und sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, 18.07.2008

Kay-Gunter Ballauf

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. J. Emmrich danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die gute Betreuung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. J.-C. Kröger bedanke ich mich für das Interesse an der Arbeit, für die zahlreichen Gespräche und die hilfreiche Unterstützung.

Frau H. Krentz danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein Dankeschön gilt den Mitarbeitern des Archivs der Klinik für Innere Medizin für die stets schnelle Bereitstellung der Patientenakten.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Franziska und Carolin Toscher für das Korrekturlesen sowie meinen Freunden im und abseits des Studiums für die wertvollen Ratschläge.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern für den familiären Rückhalt und die Aufmunterung während des Studiums und der Fertigstellung meiner Dissertation.