

**Langzeitergebnisse hinsichtlich Komplikationen bei Patienten
mit Leberzirrhose und
transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Sophia Terstiege
aus Münster
2016

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch
2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Putensen

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.08.2015

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Gastroenterologie
Direktor: Prof. Dr. med. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung	6
1.1 Ätiologie der Leberzirrhose.....	6
1.2 Komplikationen der Leberzirrhose	8
1.3 Hepatische Enzephalopathie als Hauptkomplikation der Leberzirrhose	10
1.4 Portale Hypertension als Ursache der Komplikationen der Leberzirrhose.....	11
1.5 Komplikationen der Portalen Hypertension	14
1.5.1 Aszites.....	14
1.5.2 Spontane Bakterielle Peritonitis	15
1.5.3 Varizenbildung und Varizenblutung	16
1.5.4 Hepatorenales Syndrom.....	17
1.6 Therapie	20
1.6.1 Aszites.....	20
1.6.2 Spontane bakterielle Peritonitis	21
1.6.3 Varizenblutung	21
1.6.4 Hepatorenales Syndrom.....	23
1.6.5 Hepatische Enzephalopathie	24
1.6.6 Lebertransplantation.....	25
1.7 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)	26
1.7.1 Grundlagen	26
1.7.2 TIPS-Indikation.....	27
1.7.3 TIPS-Kontraindikation.....	27
1.7.4 TIPS-Outcome.....	28
2. Fragestellung.....	31
3. Methoden	32
3.1 Patienten.....	32
3.2 Procedere.....	32
3.3 Rezidive	33
3.4 Verlauf.....	33
3.5 Statistische Analysen	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Demographische Daten.....	35

4.2	Klinische und biochemische Merkmale der Patienten vor TIPS-Anlage	36
4.3	Vergleich vor und nach TIPS-Anlage	36
4.3.1	Hämodynamische Parameter vor und nach TIPS	36
4.3.2	Biochemische und klinische Parameter vor und nach TIPS	37
4.3.3	Aszites vor und nach TIPS	45
4.3.4	Analyse der Entwicklung von Aszites post TIPS in den Indikationsgruppen.....	46
4.3.5	HE vor und nach TIPS	48
4.3.6	Analyse der Entwicklung von HE post TIPS in den Indikationsgruppen	48
4.3.7	Kreatinin in Abhängigkeit vom Vorliegen einer HE vor TIPS-Anlage	51
4.4	Überleben.....	53
4.4.1	Überleben nach TIPS-Anlage für die verschiedenen Indikationen	53
4.4.2	Analyse der Prädiktoren für das postinterventionelle Überleben	54
4.4.3	Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit von der Leberfunktion	55
4.4.4	Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit von der Leberfunktion und dem Vorliegen von HE	58
4.4.5	Differenzierte Auswertung des Überlebens nach Indikationsstellung	64
5.	Diskussion.....	74
5.1	Überlebensprädiktoren bei Patienten mit verschiedenen Indikationen für eine TIPS-Anlage	74
5.2	HE als prognostischer Faktor für Überleben und Lebensqualität	79
5.3	TIPS im Vergleich mit der Standardtherapie	81
6.	Limitation.....	84
7.	Zusammenfassung	85
8.	Abbildungsverzeichnis	88
9.	Tabellenverzeichnis	91
10.	Literaturverzeichnis	93
11.	Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Acute-on-chronic-liver-failure
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIH	Autoimmunhepatitis
DSRS	Distaler Splenorenal Shunt
eNOS	endotheleigene Stickstoffmonoxid-Synthetase
FHVP	Free hepatic venous pressure/ freier Lebervenenendruck
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatocellular Carcinoma/ Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HPVG	Hepato-venous Pressure Gradient/ Hepato-venöser Druckgradient
HRS	Hepato-Renales Syndrom
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthetase
INR	International Normalized Ratio/ International genormtes Verhältnis
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MELD	Model of Endstage Liver Disease/ Model für Lebererkrankungen im Endstadium
MHE	Minimale Hepatische Enzephalopathie
NO	Stickstoffmonoxid
NSBB	Nicht-Selektive-Beta-Blocker
PBC	Primä biliäre Zirrhose
PPH	Portopulmonale Hypertension
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PVV	Portal-venöse-Flussgeschwindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNOS	Reaktive nitrogen oxide species
ROS	Reaktive oxygen species
SBP	Spontane Bakterielle Peritonitis
SHE	Subklinische HE
SNS	Sympathisches Nervensystem
SPSSs	Spontane Portosystemische Shunts
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
WHVP	Wedged hepatic venous pressure/ Lebervenenverschlussdruck
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Ätiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium der Leberfibrogenese. Deren Ursache liegt in einer chronischen Zellschädigung auf Grund einer chronischen Lebererkrankung. Charakterisiert wird die Fibrogenese durch eine vermehrte Ansammlung von extrazellulärer Matrix (Knittel et al., 1998).

In westlichen Ländern wird die Leberzirrhose bei mindestens 50 % der Patienten durch chronischen Alkoholabusus oder nutritiv-toxisch (Medikamente, Nichtalkoholische Steatohepatitis) verursacht, die damit die häufigsten Ursachen darstellen, gefolgt von chronischen Virushepatitiden (B,C,D) (Lopes et al., 2002; Schuppan und Afdhal, 2008). Seltener, differentialdiagnostisch aber wichtig, sind andere Ursachen wie metabolisch-hereditäre, biliäre und autoimmune Lebererkrankungen. Des Weiteren führen kardiovaskuläre Erkrankungen über den vermehrten venösen Rückstau zu zirrhotischen Veränderungen (s. Tab. 1) (Classen et al., 2009).

Der chronische Alkoholkonsum bewirkt verschiedene morphologische Veränderungen des Leberparenchyms. Die Häufigsten sind die sogenannte Fettleber, die Alkohol-Hepatitis und die Leberzirrhose (Stewart und Day, 2004). Neben Ethanol können auch andere toxische Substanzen wie Medikamente oder Chemikalien langfristig zu einer toxischen Lebererkrankung und in der Folge zu einem zirrhotischen Umbau der Leber führen (s. Tab. 1).

Durch die Infektion mit Hepatitis C, B oder B-D Viren kann sich eine chronische Schädigung der Hepatozyten entwickeln. Diese wiederum führt zu einem entzündlichen Prozess in der Leber mit Fibrose und Umbau der Läppchenstruktur. Geht die Leberfibrose in eine Leberzirrhose über, führt dies häufig im Endstadium zu akutem Leberversagen, Dekompensation oder einem Hepatozellulären Karzinom (HCC) (Alberti et al., 1999; Fattovich et al., 2008).

Auch hereditär-metabolische Lebererkrankungen, wie die Hämochromatose, der Morbus Wilson, der α -1-Antitrypsin-Mangel und weitere (s. Tab. 1) können langfristig eine Leberzirrhose verursachen. Zu den autoimmunen Erkrankungen, die eine Leberzirrhose

hervorrufen können, zählen insbesondere die Autoimmunhepatitis (AIH), die Primär biliäre Zirrhose (PBC) sowie die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Mischformen aus AIH und PBC bzw. AIH und PSC werden als Overlap-Syndrom bezeichnet (Boberg et al., 2011; Lohse und Mieli-Vergani, 2011). Außerdem kann es durch langjährige biliäre Obstruktion zu einer progressiven Lebererkrankung und schließlich zur Leberzirrhose kommen. Diesen Verlauf nehmen z.B. die sekundär biliäre Zirrhose, die PSC, die zystische Fibrose oder das Alagille-Syndrom (s. Tab. 1) (Bosch und Garcia-Pagán, 2000). Kardiovaskuläre Ursachen der Leberzirrhose (s. Tab. 1) führen auf Grund eines chronischen oder akuten Rückstaus des Blutes langfristig zu einem zirrhotischen Umbau der chronischen Stauungsleber (Cirrhose cardiaque) (Schneider et al., 2012; Sheth und Lim, 2008; Valla, 2009). 10-15 % der Leberzirrhosen werden als kryptogen bezeichnet, da sich trotz intensiver Diagnostik keine Ursache finden lässt.

Die mittlere Überlebenszeit eines Patienten mit Leberzirrhose beträgt > 12 Jahre, sofern er sich in einem kompensierten Stadium befindet. Bei dekompensierter Leberzirrhose, das heißt bei zusätzlichem Auftreten von Aszites, Varizenblutung, Enzephalopathie und Ikterus, verringert sich die mittlere Überlebensrate dagegen in etwa auf zwei Jahre (Garcia-Tsao et al., 2008). Patienten mit kompensierter Erkrankung versterben meist durch den Übergang in die dekompensierte Form oder durch nicht leberbedingte Erkrankungen (Garcia-Tsao et al., 2008).

Toxine, Medikamente	Alkohol (chronischer Abusus), Medikamente (z.B. Isoniazid, Methyldopa, Amiodaron), Chemikalien (z.B. CCl ₄)
Infektionen	Hepatitis (C > B > B und D)
Autoimmunität	Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Overlap-Syndrom
Biliäre Obstruktionen (nicht autoimmun)	Sekundär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, zystische Fibrose, Alagille-Syndrom
Hereditär-metabolisch	Hämochromatose, Morbus Wilson, α -1-Antitrypsin-Mangel, Glykogenspeichererkrankungen Typ III-IV, Galaktosämie, Tyrosinose, hereditäre Fruktoseintoleranz
Kardiovaskulär	Chronische Rechtsherzinsuffizienz, Pericarditis constrictiva, Budd-Chiari-Syndrom, Veno-occlusive Disease
Sonstige	Sarkoidose, Nicht-alkoholische Steatohepatitis, „Kryptogene“ Zirrhose

Tab. 1: Ätiologie der Leberzirrhose (modifiziert nach Classen et al., 2009). Die Ursachen der Leberzirrhose reichen von toxischen Einwirkungen durch Medikamente oder Alkohol über chronische Virushepatitiden (B, C, D) bis hin zu anderen Ursachen, wie metabolisch-hereditäre, biliäre und autoimmune Lebererkrankungen. Auch kardiovaskuläre Erkrankungen führen zu zirrhotischen Veränderungen der Leber.

1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Im Rahmen der Leberzirrhose kommt es zu hepatozellulären Komplikationen, die sich in Form einer herabgesetzten Syntheseleistung der Hepatozyten und damit in einer verminderten Konzentration von Gerinnungsfaktoren und anderer wichtiger Proteine, insbesondere dem Albumin, äußern (Schuppan und Afdhal, 2008). Die Hepatische Enzephalopathie (HE) ist Folge der verringerten hepatozellulären Entgiftungsfunktion und stellt eine Hauptkomplikation der Leberzirrhose dar (s. 1.3).

Ein wesentlicher Faktor der Leberzirrhose, der die Komplikationen mit bedingt, ist die portale Hypertension. Sie geht mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie Aszites, Varizen-Blutungen, Hepato-Renalem Syndrom (HRS), Spontaner Bakterieller Peritonitis (SBP) und Portopulmonaler Hypertonie (PPH) einher (dazu ausführlich unter 1.4 und 1.5).

Weitere Komplikationen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung sind das Hepatopulmonale Syndrom (HPS) mit arterieller Hypoxämie und intrapulmonaler Gefäßdilatation sowie die Portopulmonale Hypertonie (PPH) mit erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Drücken (PAPm) ≥ 25 mmHG in Ruhe (Hoepper et al., 2004).

Unabhängig von ihrer Ätiologie, ist die Leberzirrhose der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC. Das kumulative Risiko für ein HCC liegt bei 1-8 % pro Jahr (European Association for the Study of the Liver und European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2012).

1.3 Hepatische Enzephalopathie als Hauptkomplikation der Leberzirrhose

Eine Hauptkomplikation der Leberzirrhose ist die HE. Durch die Fibrosierung wird sowohl die Syntheseleistung, als auch die Entgiftungsfunktion der Hepatozyten herabgesetzt. Auf Grund der verringerten Entgiftungsfunktion können Abbauprozesse, z.B. der Harnstoffzyklus, giftige Stoffe oder Ammoniak nicht mehr verstoffwechseln. Folglich kommt es zu erhöhten Ammoniak-Konzentrationen im Blut (Record, 1991). In den zerebralen Kapillaren durchtritt Ammoniak die Endothelzellen und wird in den Astrozyten zu Glutamin metabolisiert. Mit dem steigenden Glutaminspiegel steigt auch die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke (Häussinger und Schliess, 2008). Dies führt zu einer Astrozytenschwellung und damit zur Freisetzung von ROS/RNOS (reaktive oxygen/ reactive nitrogen oxide species). Dadurch wird der oxidative Stress erhöht. In Folge werden die Atmungskette der Neurone und damit die zerebrale Energieversorgung sowie die neuronale Transmission herabgesetzt. Zusätzlich wird die synaptische Plastizität durch den oxidativen Stress beeinflusst, wodurch die typischen Symptome der HE ausgelöst werden (Häussinger und Schliess, 2008). Die Symptome reichen von Aufmerksamkeitsdefizit bis hin zu Koma. So wird die HE, abhängig von den klinischen Zeichen und Symptomen, nach West Haven in vier Grade klassifiziert (Tab. 2) (Ferenci et al., 2002).

	Bewusstseinssebene	Neuropsychiatrische Symptome
Grad 0 =minimale HE (MHE)	Normal	Verschlechterungen nur mit Hilfe von psychometrischen Tests nachweisbar
Grad 1	Leichte mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, Erregbarkeit, Beunruhigung, verringerte Aufmerksamkeitsspanne, verminderte Rechenleistung, gestörte Feinmotorik
Grad 2	Verstärkte Ermüdung, Apathie oder Lethargie	Leichte Persönlichkeitsstörung, leichte räumliche und zeitliche Desorientierung, verminderte Subtraktionsrechenleistung
Grad 3	Somnolenz bis Semistupor aber responsive auf verbale Stimuli	Deutliche räumliche und zeitliche Desorientierung
Grad 4	Koma	-

Tab. 2: West Haven Kriterien (modifiziert nach Ferenci et al., 2002). Die hepatische Enzephalopathie wird in Abhängigkeit von den klinischen Zeichen und Symptomen in vier Grade eingeteilt.

Auch wenn die HE durch eine erhöhte Ammoniakkonzentration im Blut ausgelöst wird, liegt keine direkte Korrelation zwischen dem interindividuellen Schweregrad der HE und den Serumkonzentrationen vor. Weitere Faktoren, welche die Entwicklung und den Verlauf einer HE beeinflussen, sind Hyponaträmie, Nierenversagen, inflammatorische Zytokine und Benzodiazepine sowie das Auftreten von Infektionen, Traumata, Azidose, gastrointestinalen Blutungen, Protein-Exzess oder Diuretika- bzw. Sedativa- Therapie (Häussinger und Schliess, 2008). Zu den unabhängigen Faktoren, die das Auftreten einer HE zusätzlich beeinflussen, gehören: erhöhtes Alter, hohe Kreatinin-Werte sowie geringe Albumin- und Serum- Natrium-Werte (Riggio et al., 2008). Hierbei steigern erhöhte Serum-Kreatinin-Werte nachweislich das Risiko eine refraktäre HE zu entwickeln (Riggio et al., 2008).

Die Diagnose der HE wird klinisch gestellt und reicht von leichten kognitiven Einschränkungen bis hin zum Leberkoma (Córdoba, 2011). Das Auftreten von nur einem klinisch manifesten HE-Event (overt-HE) kann zu chronischen, irreversiblen und sich häufenden kognitiven Störungen führen (Bajaj et al., 2010).

Neben der Leberzirrhose kann auch das akute Leberversagen bei fulminanten Hepatitiden eine akute HE und die Insertion eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) eine portosystemische HE hervorrufen. Demnach werden drei Typen der HE unterschieden: Typ A bei akutem Leberversagen, Typ B bei portosystemischem Bypass und Typ C bei Leberzirrhose (Butterworth, 2003).

Die TIPS Indikation bei Patienten mit erhöhtem HE-Risiko muss eng gestellt werden, da die Anlage eines TIPS zu verminderter Entgiftung der Stoffwechselprodukte führt (Riggio et al., 2008).

1.4 Portale Hypertension als Ursache der Komplikationen der Leberzirrhose

Die Portale Hypertension ist eine Hauptkomplikation der Leberzirrhose und wird definiert als ein hepatovenöser Druckgradient (hepatic venous pressure gradient/ HPVG) von ≥ 5 mmHg (Sauerbruch und Trebicka, 2009). Der transhepatische Druckgradient bestimmt sich durch die Differenz zwischen portalvenösem Druck (welcher dem Lebervenenver-

schlussdruck (wedged hepatic venous pressure/ WHVP) entspricht) und dem freien Lebervenendruck (free hepatic venous pressure / FHVP): $HPVG=WHVP-FHVP$ (Siegenthaler und Blum, 2006). Nach dem Ohmschen Gesetz $\Delta P=Q \cdot R$ nimmt der Druckgradient ΔP zu, wenn der Strömungswiderstand R in der zirrhotischen Leber sich erhöht (Backward-Flow-Theorie) und/ oder der Blutfluss Q im Splanchnikusgebiet steigt (Forward-Flow-Theorie) (Gupta et al., 1997; Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007). Der Strömungswiderstand R wird insbesondere durch die Fibrosierung des Leberparenchyms, als Reaktion auf eine chronische Schädigung der Hepatozyten erhöht. Darüber hinaus regulieren die sinusoidalen und extrasinusoidalen kontraktilen Elemente den hepatischen Durchblutungswiderstand aktiv. Hier kommt es im Rahmen der Leberzirrhose zu einer Sternzellaktivierung und -umwandlung in kontraktile Myofibroblasten, welche eine sinusoidale Konstriktion hervorrufen (Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007). Diese Widerstandserhöhung in der sinusoidalen und postsinusoidalen Strombahn geht mit einer Widerstandsverringering in den Arteriolen der Splanchnikusregion einher, welche den Blutfluss Q im Splanchnikusgebiet steigen lässt (Gupta et al., 1997; Lee et al., 1992). Die persistierende Vasodilatation in den Arteriolen des Splanchnikusgebiets wird durch eine erhöhte Stickstoffmonoxid-Konzentration hervorgerufen. Diese wiederum ist Folge einer verstärkten endotheligenen und induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthetase-Aktivität (eNOS und iNOS), stimuliert durch vaskuläre Scherkräfte bzw. eine erhöhte Endotoxin- und Zytokin-Konzentration im Splanchnikusgebiet (Sogni et al., 1995). Hier knüpft die „Forward-Flow-Theorie“ an, die davon ausgeht, dass der portalen Hypertension primär die splanchnische Hyperzirkulation durch arterioläre Vasodilatation zu Grunde liegt. Der verringerte arterielle Gefäßtonus in der systemischen Zirkulation geht mit einem verringerten intrathorakalen Volumen einher und führt zur Stimulation vasokonstriktorischer Mechanismen, wie des sympathischen Nervensystems (SNS) und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), sowie der Ausschüttung von Antidiuretischem Hormon (ADH). Das Herz-Zeit-Volumen steigt, wodurch die portale Hypertension verstärkt wird (Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007). Zusätzlich kommt es zu einer renalen Vasokonstriktion mit Senkung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR), Natrium- und Wasserretention sowie Kaliumsekretion. Schlussendlich entstehen hierdurch Aszites und das HRS als Komplikationen der portalen Hypertension (Sanyal et al., 2008). Die „Backward-Flow-Theorie“ dagegen geht davon aus, dass der portalen Hypertension

ein erhöhter intrahepatischer Widerstand vorausgeht, welcher sekundär zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt und die portale Hypertension verstärkt (s. Abb. 1) (Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007).

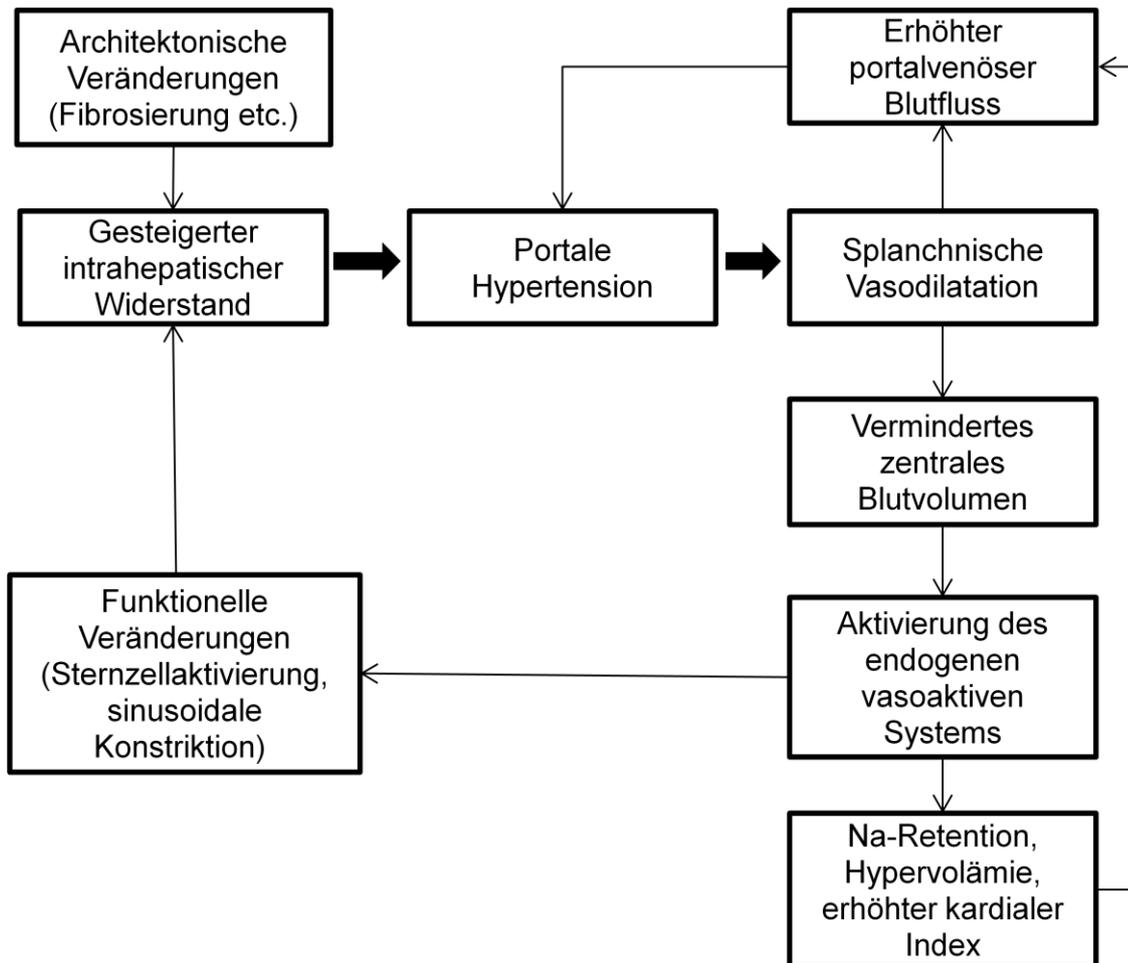


Abb. 1: Pathophysiologie der portalen Hypertension (modifiziert nach Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007). Die portale Hypertension bei Leberzirrhose ist Folge morphologischer und hämodynamischer Prozesse.

Die Pathogenese der portalen Hypertension bei Leberzirrhose ist damit sowohl verbunden mit morphologischen Prozessen, im Rahmen von Angiogenese und Fibrose, als auch mit hämodynamischen Prozessen durch den erhöhten Blutfluss im Splanchnikusgebiet (Sauerbruch und Trebicka, 2009). Auch andere Komplikationen der Leberzirrhose, wie gastrointestinale Blutungen aus rupturierten Varizen, HE, HRS oder

die Bildung von Aszites sind Folge hämodynamischer Veränderungen und damit eine Konsequenz der portalen Hypertension (Gupta et al., 1997).

Die portale Hypertension kann auch unabhängig der Leberzirrhose im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten. Unterschieden wird, entsprechend der Lokalisation der Widerstandserhöhung ein prähepatischer, intrahepatischer und posthepatischer Block. Die Leberzirrhose wird dem intrahepatischen Block zugeordnet und ist in der westlichen Welt zu 90 % Ursache der portalen Hypertension (Dhiman et al., 2002).

1.5 Komplikationen der Portalen Hypertension

1.5.1 Aszites

Das Auftreten von Aszites ist eine häufige Komplikation der portalen Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose und ist mit einer schlechten Prognose (1-Jahres-Letalität: 26 %) verbunden (D'Amico et al., 2010; Sanyal et al., 2008). In der Entwicklung des Aszites spielen drei zusammenhängende Faktoren eine essentielle Rolle: Zunächst die sinusoidale portale Hypertension mit Steigerung des kapillären Drucks und der Permeabilität im Splanchnikusgebiet. Hinzu kommen die splanchnische arterielle Vasodilatation sowie eine Natrium- und Wasserretention (Arroyo und Jiménez, 2000; Sanyal et al., 2008; Wiest und Schölmerich, 2006).

Für die Pathogenese von Aszites ist damit eine Kombination aus Leberzirrhose und Portaler Hypertension entscheidend. Wie bereits dargestellt führen die Hypervolämie sowie der Rückstau im Splanchnikusgebiet zu einem erhöhten intravaskulären hydrostatischen Druck. Die Hypalbuminämie bei eingeschränkter Leberfunktion mit einer Plasmakonzentration < 30 g/L verursacht einen verringerten intravaskulären onkotischen Druck. Der erhöhte splanchnische kapilläre Druck und die erhöhte Permeabilität auf Grund der splanchnischen Hyperzirkulation führen zusammen mit der Verschiebung der Starling-Kräfte zu einer erhöhten Lymphproduktion. Gleichzeitig werden als Reaktion auf die arterielle Hypotension vasokonstriktorisches Mechanismen (SNS, RAAS, ADH) stimuliert. Man spricht bei diesem Mechanismus auch vom arteriellen „underfilling“, das folglich eine Natrium- und Wasserretention durch die Niere hervorruft (Arroyo und Jiménez,

2000; Wiest und Schölmerich, 2006). Trotz der renalen Vasokonstriktion mit verringerter GFR besteht die tubuläre Natriumrückresorption (Jiménez und Arroyo, 1993). Die Natriumausscheidung ist dabei stark abgesenkt, wodurch der Gesamtkörpergehalt an Natrium ansteigt. Auf Grund der zusätzlich erhöhten Retention von freiem Wasser erscheint der Serum-Natrium-Spiegel allerdings normal/ erniedrigt, wobei man von einer „Verdünnungshyponatriämie“ spricht (Moore et al., 2003).

Die Diagnose des Aszites wird mit Hilfe von Abdomensonographie gestellt. Bei Neuauftreten oder klinischer Verschlechterung von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites wird zusätzlich eine Parazentese durchgeführt. Wenn das Transsudat einen Serum-Aszites-Albumingradienten $> 1,1$ g/dl aufweist, liegt dem Aszites eine portale Hypertension als Ursache zu Grunde (Gerbes et al., 2011). Die Parazentese dient außerdem zur Diagnose einer SBP (Gerbes et al., 2011).

Das Auftreten von refraktärem Aszites hat eine schlechte Prognose und ist oft durch eine leichte Nierenfunktionseinschränkung bei gering gradigem HRS Typ 2 bedingt. Laut dem International Ascites Club ist der refraktäre Aszites definiert durch eine nicht ausreichende Mobilisation des Aszites bei Natriumrestriktion und maximaler Diuretikatherapie (Salerno et al., 2010). Häufig tritt ein therapierefraktärer Aszites auch als Komplikation einer maximalen Diuretikatherapie auf, da hierdurch Elektrolyt- und Nierenfunktionsstörungen hervorgerufen werden können (Gerbes et al., 2011).

1.5.2 Spontane Bakterielle Peritonitis

Die SBP ist bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites eine relativ häufige Komplikation (11 % der stationär behandelten Patienten) und wird definiert als eine Infektion des Aszites (Gerbes et al., 2011). Sie tritt auf, ohne dass sonstige Ursachen einer intraabdominellen Entzündung vorliegen und ist generell mit einer schlechten Prognose verbunden (1-jahres-Letalität nach Auftreten einer SBP ca. 50 %) (European Association for the Study of the Liver, 2010). Bei der SBP können Keime mikrobiologisch nur bei ca. 20-30 % der Patienten nachgewiesen werden. Da aber bakterielle Infektionen mit einer Rekrutierung von Granulozyten einhergehen, wird die Diagnose der SBP durch eine Parazentese mit > 250 Granulozyten/ mm^3 Aszites gesichert (Gerbes et al., 2011). Hauptursachen der bakteriellen Translokation im Gastrointestinaltrakt und damit der

SBP bei Leberzirrhose sind eine intestinale bakterielle Überwucherung sowie eine gestörte Barrierefunktion der Darmschleimhaut bei Reduktion der Immunabwehr. Die Ursache für die bakterielle Überwucherung des Gastrointestinaltrakts liegt in der verringerten Dünndarmmotilität, welche mit der Leberzirrhose zusammenhängt. Die Hyperpermeabilität kann ausgelöst werden durch Sepsis, oxidativen Schaden der intestinalen Mukosa, Endotoxämie und erhöhte Stickstoffmonoxid (NO) -Serum-Konzentrationen. Die beeinträchtigte Immunantwort bei Patienten mit Leberzirrhose setzt sich aus verschiedenen Faktoren zusammen, wie der verringerten Aktivität des Retikuloendothelialen Systems, der reduzierten intestinalen IgA-Konzentration bzw. reduzierter Serum-Immunglobulin Konzentration, erniedrigten Komplementfaktoren sowie einer verringerten Neutrophilen Funktion (Garcia-Tsao, 1992). Belegt wurden diese Aspekte durch eine Studie von Cicera et al. Diese demonstrierte, dass in 31 % der Child Pugh C Patienten enterische Bakterien in den mesenterischen Lymphknoten gefunden werden konnten, während dies bei nicht zirrhotischen Patienten oder Child Pugh A / B Patienten nur in < 10 % der Fälle auftrat (Cicera et al., 2001). Der Spontanen Bakteriellen Peritonitis folgt häufig eine akute Dekompensation der Leberzirrhose und des HRS, was die hohe Letalitätsrate bedingt (European Association for the Study of the Liver, 2010).

1.5.3 Varizenbildung und Varizenblutung

Die Bildung von Ösophagus- und Corpus/ Fundusvarizen ist sehr häufig. Ösophagusvarizen finden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bei 30-40 % der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und bei 60 % der Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose auf (Groszmann et al., 2005). Die endoskopische Untersuchung gilt als Goldstandard um bei Patienten mit Leberzirrhose Varizen festzustellen (Garcia-Tsao et al., 2008). Sie entstehen, weil die portale Hypertension zu einer Bildung von Kollateralkreisläufen zwischen Vena Porta und Vena Cava superior bzw. inferior führt. Unter Umkehr der Stromrichtung gelangt dabei vermehrt Blut über die Venae gastricae dextra und sinistra in den periösophagealen Venenplexus, dann weiter in Vena azygos bzw. hemiazygos und schließlich in die Vena cava superior. In der Wand von Ösophagus und Magen-Fundus entstehen sodann krampfaderartige Gefäßerweiterungen in Form von sogenannten Varizen. Ein HVPG > 10 mmHg ist dabei der wichtigste Faktor für die Varizenbildung (Garcia-Tsao et al., 2008).

Neben der portalen Hypertension sind auch andere Faktoren, wie die Prothrombin-Zeit, Plättchenzahl, Splenomegalie, der portale Venendurchmesser, Aszites oder auch eine Kombination dieser Merkmale mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen assoziiert (Gianni et al., 2006; Schepis et al., 2001; Thomopoulos et al., 2003)

Bei einem HVPG > 12 mmHg können diese Varizen rupturieren und eine obere gastrointerstinale Blutung verursachen. Das Risiko einer Blutung ist erhöht bei einem vergrößerten Varizendurchmesser (> 5 mm), vorausgegangenem Blutungen, einer Kombination aus Ösophagus- und Fundusvarizen, einer schwer eingeschränkten Leberfunktion sowie bei endoskopisch sichtbarem „red colour sign“, welches für eine oberflächliche Lage mit stark erhöhtem Blutdruck in den Varizen spricht (Kleber et al., 1989; North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices, 1988; Sauerbruch und Trebicka, 2009). Varizen bluten sehr selten bei einem HVPG ≤ 12 mmHg (Casado et al., 1998; Feu et al., 1995; Groszmann et al., 1990). Bei Reduktion des HVPG um 20 % vom Basiswert (z.B. durch β -Blocker), liegt das Risiko einer rezidivierenden Blutung innerhalb von 2 Jahren bei nur 9 % (Feu et al., 1995). Da ohne wirksame Prophylaxe 60 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren eine Rezidivblutung erleiden, ist eine Sekundärprophylaxe nach der akuten Varizenblutung obligat (de Franchis, 2005). Die Letalität der Patienten mit einer Varizenblutung ist mit ca. 30 % hoch und hängt stark vom Child-Pugh-Stadium des Patienten ab (Bosch und García-Pagán, 2000). Patienten mit Varizenblutung bei einem Child-Pugh-Stadium C oder einem HVPG > 20 mmHg haben demnach sowohl das größte Risiko einer Rezidivblutung, als auch die höchste Letalität (Garcia-Tsao et al., 2008).

1.5.4 Hepatorenales Syndrom

Mit Auftritt des HRS hat die systemische hämodynamische Dysfunktion ihre Extremform erreicht. Nach dem International Ascites Club ist es charakterisiert durch eine verschlechterte Nierenfunktion bei Überaktivierung des SNS und RAAS und kardiovaskuläre Veränderungen (Salerno et al., 2008). Man unterscheidet zwei Typen des HRS. Nach einem Review zu den aktuellen Diagnosekriterien des HRS unterscheidet sich der Typ 1 HRS vom Typ 2 durch seine sehr schnelle Verdopplung des Serumkreatinins > 226 $\mu\text{mol/l}$ in < 2 Wochen (Wong, 2012). Nach den Diagnosekriterien des International-Ascites Clubs ist der Auslöser dieser Typ 1 HRS oft eine bakterielle Infektion in Form

einer SBP (Salerno et al., 2008). Beim Typ 2 HRS liegt dagegen eine langsam progrediente Niereninsuffizienz (Serumkreatinin-Werte: 133 $\mu\text{mol/l}$ – 226 $\mu\text{mol/l}$) vor, die Folge der Kreislaufveränderungen ist (Lebrec et al., 2005). Die Prognose von Typ 1 ist dabei mit einer mittleren Überlebensrate von einem Monat gegenüber Typ 2 mit einem mittleren Überleben von sechs Monaten wesentlich schlechter (Appenrodt et al., 2011).

Typ 1 und 2 werden prinzipiell durch eine ähnliche Pathogenese verursacht (Arroyo et al., 2002). Mit Fortschritt der Leberzirrhose und der portalen Hypertension verstärkt sich auch die arterielle Vasodilatation im splanchnischen Gefäßbett. Darauf folgt die Aktivierung des SNS, RAAS, und ADH. Dies führt schließlich zu einer arteriellen Vasokonstriktion in nicht splanchnischen Gefäßbetten, wie Niere, Muskeln, Gehirn und zusätzlich zu einer extremen Natrium- und Wasserretention (Ginès und Arroyo, 1999). Die renale arterielle Vasokonstriktion verursacht eine Minderperfusion der Nierenrinde, welche in der Frühphase durch die vasodilatatorischen Mechanismen Prostaglandin, NO und natriuretisches Peptid kompensiert werden kann (Ginès und Arroyo, 1999). Wenn aber die vasokonstriktorisches Mechanismen (SNS, RAAS, ADH sowie intrarenale Synthese von Angiotensin II, Adenosin und Endothelin I) überwiegen, bricht schließlich das HRS aus (Ginès und Arroyo, 1999). Bei der Pathogenese von HRS Typ 1 ist die zirkuläre Dysfunktion progressiv bei verstärkter intrarenaler Vasokonstriktion und/ oder verminderter intrarenaler Vasodilatation. Ein, in Relation zur systemischen Vasodilatation, vermindertes Herzminutenvolumen, welches die Verringerung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens nicht kompensieren kann, trägt nach neuen Studien sehr stark zur Pathogenese des HRS bei (Angeli et al., 2013). Nach den Diagnosekriterien des International Ascites Clubs ist der Typ 1 HRS häufig sowohl mit einer schlechten kardialen- und hepatischen Funktion, als auch mit einer Enzephalopathie verbunden (Salerno et al., 2008). Beim Typ 2 HRS ist die zirkuläre Dysfunktion dagegen stabil und die intrarenale Vasokonstriktion bleibt bei gleichzeitig verstärkter intrarenaler Vasodilatation moderat (s. Abb. 2), (Arroyo et al., 2002).

Der Typ 2 HRS tritt dabei meist zusammen mit einem refraktären Aszites auf (Salerno et al., 2008). Auch wenn Typ 1 HRS spontan auftreten kann, entwickelt es sich häufig aus einem Typ 2 HRS heraus. Auslösende Faktoren dafür können eine bakterielle Infektion,

meist in Form einer spontanen bakteriellen Peritonitis, gastrointestinale Blutungen sowie eine akute Hepatitis sein (Arroyo et al., 2007).

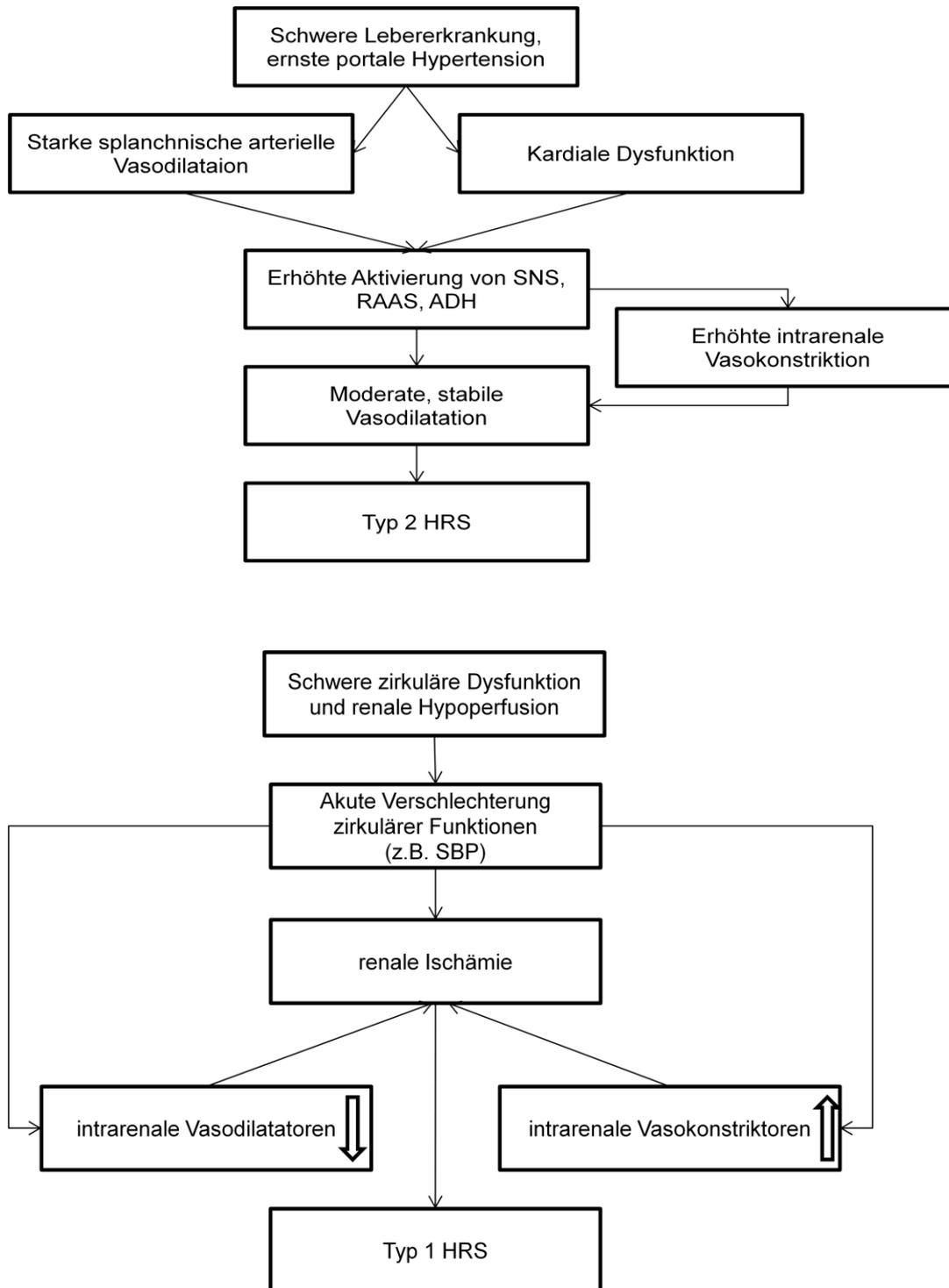


Abb. 2: Pathophysiologische Mechanismen des Hepato-Renalen-Syndrom (HRS) Typ 1 und 2 (modifiziert nach Arroyo et al., 2002).

1.6 Therapie

1.6.1 Aszites

Das Ziel der Aszites Therapie ist die Verbesserung des Natriumgleichgewichts durch Steigerung der Natrium-Exkretion, wodurch auch entsprechend Wasser ausgeschieden wird (Moore et al., 2003). Die Therapie ist dabei abhängig vom Schweregrad des Aszites (Grad I: mild, Grad II: moderat, Grad III: schwer) (European Association for the Study of the Liver, 2010). In milden Fällen basiert die Therapie auf einer verminderten Natriumaufnahme (Moore et al., 2003). Außerdem werden jegliche Medikamente, die eine Minderung der GFR verursachen (NSAR, ACE-Hemmer), abgesetzt. Bei mäßig ausgeprägtem Aszites und Ausschluss einer Nierenfunktionseinschränkung werden eine Natriumrestriktion sowie ein Gewichtsverlust von 0,5 kg/d mit Hilfe von Diuretika angestrebt. Hierbei kommen vor allem Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton) zum Einsatz. Zusätzlich kann ein Schleifendiuretikum (z.B. Furosemid) verabreicht werden, um eine Hyperkaliämie zu vermeiden (Moore et al., 2003). Dabei sind eine engmaschige Gewichts- und Elektrolytkontrolle sowie eine Beobachtung der Flüssigkeitsbilanz entscheidend. Sollte der Patient nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, ist eine kurzfristige Erhöhung der Diuretika möglich (Moore et al., 2003). Bei Patienten mit schwerem Aszites, ist eine totale Parazentese indiziert, der eine Albumininfusion als Plasmaexpander folgt. Als Rezidivprophylaxe werden den Patienten die oben genannten Diuretika niedrig dosiert verabreicht (Moore et al., 2003).

Das Auftreten eines refraktären Aszites ist meist mit einer Einschränkung der Nierenfunktion im Rahmen eines leichtgradigen HRS verbunden (Salerno et al., 2008). Hierbei ist eine wiederholte Parazentese mit anschließender Albumininfusion indiziert (Moore et al., 2003).

Für Patienten mit refraktärem Aszites bei Leberzirrhose und Intoleranz gegenüber wiederholter totaler Parazentese, sollte eine TIPS-Anlage in Betracht gezogen werden, auch wenn hierbei das Risiko einer HE erhöht ist und das Überleben kaum beeinflusst wird. Patienten mit hohen Bilirubinwerten (> 3 mg/dl) als Zeichen einer schlechten Leberfunktion haben nach TIPS-Anlage eine schlechte Lebenserwartung (D'Amico et al.,

2005). Die einzige Möglichkeit Aszites zu heilen, ist die Lebertransplantation, welche mit einer Überlebensrate von 85 % einhergeht (Moore et al., 2003).

1.6.2 Spontane bakterielle Peritonitis

Das Keimspektrum der SBP besteht aus gram-positiven und gram-negativen Bakterien, weshalb eine empirische Therapie mit Cephalosporinen der 3. Generation (5-7 Tage) angestrebt wird (European Association for the Study of the Liver, 2010). Nach Angaben des International Ascites Clubs ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und SBP das Risiko eines HRS besonders hoch. Wenn zusätzlich Albumin verabreicht wird, senkt sich das Risiko eines HRS und die Überlebensrate steigt (Salerno et al., 2008). Da das Risiko eines Rezidivs mit 70 % innerhalb eines Jahres sehr hoch ist, empfiehlt sich bei Erstmanifestation einer ambulant erworbenen, unkomplizierten SBP die Therapie mit einem Chinolon (European Association for the Study of the Liver, 2010; Gerbes et al., 2011). Davon abweichende Formen der SBP werden dagegen mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a therapiert (Gerbes et al., 2011). Auf Grund des schlechten Langzeitüberlebens (1-Jahres-Letalität nach Auftreten einer SBP ca. 50 %) sollte eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden (European Association for the Study of the Liver, 2010).

1.6.3 Varizenblutung

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Varizenblutung (red-colour-sign, Child-Pugh C, Varizengröße > 5 mm, HVPG > 12mmHg) wird eine Primärprophylaxe zur Verhinderung einer ersten Blutung veranlasst (de Franchis und Baveno V Faculty, 2010). Diese besteht aus der Therapie mit einem nicht selektiven β -Blocker (NSBB) oder einer endoskopischen Ligaturbehandlung (de Franchis und Baveno V Faculty, 2010). Die Aufgabe der NSBB ist dabei das Herzminutenvolumen zu vermindern und den arteriellen Widerstand im Splanchnikusgebiet zu erhöhen. Beide Veränderungen führen zu einem verringerten Blutfluss in der Pfortader (Lebrec et al., 1982; Poynard et al., 1991). Ziel der Primärprophylaxe sollte demnach sein, den HVPG < 12 mmHg zu halten oder mindestens um 20 % zu senken (Escorsell et al., 2000). Eine TIPS-Insertion oder ein offener chirurgischer Shunt wären dabei im Vergleich zur Ligaturbehandlung oder NSBB-Therapie effektiver, würden aber die Leberfunktion beeinträchtigen und eine HE induzieren oder

verschlimmern (Sauerbruch und Trebicka, 2009). Die Dosierung der NSBB ist generell von der Toleranz des Patienten abhängig, sollte aber eine Reduktion der Herzfrequenz um 25 % bzw. das Erreichen der maximal erträglichen Dosis als Ziel haben (Bosch und García-Pagán, 2000).

Die akute Varizenblutung bei Patienten im Child-Pugh Stadium C hat eine 6-Wochen-Letalität von bis zu 30 % (Garcia-Tsao und Bosch, 2010). Sie ist ein Notfall und wird mit Hilfe verschiedener therapeutischer Ansätze behandelt. Hierzu gehören: Die medikamentöse Therapie mit vasoaktiven Substanzen zur Senkung des Pfortaderdrucks und damit des Blutflusses in den Kapillaren, die endoskopische Behandlung, die antibiotische Therapie, die TIPS-Anlage sowie die intensivmedizinische Therapie (de Franchis, 2005). Bei Patienten mit Leberzirrhose und aktiver Ösophagus-Varizenblutung oder oberer gastrointestinaler Blutung sollte eine pharmakologische Therapie (z.B. Terlipressin) der endoskopischen Therapie vorausgehen, da es die Hämostase verbessert und einen Trend zu einer besseren Überlebensrate zeigt (de Franchis, 2005). Therapie der Wahl zur endoskopischen Ösophagus-Varizenbehandlung ist die Gummibandligatur, während dagegen gastrische und duodenale Varizenblutung mit Hilfe von Sklerotherapie oder Kunststoffklebern (Histoacryl) gestillt werden (Sauerbruch und Trebicka, 2009). Die Fortsetzung der Therapie mit Terlipressin für mindestens 48 Stunden reduziert das Risiko einer frühzeitigen Rezidivblutung (Dell’Era et al., 2008). Die Antibiotikatherapie (Chinolone oder Cephalosporin der 3. Generation) sollte so früh wie möglich begonnen werden und für 5-7 Tage andauern. Sie senkt neben dem Risiko einer bakteriellen Infektion auch das Risiko einer frühzeitigen Rezidivblutung und erhöht zusätzlich die Überlebensrate (Bernard et al., 1999; Ioannou und Kowdley, 2002). Eine Studie hat gezeigt, dass bei Hochrisikopatienten mit einem HVPg > 20 mmHg, Child-Pugh-Stadium C und akuter Varizenblutung, eine frühe TIPS-Insertion mit e-polytetrafluoroethylene (PTFE)-beschichteten Stents (innerhalb von 24 h) das Rezidivblutungsrisiko verringert und zudem die Überlebenschancen signifikant verbessert (García-Pagán et al., 2010; Garcia-Tsao et al., 2008).

Auch bei Patienten unter akuter Varizenblutung und mit dekompensierter Zirrhose oder Child-Pugh Klasse B oder C, die ein hohes Risiko für ein Versagen der endoskopischen Ligaturbehandlung haben, sollten früh TIPS eingesetzt werden (Bajaj et al., 2011). Eine

frühe TIPS-Insertion (innerhalb von 72 h nach Blutungseintritt) ist ebenfalls in Betracht zu ziehen, wenn bei Hoch-Risiko Patienten mit Child-Pugh Klasse B oder C und aktiven Blutungen eine initiale pharmakologische und endoskopische Therapie nicht erfolgreich war (de Franchis und Baveno V Faculty, 2010).

In der Sekundärprophylaxe sollte ab dem 6. Tag der Varizen-Blutungsepisode eine Kombinationstherapie aus β -Blockern und Ligaturbehandlung bis zur kompletten Eradikation der Varizen eingesetzt werden und bei Therapieversagen eine TIPS-Insertion oder ein splenorenal Shunt in Betracht gezogen werden (Sauerbruch und Trebicka, 2009). Die Beobachtung des HVPG ist hier von besonderer Wichtigkeit (de Franchis, 2005; Sauerbruch und Trebicka, 2009). Das Risiko für eine Rezidivblutung von 60-70 % innerhalb eines Jahres kann durch die Kombinations-Therapie aus Ligaturbehandlung und NSBB gesenkt werden (de Franchis und Baveno V Faculty, 2010; Gonzalez et al., 2008).

1.6.4 Hepatorenales Syndrom

Die Therapie des HRS besteht aus der Kombination von Terlipressin und Albumin, welche eine Verbesserung der Nierenfunktion und des kurzfristigen Überlebens verspricht (Gluud et al., 2010). Terlipressin bewirkt u.a. eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet. Zusammen mit dem Plasmaexpander Albumin wird dadurch eine Verbesserung der Nierendurchblutung und eine Natrium-Exkretion induziert (Martín-Llahí et al., 2008; Sanyal et al., 2008).

Faktoren, die den Typ 1 HRS auslösen, wie Infektionen im Rahmen einer SBP, unkontrollierte Diuretikatherapie, großvolumige Parazentesen ohne Plasmaexpander und nephrotoxische Medikamente müssen beseitigt werden. Beim Typ 2 HRS spielt die Behandlung des refraktären Aszites eine wichtige Rolle, welcher häufig mit dem Typ 2 HRS assoziiert ist (Wong, 2012). Ziel der Therapie ist es den Serumkreatininwert auf $< 1,5$ mg/dl zu senken (Arroyo et al., 2007).

Bei Nicht-Ansprechen kann die Dosis von Terlipressin gesteigert werden. Zu einem Ansprechen der Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin kommt es vor allem bei frühem Therapiebeginn, einem Ausgangsbilirubinwert < 10 mg/dl und einem Anstieg des arteriellen systemischen Blutdrucks ≥ 5 mmHg am dritten Tag der Therapie (Nazar

et al., 2010). Die beste Therapieoption bleibt allerdings die Lebertransplantation (Arroyo et al., 2007).

Beim HRS Typ 1 ist eine TIPS-Insertion auf Grund der häufig vorliegenden Kontraindikationen nur bei wenigen Patienten möglich (Wong, 2012). Die Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin ist hier Mittel der Wahl. Dennoch ist diese Therapie bei weniger als 50 % der Patienten mit HRS Typ 1 effektiv und verspricht zudem nur eine geringe Verbesserung der Überlebensrate (Angeli et al., 2013). Hinzu kommt, dass die Therapie bei 25 % der Patienten auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss und zum Teil auf Grund von Kontraindikationen gar nicht durchgeführt werden darf (Angeli et al., 2013). Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Albumin und Terlipressin könnte möglicherweise verbessert werden, wenn der Grenzwert zur Diagnose von HRS Typ 1 gesenkt und so eine Therapie früher begonnen werden würde (Angeli et al., 2013). Eine TIPS-Behandlung des HRS ist generell möglich und die Therapiewahl abhängig von der Leberfunktion und Wartezeit für eine Lebertransplantation (Lebrec et al., 2005). Laut International Ascites Club verbessert eine TIPS-Insertion dabei neben der Nierenfunktion auch einen refraktären Aszites, welcher häufig zusammen mit dem HRS Typ 2 auftritt (Salerno et al., 2008). Die Therapie der Wahl von sowohl HRS Typ 1, als auch HRS Typ 2 ist die Lebertransplantation, welche durchgeführt werden sollte, nachdem das HRS erfolgreich behandelt wurde (Wong, 2012).

1.6.5 Hepatische Enzephalopathie

Wichtig in der Therapie der HE ist zunächst die Ursachensuche und -Beseitigung. Eine gastrointestinale Blutung, SBP, Diuretikaüberdosierung oder Exsikose müssen somit zunächst ausgeschlossen werden. Gleichzeitig muss die Bildung von Neurotoxinen im Darm reduziert werden. Hierzu werden nichtresorbierbare Disaccharide, wie Laktulose oder das nicht-resorbierbare Antibiotikum Rifaximin, verabreicht, die rekurrende HE-Episoden verhindern können (Bass et al., 2010; Sharma et al., 2009). Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der HE. So ist bei Patienten mit einer subklinischen (minimalen) HE eine Therapieindikation nur unter subjektivem Leidensdruck des Patienten gegeben. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass durch die Therapie mit Rifaximin eine Verbesserung der Fahrtauglichkeit bei 91 % der behandelten Patienten auftrat (Bajaj et al., 2011). Bei Patienten mit manifesten HE-Episoden wird neben einer Eiweiß-

restriktion eine Therapie mit Laktulose angestrebt. Bei jedem fünften Patienten konnte ein Therapieversagen festgestellt werden, deren Prädiktoren ein hoher MELD-Score, ein geringer mittlerer arterieller Druck sowie das Vorliegen eines HCC waren (Sharma et al., 2010). In diesen Fällen sollte die Laktulose-Therapie durch Rifaximin ergänzt werden (Appenrodt et al., 2011). Zur Rezidiv-Prophylaxe einer manifesten HE kann sowohl Rifaximin, als auch Laktulose eingesetzt werden (Appenrodt et al., 2011). Rifaximin senkt dabei im Vergleich zu Laktulose nicht nur die Inzidenz der HE-Episoden sondern zusätzlich auch die Dauer der einzelnen HE-Episoden (Bass et al., 2010). Eine chronisch langwierige oder refraktäre HE, die durch die genannten Maßnahmen nicht behoben werden kann, ist, nach neuer Studienlage, häufig im Auftreten von großen spontanen portosystemischen Shunts (SPSSs) begründet. Die Embolisierung dieser SPSSs hat sich, unter der Voraussetzung einer ausreichenden funktionellen Leberreserve, als effektiv und sicher herausgestellt (Laleman et al., 2013). Bei Patienten, deren HE durch einen TIPS induziert wurde und refraktär trotz medikamentöser Therapie auftritt, kann das Shuntvolumen des TIPS verringert werden. Hierzu werden Reduktionsstent mit Hilfe der Parallel-Technik angewandt, welche sich als effiziente und sichere Methode darstellte (Malleux et al., 2007).

1.6.6 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist oft eine letzte Heilungsmöglichkeit bei dekompensierter Leberzirrhose. In westlichen Ländern sind die Hauptursachen, die zu einer Lebertransplantation führen: Alkoholabusus und HCV-Infektion (Francoz et al., 2007). Die Wartezeit und die Qualität des Transplantats hängen ab vom MELD-Score, welcher auf drei Werten basiert: Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und dem International Normalized Ratio/International genormtes Verhältnis (INR) als Gerinnungsparameter (Kamath et al., 2001). Er schätzt die 3-Monats-Mortalität und damit die Dringlichkeit einer Lebertransplantation des jeweiligen Patienten ab (Volk et al., 2008). Zu den Hauptindikationen einer Lebertransplantation bei Patienten mit Leberzirrhose sind: fulminantes Leberversagen, HCC und/ oder Dekompensation der Leberzirrhose mit Auftreten von therapierefraktärem Aszites, HRS, HE oder SBP (Francoz et al., 2007). Bei Patienten mit HRS stellt die Lebertransplantation die einzig kurative Therapie dar. Laut dem International Ascites Club ist vor der Transplantation aber die medikamentöse Therapie mit Albumin

und Terlipressin essentiell, da die Patienten ohne Niereninsuffizienz bei Transplantation eine deutlich bessere Überlebensrate haben (Salerno et al., 2008).

1.7 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

1.7.1 Grundlagen

Der TIPS ist ein iatrogen, nichtoperativer Shunt zwischen einem intrahepatischen Hauptast der Pfortader und einer Lebervene bzw. der Vena cava inferior. Diese Verbindung liegt intrahepatisch und entspricht einem portosystemischen Seit-zu-Seit-Shunt. Das Ziel dieser TIPS-Anlage ist die Dekompression der portalen Hypertension (Grandt et al., 2004).

Komplikationen des Eingriffs können zum Beispiel intraabdominelle Blutungen auf Grund einer Perforation der Leberkapsel während des Punktionsvorganges sein. Andere technische Komplikationen wären Fistelbildungen zwischen den Leberarterien und dem portalvenösen System oder eine postinterventionelle Sepsis. Die Wahrscheinlichkeit solcher technischen Komplikationen liegt bei 2-5 % (Grandt et al., 2004). Die hierdurch bedingte Mortalität ist dagegen < 1 % (Rössle, 2013). Eine Studie über das Post-TIPS-Überleben zeigt, dass Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites eine signifikant höhere Mortalität haben, als solche mit der Indikation Varizenblutung (Membreno et al., 2005).

Im Vergleich zum operativ eingesetzten distalen Splenorenalen Shunt (DSRS), wird eine spätere Lebertransplantation durch den TIPS nur in Ausnahmefällen beeinträchtigt (Grandt et al., 2004). Da sich nun die Stenoserate im Einjahresverlauf von 50 % bei den herkömmlichen bare-Stents auf 15 % durch die Einführung von e-PTFE-beschichteten Stents (Viatorr, Firma Gore) gesenkt hat, verringert sich auch die Häufigkeit einer notwendigen Shunt-Revision (Blei, 2007; Rössle et al., 1998). Allein eine, in der Nachsorge festgestellte Funktionsabnahme des TIPS, auf Grund von Thrombosierungen, ist keine Indikation für eine Shunt-Revision (Grandt et al., 2004). Eine Shunt-Revision ist nur dann indiziert, wenn zusätzlich blutungsgefährdende Varizen, Rezidivblutungen und Aszites wieder auftreten (Grandt et al., 2004).

1.7.2 TIPS-Indikation

Zu den großen Indikationsgruppen einer TIPS-Anlage gehört die Akut-Therapie von Patienten mit Varizenblutung, bei denen die endoskopische und medikamentöse Standardtherapie nicht ausreicht, um die Blutung zu stillen. Auch Rezidivblutungen innerhalb von 48 Stunden, trotz adäquater medikamentöser und endoskopischer Therapie, stellen eine Indikation für eine TIPS-Anlage dar. Viele Patienten entwickeln nach primärem Ansprechen auf die endoskopisch-medikamentöse Therapie Rezidivblutungen im Langzeitverlauf. Sollten diese nicht beherrschbar sein, kann eine elektive TIPS-Anlage indiziert sein. Eine weitere Indikation der TIPS-Implantation ist der therapierefraktäre Aszites. Hier stellt der TIPS eine entscheidende Alternative zur eigentlichen Standardtherapie in Form von wiederholten totalen Parazentesen mit anschließender Albumininfusion dar. Entscheidend vor der Indikationsstellung für eine TIPS-Anlage ist die Selektion der Patienten, denn nur so können Komplikationen wie eine HE oder Leberversagen vermieden werden. Eine Bilirubinkonzentration < 3 mg/dL und keine klinisch manifeste HE sind also Voraussetzung für eine elektive TIPS-Anlage (Grandt et al., 2004). Nur durch die optimale Selektion der Patienten kann für diese eine Verbesserung der Lebensqualität und ggf. auch der Überlebensrate erreicht werden (Grandt et al., 2004).

Seltenere Indikationen für eine TIPS-Anlage, die nicht unter die großen oben genannten Gruppen fallen, sind das Budd-Chiari-Syndrom, das HRS Typ 2, der refraktäre hepatische Hydrothorax sowie eine frische Pfortaderthrombose (Grandt et al., 2004).

1.7.3 TIPS-Kontraindikation

Eine Kontraindikation ist die verminderte kardiale Ejektionsfraktion $< 40\%$, die z.B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz, eines Vitiums oder einer signifikanten pulmonalarteriellen Hypertonie auftreten kann (Grandt et al., 2004). Das Herz dieser Patienten kann die nach TIPS-Anlage erhöhte Vorlast nicht durch verstärkte kardiale Kontraktibilität kompensieren, sodass auch die arterielle Perfusion des Leberparenchyms nicht gesteigert und die verringerte portale Durchblutung damit nicht kompensiert werden kann (Grandt et al., 2004).

Der erhöhte Bilirubinwert steht in direktem Zusammenhang mit einer verschlechterten Leberfunktion nach TIPS-Anlage. Das 30-Tages-Mortalitätsrisiko steigert sich dabei um

40 % für jeden weiteren Anstieg von 1 mg/dl Bilirubin über 3 mg/dl Bilirubin hinaus (Rajan et al., 2002). Bei einem Bilirubinwert > 3 mg/dl besteht somit eine relative Kontraindikation für eine TIPS-Anlage (Brensing et al., 2002; Rössle et al., 1998).

Durch eine TIPS-Anlage treten HE-Episoden generell häufiger auf und die Anzahl der schweren HE-Episoden ist erhöht (Nolte et al., 1998). Sobald also klinisch manifeste Formen einer HE vorliegen, sollte eine TIPS-Anlage möglichst vermieden werden. Risikofaktoren für eine HE auf Grund von TIPS-Anlage bei refraktärem Aszites sind ein erhöhtes Lebensalter (>60 Jahre alt), eine vorbestehende HE, das männliche Geschlecht, ein niedriger Serum-Albumin-Spiegel, ein mittlerer arterieller Blutdruck < 80 mmHg, eine nicht-alkoholtoxische Ätiologie, ein hoher Child-Score sowie ein MELD-Score > 15 (Gerbes et al., 2011; Salerno et al., 2007). In Ausnahmefällen, in denen die Dringlichkeit einer TIPS-Anlage überwiegt und ggf. auch die Ursache der HE durch den TIPS behoben werden kann, darf ein TIPS mit englumigem Stent und ggf. zusätzlicher Gabe von Propanolol implantiert werden (Brensing et al., 2002).

Ein HCC ist eine weitere Kontraindikation für eine TIPS-Anlage. Unter palliativem Ansatz kann ein TIPS dagegen implantiert werden. So kann zum Beispiel ein Spannungszites bei diesen palliativen HCC-Patienten anstelle von wiederholten totalen Parazentesen durch eine TIPS-Anlage therapiert werden. Vorausgesetzt dafür ist, dass die Ursache des Aszites die portale Hypertension und nicht das HCC ist und der Stent außerhalb des malignen Tumors liegt (Gerbes et al., 2011).

Ebenfalls als Kontraindikation für eine TIPS-Anlage gelten eine Zystenleber, pulmonale Hypertonie (mPAP > 45 mmHg) und unkontrollierbare Infektionen/ Sepsis (Sauerbruch et al., 2013).

1.7.4 TIPS-Outcome

Die TIPS-Behandlung hat sich seit der primären Vorstellung im Jahr 1989 als effiziente Therapie der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose etabliert und stetig weiterentwickelt. Dies ist mit vielen Studien verbunden, deren Ergebnisse sowohl die technische Weiterentwicklung des TIPS, als auch seine Indikations-Einschränkung kontrovers diskutieren und beeinflussen. Komplikationen, die mit einem TIPS verbunden sind und damit die Indikation häufig einschränken, sind die HE,

kardiovaskuläre Komplikationen sowie Shunt-Stenose. Letztere treten jedoch durch die Einführung der e-PTFE-beschichteten Stents seltener auf (Stenoserisiko von ca. 15 %, s.o. unter 1.6.1) (Blei, 2007). Einigen Studien zufolge hat sich auch die Inzidenz von HE im Vergleich zu in der Vergangenheit genutzten unbeschichteten Stents nicht erhöht (Biecker et al., 2011; Masson et al., 2008; Riggio et al., 2008). Dennoch tritt bei fast der Hälfte der mit e-PTFE-Stents behandelten TIPS-Patienten eine HE auf, welche, anders als bei mit unbeschichteten Stents behandelten Patienten, nicht begrenzt ist auf die erste post-operative Phase, sondern später gehäuft auftritt (Riggio et al., 2008). Unabhängige Faktoren, die das Auftreten einer HE beeinflussen, sind: Höheres Alter, hohe Kreatinin-Werte, geringe Serum-Natrium-Werte und geringe Serum-Albumin-Werte (Riggio et al., 2008). Dabei steht erhöhtes Serum-Kreatinin $> 1,1$ mg/dl als einziger Wert in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten einer therapierefraktären HE (Riggio et al., 2008). Die Studie zeigt außerdem, dass refraktär auftretende HE auf Grund von insuffizienter medikamentöser Therapie eher selten ist (8 %) und durch Reduktion des Shunt-Durchmessers behandelt werden kann (Riggio et al., 2008). Dies wiederum bringt Risiken eines refraktären Aszites oder Varizenblutung hervor (Riggio et al., 2010).

Mit Hilfe der Kritischen Flimmerfrequenz, welche zur Diagnose von subklinischer HE (SHE) genutzt wird, konnte eine Studie zeigen, dass bei gut ausgewählten Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites oder rezidivierende Varizenblutung, eine SHE nur bei der Minderheit der Patienten auftritt und eine zuvor bestehende SHE sich nicht zu einer klinisch manifesten HE verschlechtert (Biecker et al., 2011).

Bei Hochrisikopatienten (Hohes Risiko für Therapieversagen und Tod auf Grund von Child Pugh B/ C und aktiver Varizenblutung) treten gescheiterte Blutungskontrollen oder rezidivierende Varizenblutung unter TIPS-Therapie wesentlich seltener auf, als unter der Kombinationstherapie aus endoskopischer Ligatur plus vasoaktiven Medikamenten (García-Pagán et al., 2010). Die potentiell schädlichen Effekte werden somit durch die hohe Effektivität der frühen TIPS-Insertion ausgeglichen (García-Pagán et al., 2010). Bei Patienten mit Child-Pugh Klasse B/ C und akuten Varizenblutungen ist also eine frühe TIPS-Insertion mit e-PTFE-überzogenem Stent möglicherweise zu bevorzugen, da diese Patienten eine bessere Blutungskontrolle und weniger rezidivierende Blutungen sowie eine reduzierte Mortalität ohne Steigerung des HE-Risikos aufweisen (García-Pagán et

al., 2010). Auch Patienten mit einem hohen Risiko für Therapieversagen auf Grund eines HVPG > 20mmHg haben eine bessere Prognose bei früher TIPS-Insertion als bei medikamentöser Therapie (Monescillo et al., 2004). Child-Pugh-Klasse A Patienten haben dagegen ein geringes Risiko für ein medikamentöses Therapieversagen und gleichzeitig eine geringere Mortalität, sodass eine frühe TIPS-Insertion hier nicht als Initialtherapie gilt (García-Pagán et al., 2010).

Eine Studie zeigt, dass bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und TIPS-Implantation auf Grund von rezidivierender Varizenblutung, ein Natriumungleichgewicht und eine schlechte Nierenfunktion essentielle Einflusswerte bezüglich der Mortalität dieser Patienten sind (Schepke et al., 2003). Hämodynamische Parameter haben dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate unter TIPS-Behandlung bei kompensierter Leberzirrhose und rezidierender Varizenblutung (Schepke et al., 2003).

Der TIPS hat also generell in den letzten Jahren einen hohen Stellenwert in der Behandlung der portalen Hypertension erreicht (Grandt et al., 2004). Dennoch gilt die TIPS-Implantation bezüglich ihrer Indikationsstellung generell als Reservetherapie bei Patienten mit rezidivierender Varizenblutung und therapierefraktärem Aszites (Membreno et al., 2005). Bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung, gilt es abhängig vom Risikoprofil der Patienten und dem medikamentösen und endoskopischen Therapieansprechen den richtigen Zeitpunkt der TIPS-Implantation zu treffen (Grandt et al., 2004). Um Komplikationen, wie HE oder Leberversagen, zu vermeiden ist demnach eine Selektion der Patienten wichtig (Bilirubin < 3mg/dL, keine manifeste Enzephalopathie) (Grandt et al., 2004). Auch für die TIPS-Indikation bei refraktärem Aszites, konnte ein gutes Ansprechen von 70 % festgestellt werden (Grandt et al., 2004). Dabei führt die TIPS-Anlage gegenüber einer wiederholten Parazentese möglicherweise auch zu einem Überlebensvorteil (Rössle und Gerbes, 2010; Salerno et al., 2007). Aber auch bei Patienten mit der selteneren TIPS-Indikation HRS, konnte man insbesondere bei Patienten mit Typ 1 HRS eine Verbesserung des Überlebens durch den TIPS beobachten. Die Indikation für einen TIPS ist bei dieser Patientengruppe allerdings wegen der häufig schlechten Leberfunktion begrenzt (Salerno et al., 2008).

2. Fragestellung

Die Indikation zur TIPS-Anlage bei Patienten mit Leberzirrhose muss eng gestellt werden. Die HE ist dabei neben dem Child- und dem MELD-Score ein zuverlässiger Prädiktor für das postinterventionelle Überleben dieser Patienten. In der vorliegenden Studie wird an Hand einer großen Patientenzahl evaluiert, in wieweit diese Prädiktoren eine Aussagekraft bezüglich der Mortalität bei Patienten-Untergruppen mit verschiedenen TIPS-Indikationen (Blutung, therapierefraktärer Aszites, Hepatorenales Syndrom) haben. Ebenso interessant ist die Analyse technischer Charakteristika der TIPS-Anlage und der Reinterventionenrate, welche in anderen Dr.-Arbeiten im Vordergrund steht.

In unserer Studie werden folgende drei Fragestellungen behandelt:

1. Unterscheidet sich die Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von ihrer Indikation für die TIPS-Anlage?
2. Spielt die Leberfunktion, gemessen an dem Child- und MELD-Score, eine wichtige Rolle bezüglich des Überlebens der Patienten in Abhängigkeit von Ihrer TIPS-Indikation?
3. Welche Aussagekraft hat eine anamnestisch nachgewiesene klinisch manifeste HE vor TIPS-Anlage für das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von ihrer TIPS-Indikation?

An Hand unserer Fragestellungen möchten wir evaluieren, ob die Leberfunktion und/oder eine HE einen Einfluss auf das postinterventionelle Überleben der Patienten mit TIPS-Anlage in Abhängigkeit von ihrer Indikation hat. Dies hätte wiederum einen starken Einfluss auf die Selektion der Patienten im Hinblick ihrer Indikation für eine TIPS-Anlage. Nach entsprechender Selektion könnten die Komplikationen und die Mortalität der TIPS-Patienten so möglicherweise gesenkt werden.

3. Methoden

3.1 Patienten

Das Patientenkollektiv umfasst 260 Patienten mit Leberzirrhose aus unterschiedlicher Ätiologie, welche aus dem TIPS-Register (www.tips-register.de) der Universität Freiburg und Bonn entnommen wurden. Dieses aus dem Zeitraum 2006 bis 2011 ausgewählte Patientenkollektiv war in dem TIPS-Register mit einem prospektiv dokumentierten Langzeitverlauf erfasst. Die 260 Patienten hatten drei verschiedene Indikationen (Blutung, therapierefraktärer Aszites, Hepatorenales Syndrom) für eine Behandlung mit der TIPS-Anlage. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für eine TIPS-Implantation (eine klinisch manifeste HE, ein Bilirubinwert von > 5 mg/dl und ein pulmonal-arterieller Bluthochdruck). Auf Grund von klinischen Entscheidungen wurde bei manchen Patienten der TIPS trotz einer klinisch manifesten HE gelegt. Hier handelte es sich um Situationen, in denen der Patient andernfalls verstorben wäre. Mit Hilfe des dokumentierten Langzeitverlaufs dieser Patienten konnte das postinterventionelle Überleben untersucht werden.

3.2 Procedere

Die TIPS-Implantation verlief nach jeweiligen klinikeigenen Standards. Dabei wurde mit Hilfe eines Zugangs über die rechte Vena Jugularis interna die Vena Cava inferior katheterisiert. Über einen Spezialekatheter wurde dann eine Lebervene sondiert. Über diese Schleuse wurde eine 45 cm lange Punktionsnadel (Otimed, Bard oder Cook) vorgeschoben und schließlich sonographisch und unter Durchleuchtung ein zentraler intrahepatischer Pfortaderast punktiert. Dann wurde ein Angiographiekatheter über einen steifen Führungsdraht in das Portalsystem eingeführt, sodass die Messung des Pfortaderdrucks und eine Angiographie ermöglicht werden. Mit Hilfe eines Ballonkatheters wurde nun der Parenchymtrakt dilatiert (8-10 mm) und ein ballon- oder selbstexpandibler Stent (Viatorr- oder Bare-Stent) eingeführt und auf den optimalen Durchmesser gedehnt. Bei den benutzten Stents handelte es sich um einen e-PTFE-beschichteten Stentgraft (Viatorr-Stent, Gore) oder unbeschichteten Stent (Wallstent, Boston Scientific). Durch Angiographie und Druckmessung wurde der Therapieerfolg

kontrolliert und ggf. korrigiert. Nach dem Eingriff wurden die Patienten 24 Stunden überwacht, um frühzeitige Komplikationen zu erkennen und entsprechend zu behandeln.

3.3 Rezidive

Die Shunt-Funktion wurde in der Nachsorge mittels Duplex-Sonographie beobachtet. Wenn dabei eine verminderte TIPS-Funktion und Zeichen einer rekurrenten portalen Hypertension, im Sinne von blutungsgefährdenden Varizen, Rezidivblutungen oder Aszites vorlag, war eine Shunt-Revision indiziert. Mittels Angioplastie des stenosierten Segments bzw. Rekanalisation des verschlossenen Stents wurde die Shunt-Funktion wieder hergestellt. Alternativ konnte ein unbeschichteter bare-Stent durch einen beschichteten Viatorr-Stent revidiert werden, durch welchen nach einer Studie von Perarnau et al. das Risiko einer Shunt-Dysfunktion um 39 % im 2-Jahres-Verlauf gesenkt werden kann (Perarnau et al., 2014). Wenn eine Rekanalisation des stenosierten Stents nicht möglich war, konnte ein Parallel-TIPS eingesetzt werden, um den portalvenösen Hochdruck zu entlasten.

3.4 Verlauf

Der Beobachtungszeitraum der Patienten begann mit der primären Untersuchung vor TIPS-Implantation und endete mit dem Eintreten eines Ereignisses im Sinne des Todes des Patienten oder mit dem Ende des Beobachtungszeitraums. Das Überleben ist in dieser Arbeit definiert, als das nicht Eintreten des Todes innerhalb des Beobachtungszeitraums (473 ± 380 Tage). Das Auftreten einer TIPS-Revision wurde als wiederholte Maßnahme gedeutet und nahm demnach keinen Einfluss auf die Überlebensstatistik. In dem Beobachtungszeitraum kam es zu Wiedervorstellungen der Patienten im Sinne einer Nachsorge der TIPS-Implantation alle vier Monate oder auf Grund von Komplikationen. Zu diesen gehörten unter anderem Rezidivblutungen, Zunahme von Enzephalopathie, Fieber, Sepsis, Bilirubinanstieg, TIPS-Verschluss, Aszites oder der Tod. Bei diesen Wiedervorstellungen im postinterventionellen Verlauf wurde Duplex-Doppler-Sonographisch die TIPS-Funktion beurteilt, die Laborwerte der Patienten kontrolliert und ggf. eine entsprechende Therapie oder TIPS-Revision eingeleitet. Zu den dokumentierten Parametern gehörten unter anderem: Kreatinin, Bilirubin, Albumin im Serum und INR. Der Child- und MELD-Score der Patienten sowie das Auftreten einer HE oder Aszi-

tes wurden ebenso vor und nach der Intervention beobachtet. Außerdem wurden neben der Pfortader-Flussgeschwindigkeit auch die Drücke im rechten Vorhof, in der Pfortader sowie der HVPG vor und nach TIPS-Implantation gemessen und dokumentiert.

3.5 Statistische Analysen

Zur Beurteilung der wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben wurde zunächst eine univariate Analyse an allen Patienten gemeinsam ausgewertet. An Hand dessen wurde daraufhin noch eine Einzelfaktorenanalyse/ Multivariatanalyse durchgeführt. Diese unabhängigen Prädiktoren wurden in einer deskriptiven Statistik mit ihrem Mittelwert, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung und Standardfehlern analysiert. Die Verteilung von den verschiedenen Parametern über den drei TIPS-Indikationen wurde mit Hilfe von Nicht-parametrischen Tests durch Nutzung des Kruskal-Wallis-Tests sowie des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Zudem wurden die Mittelwerte der Parameter vor und nach TIPS-Anlage im gesamten Patientenkollektiv und unter den drei Indikationsgruppen miteinander verglichen. Die Entwicklung einer anamnestisch nachgewiesenen klinisch manifesten HE und Aszites nach TIPS-Anlage wurde im gesamten Patientenkollektiv, sowie separat in den einzelnen Indikationsgruppen anhand von Kreuztabellen dargestellt.

Das Überleben des Patientenkollektivs nach der TIPS-Anlage wurde nach Kaplan-Meier analysiert. Die Vorhersagekraft einzelner Faktoren für das Überleben wurde mittels Log-rank-test und Cox-Regressionsanalysen analysiert. So wurde das Überleben der Patienten nach TIPS-Anlage für die verschiedenen Indikationen dargestellt. Des Weiteren wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log rank Test der Einfluss von den Prädiktoren HE (anamnestisch innerhalb der letzten 2 Jahre), Child-Pugh und MELD (2 Wochen vor TIPS-Anlage) auf das Überleben der Patienten nach TIPS-Anlage bei den verschiedenen TIPS-Indikationen evaluiert. Auch der Einfluss einer HE vor TIPS-Anlage auf das postinterventionelle Überleben in den drei verschiedenen Indikationsgruppen in Abhängigkeit vom MELD-Score wurde in unserer Studie analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde bei allen Tests als statistisch signifikant gewertet. Die Analysen wurden mit SPSS 20.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Die TIPS-Indikation war bei der Mehrheit der Patienten (49 %; n=128) ein therapierefraktärer Aszites. 27 % der Patienten hatten ein nach dem Kreatininwert (Kreatinin > 1,5 mg/dl) definiertes HRS Typ 1 oder 2 (n=71). 23 % der Patienten hatten eine Varizenblutung (n=61) als Indikation für eine TIPS-Anlage.

Bei 63 % (n=164) der Patienten lag der Leberzirrhose eine alkoholtoxische Genese zu Grunde. Die Leberzirrhose der restlichen Patienten war bei 15 % (n=40) viral bedingt, bei 4 % (n=10) durch ein Budd-Chiari-Syndrom verursacht, bei 9 % (n=24) Folge anderer Genese und bei 8 % unbekannter Ätiologie. Die Leberzirrhose lag zumeist schon in einem fortgeschrittenen Stadium vor, da 65 % (n=170) der Patienten sich in einem Child Stadium B und 21 % (n=55) in einem Stadium C befanden. Dabei lag der durchschnittliche Child-Wert bei $8 \pm 1,6$. Der durchschnittliche MELD-Score lag bei $13,1 \pm 5,3$.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 473 ± 380 Tagen beobachtet. In diesem Zeitraum sind 81 unserer Patienten verstorben (s. Tab. 3).

Parameter	Wert
Indikation (Aszites / Blutung / HRS)	128 / 61 / 71
Ätiologie (Alkohol / Viral / Budd-Chiari-Syndrom / Andere* / Unbekannt)	164 / 40 / 10 / 24 / 22
Child (A / B / C)	35 / 170 / 55
MELD (MW \pm SD)	$13,1 \pm 5,3$
Portosystemischer Druckgradient vor / nach TIPS (MW \pm SD in mmHg)	$19,4 \pm 5,7$ / $8,7 \pm 4,1$
Beobachtungszeit (MW \pm SD in Tagen)	473 ± 380
Verstorben	81

Tab. 3: Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs.

* Andere: Pfortaderthrombose, Autoimmunhepatitis, PBC, PSC, kryptogene Leberzirrhose, Hämochromatose.

4.2 Klinische und biochemische Merkmale der Patienten vor TIPS-Anlage

Die biochemischen Laborwerte lagen vor der TIPS-Anlage durchschnittlich in einem niedrig-pathologischen Bereich (s. Tab. 4). Bei den klinischen Parametern fiel auf, dass die Mehrheit der Patienten mit 54 % (n= 141) an einem starken Aszites litten. Im Durchschnitt befand sich das Patientenkollektiv im Child Stadium B ($8,3 \pm 1,6$). Der MELD-Score lag dabei durchschnittlich im niedrig pathologischen Bereich ($13,1 \pm 5,3$) (s. Tab. 4).

Biochemische und klinische Parameter	Vor TIPS		
	Min	Max	MW \pm SD
Kreatinin [mg/dl]	0,3	10,9	$1,6 \pm 1,2$
Bilirubin [mg/dl]	0,2	6,6	$1,5 \pm 0,9$
INR	0,9	2,8	$1,2 \pm 0,2$
Child	5	13	$8,3 \pm 1,6$
Albumin i. Serum [g/L]	1,7	43,1	$18,1 \pm 13,5$
Eiweiß i. Serum [g/L]	3,3	86,0	$43,8 \pm 29,4$
MELD	6	35	$13,1 \pm 5,3$
HE (kein / Grad 1,2 / Grad 3,4)	169 / 68 / 23		
Aszites (kein / mäßig / stark)	59 / 60 / 141		

Tab. 4: Biochemische und klinische Parameter ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS“). Die Laborwerte befinden sich im niedrig pathologischen Bereich. Bei der Mehrheit der Patient lag keine HE aber starker Aszites vor.

4.3 Vergleich vor und nach TIPS-Anlage

4.3.1 Hämodynamische Parameter vor und nach TIPS

Bei dem gesamten Patientenkollektiv wurden vor und nach TIPS-Anlage hämodynamische Messungen durchgeführt. So wurde aus der Differenz des invasiven portalvenösen und hepatovenösen Blutdrucks der transhepatische Druckgradient HVPG berechnet. Vor der TIPS-Anlage wurde ein durchschnittlicher Druckgradient von 19,4

mmHg \pm 5,7 mmHg gemessen, welcher ein hohes Risiko für eine Varizenblutung darstellte. Nach der TIPS-Anlage betrug dieser nur noch durchschnittlich 8,7 mmHg \pm 4,1 mmHg. Im Schnitt sank der HVPG somit um 10,7 mmHg, also um 55 %, sodass der durchschnittliche transhepatische Druckgradient durch die TIPS-Implantation im Mittel signifikant verbessert werden konnte. Die Senkung des HVPG auf Mittelwerte \leq 12 mmHg verringerte somit das Blutungsrisiko deutlich. Auch die portalvenöse Flussgeschwindigkeit (PVV vor TIPS-Anlage 16,3 \pm 6,5 cm/s) konnte durch die TIPS-Anlage im Mittel signifikant verbessert werden. Im Schnitt stieg dabei der PVV um 19,6 cm/s. Der portalvenöse Druck konnte durch die TIPS-Behandlung ebenfalls signifikant mit einer durchschnittlichen Senkung um 6,8 mmHg verbessert werden. Die durch die TIPS-Implantation erhöhte Vorlast des Herzens ging mit einem signifikanten Anstieg des Drucks im rechten Vorhof im Mittel um 4,2 mmHg einher (s. Tab. 5).

	Bei TIPS-Anlage		Nach TIPS-Anlage		
Pfortader-Flussgeschwindigkeit (PVV) (cm/s)	16,3	\pm 6,5	35,9	\pm 12,9	***
	(n=158)		(n=199)		
Druck im rechten Vorhof (mmHg)	8,8	\pm 5,3	13,0	\pm 5,1	***
	(n=251)		(n=256)		
Portalvenöser Druck (mmHg)	28,5	\pm 6,5	21,7	\pm 5,3	***
	(n=257)		(n=256)		
HVPG (mmHg)	19,4	\pm 5,7	8,7	\pm 4,1	***
	(n=251)		(n=255)		

Tab. 5: Hämodynamische Messungen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage („Bei TIPS-Anlage“) und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) im gesamten Patientenkollektiv. HVPG, der portalvenöse Druck und PVV konnten durch die TIPS-Anlage signifikant verbessert werden. ***p<0,001

4.3.2 Biochemische und klinische Parameter vor und nach TIPS

In der Analyse einiger biochemischer Marker für die Leberfunktion vor und nach der TIPS-Implantation fiel auf, dass diese einen signifikanten Einfluss auf die Laborwerte hatte. So konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Mittelwerte von Kreatinin Bilirubin und INR vor und nach TIPS-Anlage festgestellt werden. Dasselbe galt für den Child- Score und den MELD-Score. Dabei verbesserte sich der MELD-Score im Mittel

um ca. 2 Punkte. Auch für Kreatinin konnte eine Verbesserung mit einem Abfall von im Mittel 0,3 mg/dl durch die TIPS-Anlage erreicht werden. Bilirubin und der INR stiegen dagegen leicht an (Bilirubin um 0,65 mg/dl und INR um 0,08) (s. Tab. 6).

	Vor TIPS	Nach TIPS
Kreatinin in mg/dl	1,6 ± 1,2	1,3 ± 0,9***
Bilirubin in mg/dl	1,5 ± 0,9	2,1 ± 1,7***
INR	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3***
Child	8,3 ± 1,6	5,5 ± 2,7***
MELD	13,1 ± 5,3	10,9 ± 5,1***
HE (kein/ Grad 1,2/ 3,4)	169 / 68 / 23	217 / 40 / 3
Aszites (kein/mäßig/stark)	59 / 60 / 141	157 / 80 / 23

Tab. 6: Biochemische und klinische Parameter des gesamten Patientenkollektivs ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS“) und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS“). Messung der HE vor TIPS: anamnestisch klinisch manifeste HE innerhalb von 2 Jahren vor der TIPS-Anlage. Bei den Laborwerten Kreatinin, Bilirubin, INR sowie beim Child-Score und MELD-Score konnte ein hoch signifikanter Unterschied des Mittelwerts vor und nach TIPS-Anlage gezeigt werden. Beobachtungszeitraum: 473 ± 380 Tage. ***p<0,001

Wenn man die biochemischen und klinischen Parameter in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation der Patienten vergleicht, können signifikante Unterschiede zwischen den Indikationsgruppen beim Serum-Kreatinin-Spiegel, Child-Score, sowie beim MELD-Score festgestellt werden. Dabei zeigten Patienten mit der Indikation HRS wie zu erwarten vor und nach TIPS-Anlage die höchsten Kreatininwerte auf. Diese waren zum Teil bei der Intervention bereits rekompensiert, was das Auftreten von Kreatininwerten < 1,5 mg/dl erklärt. Dahinter lagen Patienten mit refraktärem Aszites, gefolgt von Patienten mit Varizenblutung. Kreatinin zeigte sich sowohl im Gesamtvergleich, als auch im Einzelvergleich zwischen den Indikationsgruppen signifikant unterschiedlich. Durch die TIPS-Anlage konnte der Parameter Kreatinin bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites und HRS signifikant gesenkt werden, blieb aber weiterhin im Mittelwert erhöht (Abb. 3).

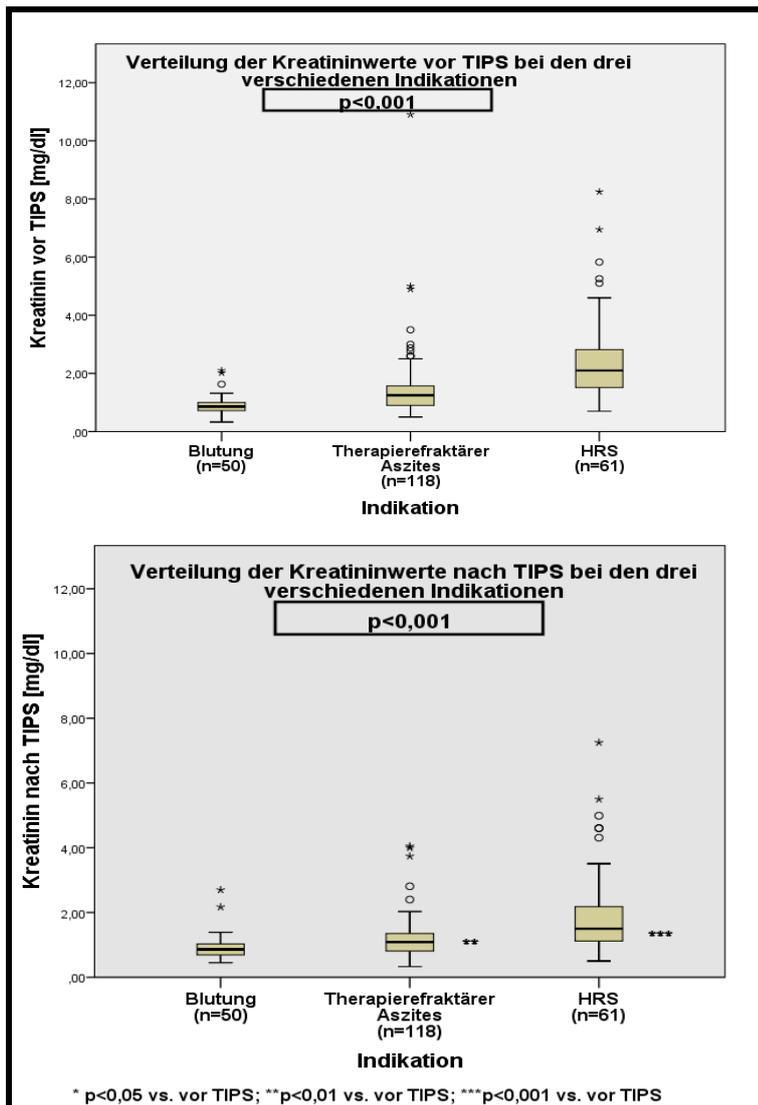


Abb. 3: Verteilung der Kreatininwerte bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 (zum Teil rekompensiert) ist der Parameter Kreatinin signifikant unterschiedlich hoch. Nach TIPS hat sich der Parameter Kreatinin bei den TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS signifikant verbessert. Bei der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte nach TIPS keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung von Kreatinin zu zuvor gezeigt werden (s. Tab. 7).

Auch beim MELD-Score waren signifikante Unterschiede beim Gesamtvergleich der Indikationen vor und nach TIPS zu betrachten. Im Vergleich der einzelnen Indikationsgruppen zeigten sich vor TIPS-Anlage zwischen allen Paaren hoch signifikanten Unterschiede. Nach TIPS war der MELD-Score dagegen nur noch zwischen den Indikationen Varizenblutung und HRS signifikant unterschiedlich. Patienten mit der Indikation HRS

zeigten sowohl vor, als auch nach TIPS-Anlage die höchsten Werte im MELD-Score auf, gefolgt von Patienten mit refraktärem Aszites und Patienten mit Varizenblutung. Eine signifikante Verbesserung des MELD-Scores im Mittelwert nach TIPS-Anlage konnte lediglich bei Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS gezeigt werden (Abb. 4).

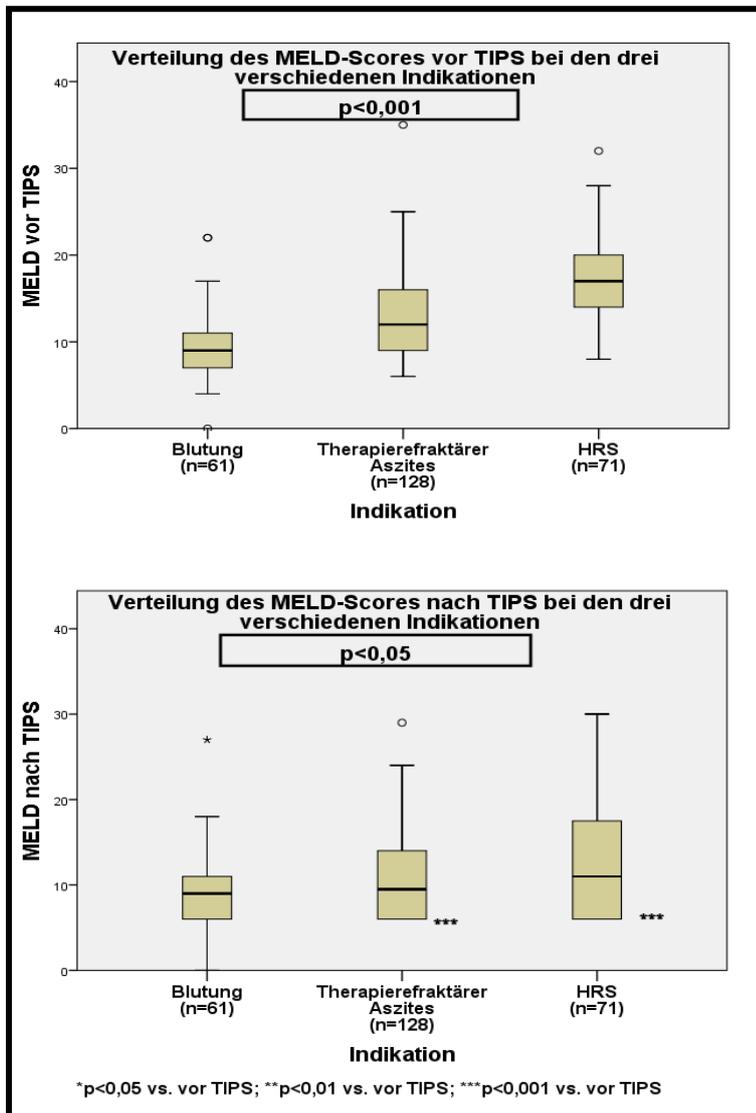


Abb. 4: Verteilung des MELD-Scores bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 ist der MELD-Score sowohl vor als auch nach TIPS-Anlage signifikant unterschiedlich hoch. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Indikationen können nach TIPS aber nur zwischen den Indikationsgruppen Blutung und HRS signifikante Unterschiede im MELD-Score gezeigt werden. Der MELD-Score hat sich nach TIPS-Anlage bei den TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 signifikant verbessert. Bei der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte nach TIPS keine signifikante Besserung oder Verschlechterung des MELD-Scores gezeigt werden, im Gegensatz zu den anderen Indikationen stieg der MELD-Score hier aber im Mittel leicht an (s. Tab. 7).

Der Child-Score zeigte sich im Gesamtvergleich signifikant unterschiedlich. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Indikationen zeigten sich zwischen den Paaren Blutung vs. therapierefraktärer Aszites, sowie Blutung vs. HRS hoch signifikante Unterschiede. Nach der TIPS-Anlage zeigten sich nur im Einzelvergleich der Indikationen Blutung vs. therapierefraktärer Aszites signifikante Unterschiede im Child-Score. Bei allen drei Indikationsgruppen konnte der Child-Score mit Hilfe der TIPS-Anlage signifikant verbessert werden (Abb. 5).

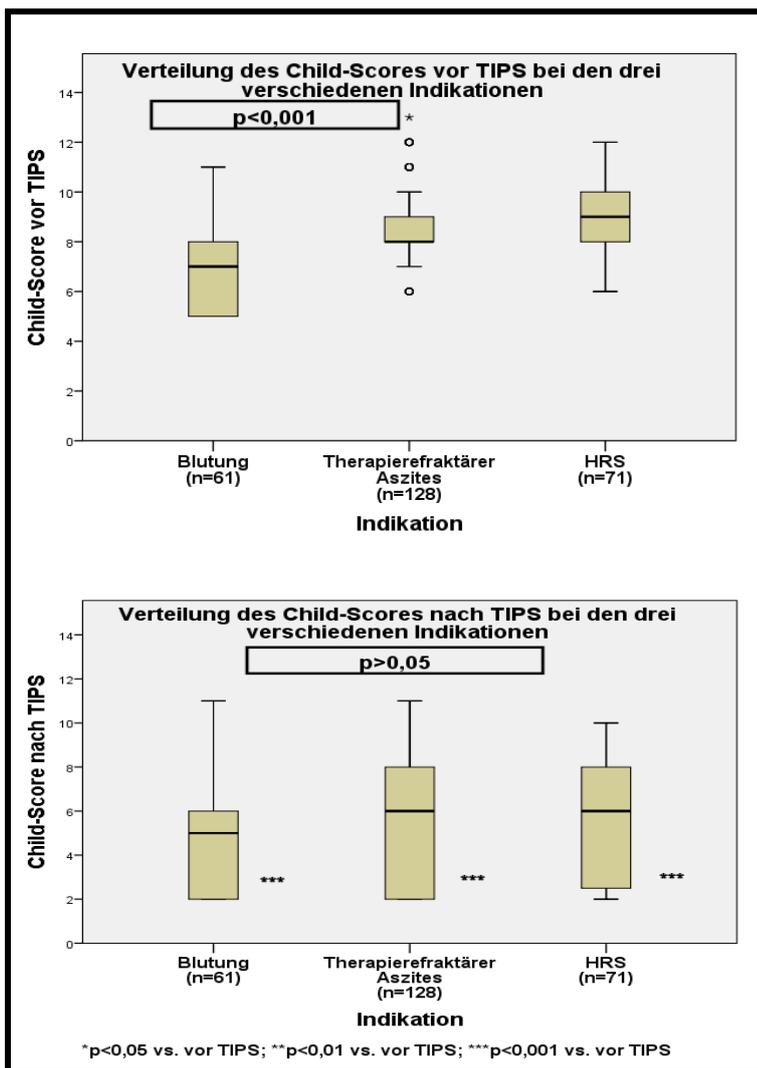


Abb. 5: Verteilung des Child-Scores bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Im Gesamtvergleich der Indikationen ist der Child-Score vor TIPS-Anlage signifikant unterschiedlich hoch. Im Einzelvergleich ist der Child-Score vor TIPS-Anlage nur zwischen den Paaren Blutung vs. therapierefraktärer Aszites und Blutung vs. HRS signifikant unterschiedlich. Nach TIPS-Anlage hat sich der Child-Score bei allen drei Indikationen signifikant verbessert und ist nicht im Gesamtvergleich, aber im Einzelvergleich Blutung vs. therapierefraktärer Aszites signifikant unterschiedlich hoch (s. Tab. 7).

Bei der Analyse von Bilirubin und INR fiel im Gegensatz zu den anderen Parametern sowohl vor, als auch nach TIPS-Anlage kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Indikationen auf. Eine Verschlechterung der Leberfunktion zeigte sich nach TIPS-Anlage bei allen Indikationsgruppen anhand eines signifikanten Anstiegs des Mittelwerts von Bilirubin. Auch der Parameter INR stieg bei den Indikationsgruppen therapierefraktärer Aszites und HRS nach der TIPS-Anlage signifikant an (Abb. 6, 7).

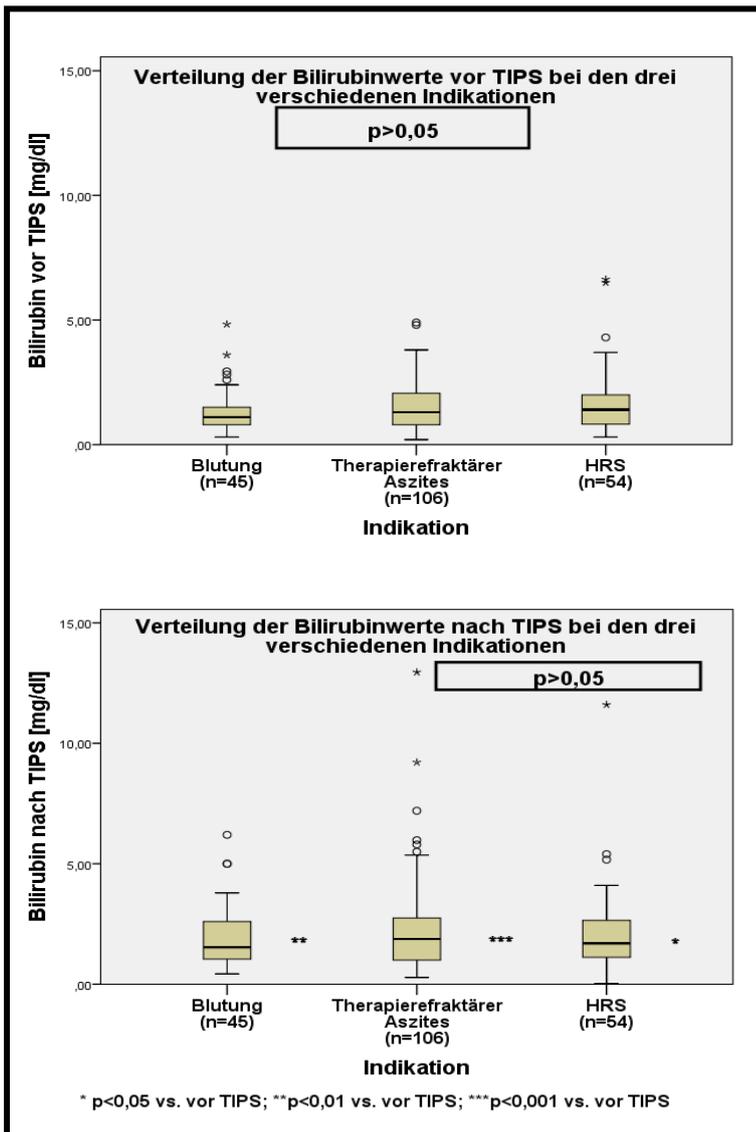


Abb. 6: Verteilung der Bilirubinwerte bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 konnte kein signifikanter Unterschied des Parameters Bilirubin gezeigt werden. Nach der TIPS-Anlage hat sich der Parameter Bilirubin bei allen drei TIPS-Indikationen signifikant verschlechtert (s. Tab. 7).

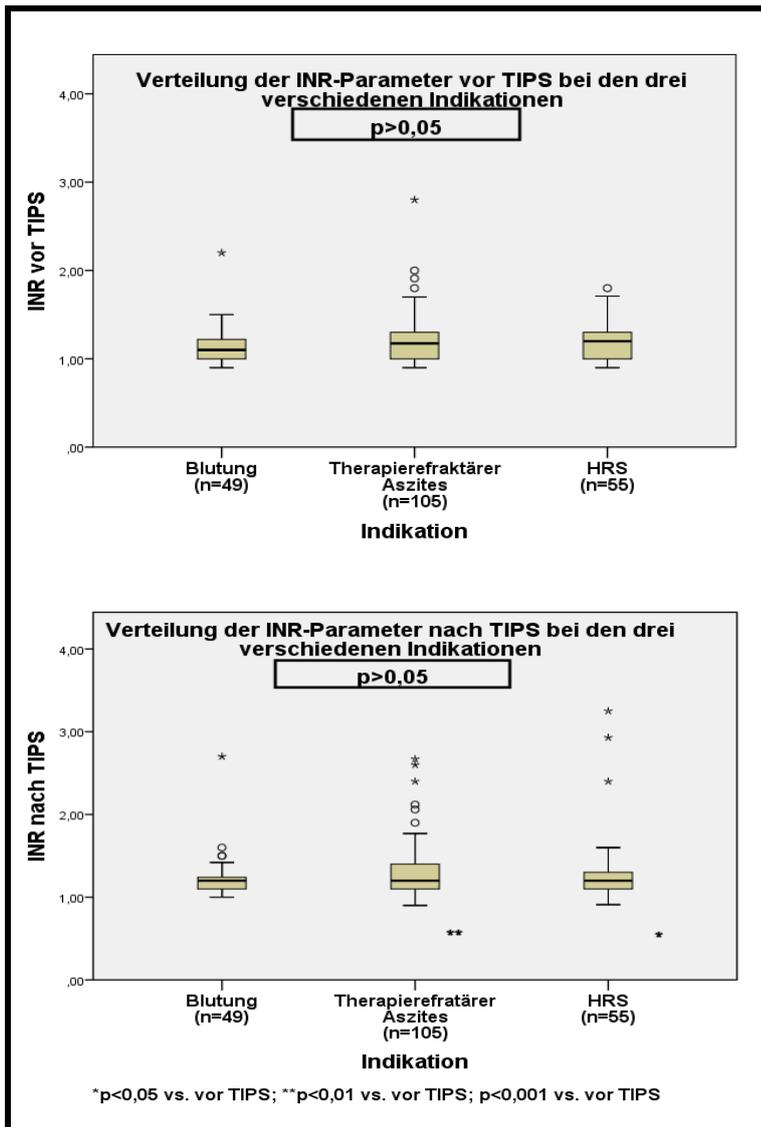


Abb. 7: Verteilung der INR-Werte bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 konnte kein signifikanter Unterschied des Parameters INR gezeigt werden. Nach der TIPS-Anlage hat sich der Parameter INR bei den TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 signifikant verbessert. Bei der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte nach TIPS keine signifikante Besserung oder Verschlechterung des INR gezeigt werden (s. Tab. 7).

Wenn man die Mittelwerte vor und nach TIPS-Anlage bei den einzelnen Indikationen vergleicht, fällt auf, dass bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung nur bezüglich der Parameter Bilirubin und Child-Score ein signifikanter Unterschied vor und nach TIPS-Implantation vorliegt. Der Bilirubin-Wert stieg dabei im Mittel um 0,6 mg/dl nach der TIPS-Anlage an. Der Child-Score verbesserte sich dagegen im Mittel um 1,9 Punkte durch die TIPS-Behandlung. Bei Patienten mit refraktärem Aszites und HRS hatte die TIPS-Anlage dagegen einen signifikanten Einfluss auf die Parameter Kreatinin, Bilirubin, INR sowie Child und MELD-Score. Hierbei lag, mit Ausnahme von Bilirubin und INR, bei allen Parametern eine Verbesserung nach TIPS-Anlage vor (Abb. 3-7, Tab. 7).

	Varizenblutung		Refraktärer Aszites		HRS	
	Vor TIPS	Nach TIPS	Vor TIPS	Nach TIPS	Vor TIPS	Nach TIPS
Kreatinin in mg/dl	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1,4 ± 1,1	1,2 ± 0,6 **	2,4 ± 1,4	1,9 ± 1,3 ***
Bilirubin in mg/dl	1,3 ± 0,8	1,9 ± 1,3 **	1,5 ± 0,9	2,3 ± 1,9 ***	1,6 ± 1,2	2,1 ± 1,7 *
INR	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3 **	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,4 *
Child	6,7 ± 1,6	4,9 ± 2,2 ***	8,7 ± 1,5	5,8 ± 2,8 ***	8,9 ± 1,1	5,6 ± 2,7 ***
MELD	9,3 ± 3,7	9,5 ± 4,1	12,6 ± 4,9	10,7 ± 4,8 ***	16,9 ± 4,7	12,4 ± 5,9 ***
Aszites (kein/mäßig/stark)	54 / 3 / 4	55 / 4 / 2	4 / 37 / 87	72 / 46 / 10	1 / 20 / 50	31 / 29 / 11
HE (kein/Grad1,2/3,4)	39 / 11 / 11	55 / 4 / 2	91 / 30 / 7	106 / 22 / 0	39 / 27 / 5	56 / 14 / 1

Tab. 7: Biochemische und klinische Parameter ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS“) und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS“) bei den Indikationen Varizenblutung, refraktärer Aszites und HRS. *p<0,05;**p<0,01;***p<0,001

4.3.3 Aszites vor und nach TIPS

Bei Betrachtung der Entwicklung bzw. Veränderung von Aszites nach der TIPS-Anlage, war wie zu erwarten, nur sehr selten eine Verschlechterung zu erkennen. Bei der Mehrheit der Patienten verbesserte sich dagegen der Aszites nach der TIPS-Anlage. So erhöhte sich während des Beobachtungszeitraums (473 ± 380 Tage) die Anzahl der Patienten ohne Aszites von 23 % vor TIPS auf 61 % nach TIPS-Anlage. Die Anzahl der Patienten mit mäßigem Aszites hat sich dagegen mit 23 % vor TIPS und 30 % nach TIPS nicht so stark verbessert. Dagegen fiel die Zahl der Patienten mit starkem Aszites um 45 % von ursprünglich 54 % auf 9 % nach TIPS-Anlage ab (Tab. 8).

Vor TIPS-Anlage	Nach TIPS-Anlage		
	Kein Aszites (n=157)	Mäßig (n=80)	Stark (n=23)
Kein Aszites (n=59)	53	5	1
Mäßig (n=60)	33	24	3
Stark (n=141)	71	51	19

Tab. 8: Darstellung der Aszites-Entwicklung im gesamten Patientenkollektiv bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer Minderung des Aszites.

4.3.4 Analyse der Entwicklung von Aszites post TIPS in den Indikationsgruppen

Bei Analyse der Aszites-Entwicklung während des Beobachtungszeitraums (473 ± 380 Tage) in den einzelnen Indikationsgruppen nach der TIPS-Anlage, zeigte sich in allen drei Indikationsgruppen, dass der Aszites bei den meisten Patienten nach TIPS rückläufig war. Unter allen Patienten, hatten solche, mit der TIPS-Indikation Varizenblutung vor und nach TIPS am wenigsten Aszites. Bei Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1 und 2 trat Aszites vor und nach TIPS wesentlich häufiger auf, nahm aber ebenfalls nach der TIPS-Behandlung deutlich ab.

TIPS-Indikation: Varizenblutung

Unter den Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung blieb die Zahl der Patienten ohne Aszites nach der TIPS-Behandlung konstant bei 88 %. Unter den Patienten ohne Aszites vor der TIPS-Anlage, musste nach der Behandlung bei 9 % eine Verschlechterung hin zu Aszitesbildung festgestellt werden. Bei Patienten mit mäßigem oder starkem Aszites verbesserte sich dagegen der Aszites oder blieb konstant (Tab. 9).

<i>Vor TIPS-Anlage</i>	<i>Nach TIPS-Anlage</i>		
	<i>Kein Aszites (n=54)</i>	<i>Mäßig (n=5)</i>	<i>Stark (n=2)</i>
<i>Kein Aszites (n=54)</i>	49	4	1
<i>Mäßig (n=3)</i>	3	0	0
<i>Stark (n=4)</i>	2	1	1

Tab. 9: Darstellung der Aszites-Entwicklung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer Minderung des Aszites.

TIPS-Indikation: Therapierefraktärer Aszites

Bei Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites nahm nach der TIPS-Behandlung die Anzahl der Patienten ohne Aszites von 4 % bei der Intervention auf 56 % nach der Intervention zu. Unter den Patienten, die nach der TIPS-Behandlung kein Aszites aufwiesen, hatten zuvor 65 % einen starken- und 31 % einen mäßigen Aszites

gehabt (Tab. 10). Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites, die bei der Intervention kein Aszites aufwiesen, waren kurz zuvor Aszites punktiert worden.

Vor TIPS-Anlage	Nach TIPS-Anlage		
	Kein Aszites (n=72)	Mäßig (n=46)	Stark (n=11)
Kein Aszites (n=5)	3 *	1	1
Mäßig (n=37)	22	14	1
Stark (n=87)	47	31	9

Tab. 10: Darstellung der Aszites-Entwicklung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) bei Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei den Patienten zu einer drastischen Minderung des Aszites. * bei Intervention.

TIPS-Indikation: HRS Typ 1 und 2

Auch unter den Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1 und 2 sank die Zahl der Patienten mit Aszites drastisch von 99 % vor TIPS-Anlage auf 56 %. Unter den Patienten, die vor der TIPS-Behandlung starken Aszites aufwiesen konnte bei 82 % eine Verbesserung hin zu mäßigem oder sogar keinem Aszites erreicht werden. Unter den Patienten mit mäßigem Aszites vor der TIPS-Implantation zeigte sich nach TIPS kein so starker Effekt wie bei solchen mit starkem Aszites. So zeigte sich unter den Patienten mit mäßigem Aszites eine Verbesserung bei 40 %, 50 % blieben konstant, und 10 % entwickelten einen starken Aszites (Tab. 11).

Vor TIPS-Anlage	Nach TIPS-Anlage		
	Kein Aszites (n=31)	Mäßig (n=29)	Stark (n=11)
Kein Aszites (n=1)	1	0	0
Mäßig (n=20)	8	10	2
Stark (n=50)	22	19	9

Tab. 11: Darstellung der Aszites-Entwicklung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1, 2 in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer starken Minderung des Aszites.

4.3.5 HE vor und nach TIPS

Wird die Entwicklung bzw. Veränderung der HE nach TIPS-Anlage in dem Beobachtungszeitraum (473 ± 380 Tage) betrachtet, fällt auf, dass von den Patienten ohne HE vor TIPS keiner eine schwere HE im Grad 3 oder 4 nach der TIPS-Anlage entwickelte. Bei lediglich 6 % der Patienten ohne HE vor TIPS entwickelte sich nach der TIPS-Anlage eine HE im Grad 1 oder 2. 94 % der Patientengruppe ohne HE vor TIPS, hatte auch nach TIPS-Anlage keine HE. Die Patienten mit HE vor TIPS-Anlage wiesen meist sogar eine Verbesserung ihrer HE nach TIPS-Anlage auf. Von ursprünglich 26 % der Patienten mit HE Grad 1, 2 vor TIPS-Anlage, lagen nach TIPS-Anlage nur noch 15 % in dieser Kategorie. Auch die Anzahl der Patienten mit HE Grad 3, 4 war von 9 % vor TIPS auf 1 % nach TIPS gesunken (Tab. 12).

<i>Vor TIPS-Anlage</i>	<i>Nach TIPS-Anlage</i>		
	<i>Keine HE (n=217)</i>	<i>HE Grad 1,2 (n=40)</i>	<i>HE Grad 3,4 (n=3)</i>
<i>Keine HE (n=169)</i>	158	11	0
<i>HE Grad 1,2 (n=68)</i>	40	26	2
<i>HE Grad 3,4 (n=23)</i>	19	3	1

Tab. 12: Darstellung der HE-Entwicklung im gesamten Patientenkollektiv bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.

4.3.6 Analyse der Entwicklung von HE post TIPS in den Indikationsgruppen

Wird die Entwicklung der HE nach der TIPS-Behandlung in den einzelnen Indikationsgruppen betrachtet, fällt auf, dass durchweg bei allen Indikationen ein Trend zur Verbesserung der HE zu beobachten ist.

TIPS-Indikation: Varizenblutung

Bei den Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte dabei durch die TIPS-Anlage eine Verbesserung bei 96 % der Patienten mit ursprünglich schwerer HE im Stadium 3, 4 erreicht werden. Auch von den Patienten mit einer HE Grad 1, 2 vor TIPS verschlechterten sich nur 3 % hin zu einer HE Grad 3, 4. Patienten ohne HE vor TIPS, stell-

ten sowohl vor, als auch nach der TIPS-Behandlung die Mehrheit dar und auch hier musste nur bei 7 % der Patienten eine Verschlechterung hin zu HE Grad 2, 3 festgestellt werden (Tab. 13).

<i>Vor TIPS-Anlage</i>	<i>Nach TIPS-Anlage</i>		
	<i>Keine HE (n=55)</i>	<i>HE Grad 1,2 (n=4)</i>	<i>HE Grad 3,4 (n=2)</i>
<i>Keine HE (n=39)</i>	38	1	0
<i>HE Grad 1,2 (n=11)</i>	7	2	2
<i>HE Grad 3,4 (n=11)</i>	10	1	0

Tab. 13: Darstellung der HE-Entwicklung bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.

TIPS-Indikation: Therapierefraktärer Aszites

Auch unter den Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites führte die TIPS-Anlage nur bei 8 % zu einer Verschlechterung im Sinne einer Entwicklung von HE Grad 1, 2. Bei den restlichen Patienten dieser Indikationsgruppe verbesserte sich die HE unter der TIPS-Behandlung oder verblieb in ihrem Ursprungs-Stadium. Von den Patienten mit einer HE im Stadium 1, 2, 3 oder 4 vor der TIPS-Behandlung hatten 68 % nach der TIPS-Anlage keine HE mehr, 32 % hatten noch eine HE im Grad 1, 2 (Tab. 14).

<i>Vor TIPS-Anlage</i>	<i>Nach TIPS-Anlage</i>		
	<i>Keine HE (n=106)</i>	<i>HE Grad 1,2 (n=22)</i>	<i>HE Grad 3,4 (n=0)</i>
<i>Keine HE (n=91)</i>	81	10	0
<i>HE Grad 1,2 (n=30)</i>	19	11	0
<i>HE Grad 3,4 (n=7)</i>	6	1	0

Tab. 14: Darstellung der HE-Entwicklung bei Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.

TIPS-Indikation: HRS Typ 1 und 2

Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1 und 2 zeigten durchweg keine Verschlechterung der HE nach der TIPS-Anlage auf. So entwickelte sich unter den Patienten, die vor der TIPS keine HE hatten, auch nach der TIPS-Anlage keine HE. Unter den Patienten mit einer HE Grad 1, 2 vor TIPS hatten zumindest 52 % nach der TIPS-Anlage keine HE mehr. Die restlichen 48 % verblieben nach TIPS in ihrem Ursprungsstadium. Auch bei 80 % der Patienten mit einer HE Grad 3, 4 konnte durch die TIPS-Behandlung eine Verbesserung erreicht werden (Tab. 15).

<i>Vor TIPS-Anlage</i>	<i>Nach TIPS-Anlage</i>		
	<i>Keine HE (n=56)</i>	<i>HE Grad 1,2 (n=14)</i>	<i>HE Grad 3,4 (n=1)</i>
<i>Keine HE (n=39)</i>	39	0	0
<i>HE Grad 1,2 (n=27)</i>	14	13	0
<i>HE Grad 3,4 (n=5)</i>	3	1	1

Tab. 15: Darstellung der HE-Entwicklung bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1, 2 bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.

4.3.7 Kreatinin in Abhängigkeit vom Vorliegen einer HE vor TIPS-Anlage

In dieser Analyse wurde untersucht, ob sich der Parameter Kreatinin in den einzelnen Indikationsgruppen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer HE vor TIPS-Anlage unterscheidet. Dabei zeigte sich bei Patienten mit Varizenblutung ein signifikant höheres Serum-Kreatinin vor TIPS-Anlage, wenn eine HE vor der TIPS-Behandlung vorlag. Das Serum-Kreatinin lag in dieser Indikationsgruppe bei solchen Patienten mit einer HE vor TIPS im Durchschnitt bei 0,98 mg/dl und war damit um 0,11 mg/dl höher, als bei Patienten ohne eine HE vor TIPS-Anlage (0,87 mg/dl) (Abb. 8).

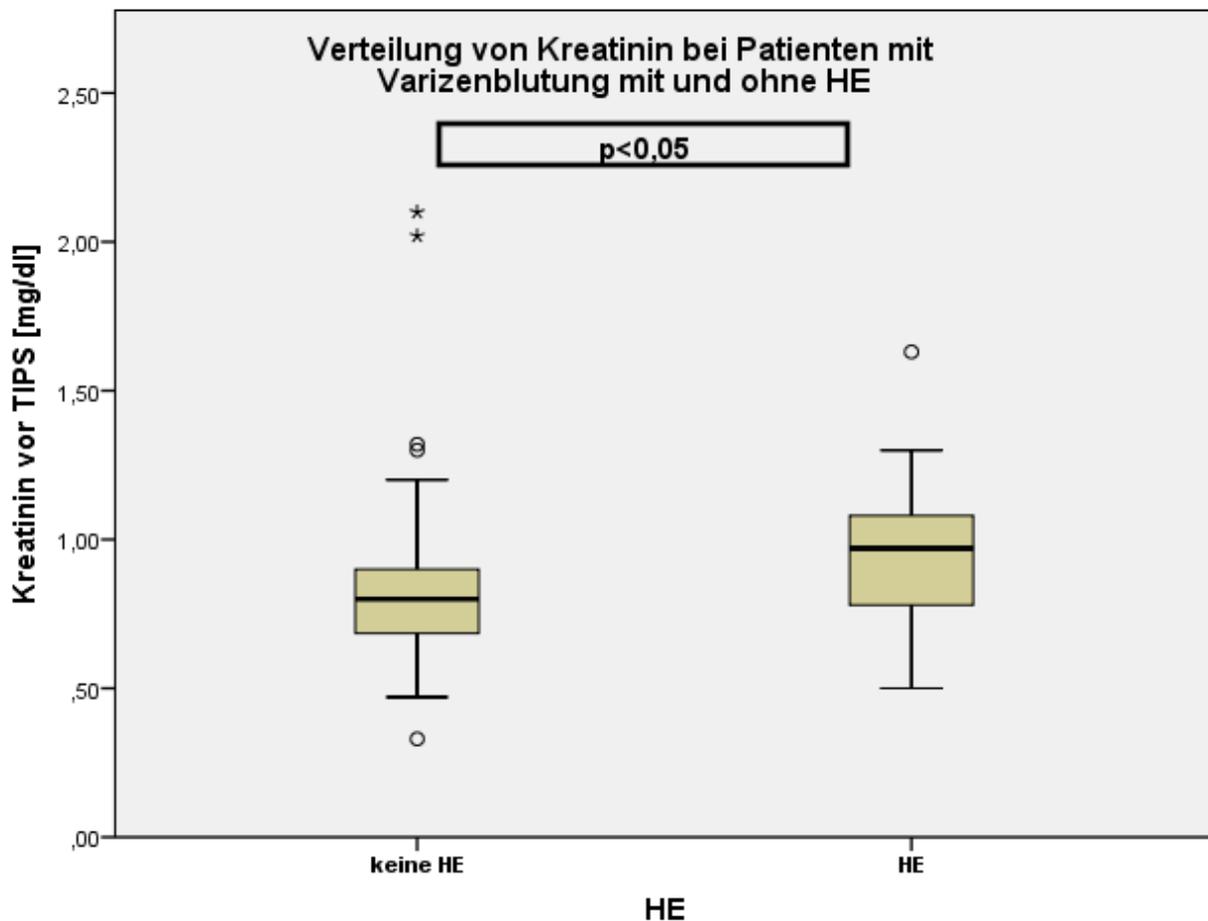


Abb. 8: Verteilung von Kreatinin bei Patienten mit Varizenblutung mit und ohne HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage. Das Serum-Kreatinin ist bei Patienten mit einer HE vor TIPS-Anlage signifikant höher, als bei solchen ohne HE vor TIPS-Anlage. Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe keine HE: 0,87 [mg/dl]; Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe HE: 0,98 [mg/dl], $p < 0,05$.

Bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS ergab sich ein ähnlicher Trend wie bei Patienten mit einer Varizenblutung, der aber nicht signifikant war (Abb. 9).

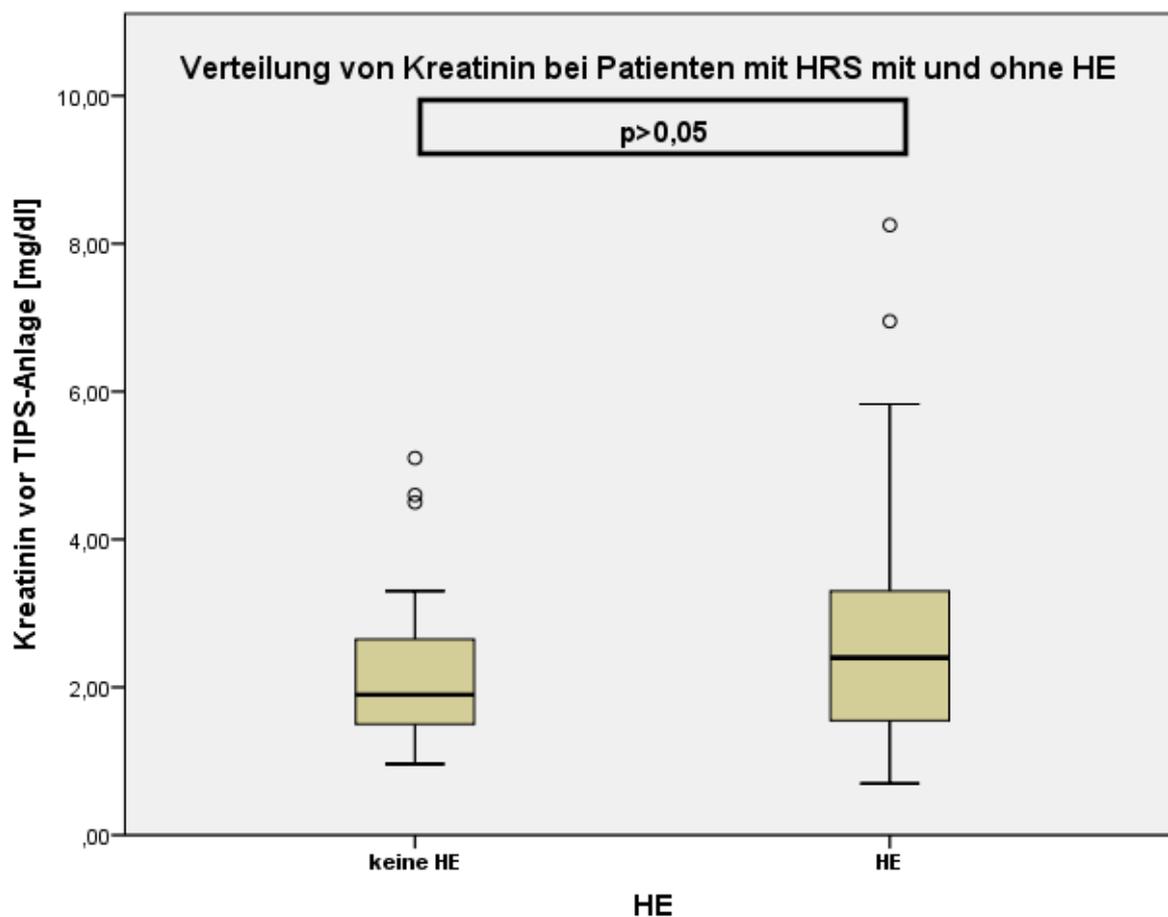


Abb. 9: Verteilung von Kreatinin bei Patienten mit HRS mit und ohne HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage. Es zeigte sich ein Trend zu Unterschieden im Kreatininwert bei Patienten mit bzw. ohne HE. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant. Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe keine HE: 2,17 [mg/dl]; Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe HE: 2,75 [mg/dl], $p > 0,05$.

In der Indikationsgruppe therapierefraktärer Aszites zeigten sich wiederum vor TIPS-Anlage signifikant höhere Serum-Kreatinin-Werte bei Patienten mit einer HE vor TIPS. Das Serum-Kreatinin lag in dieser Indikationsgruppe bei solchen Patienten mit einer HE vor TIPS im Durchschnitt bei 1,73 mg/dl und war damit um 0,39 mg/dl höher, als bei Patienten ohne eine HE vor TIPS-Anlage (1,34 mg/dl) (Abb. 10).

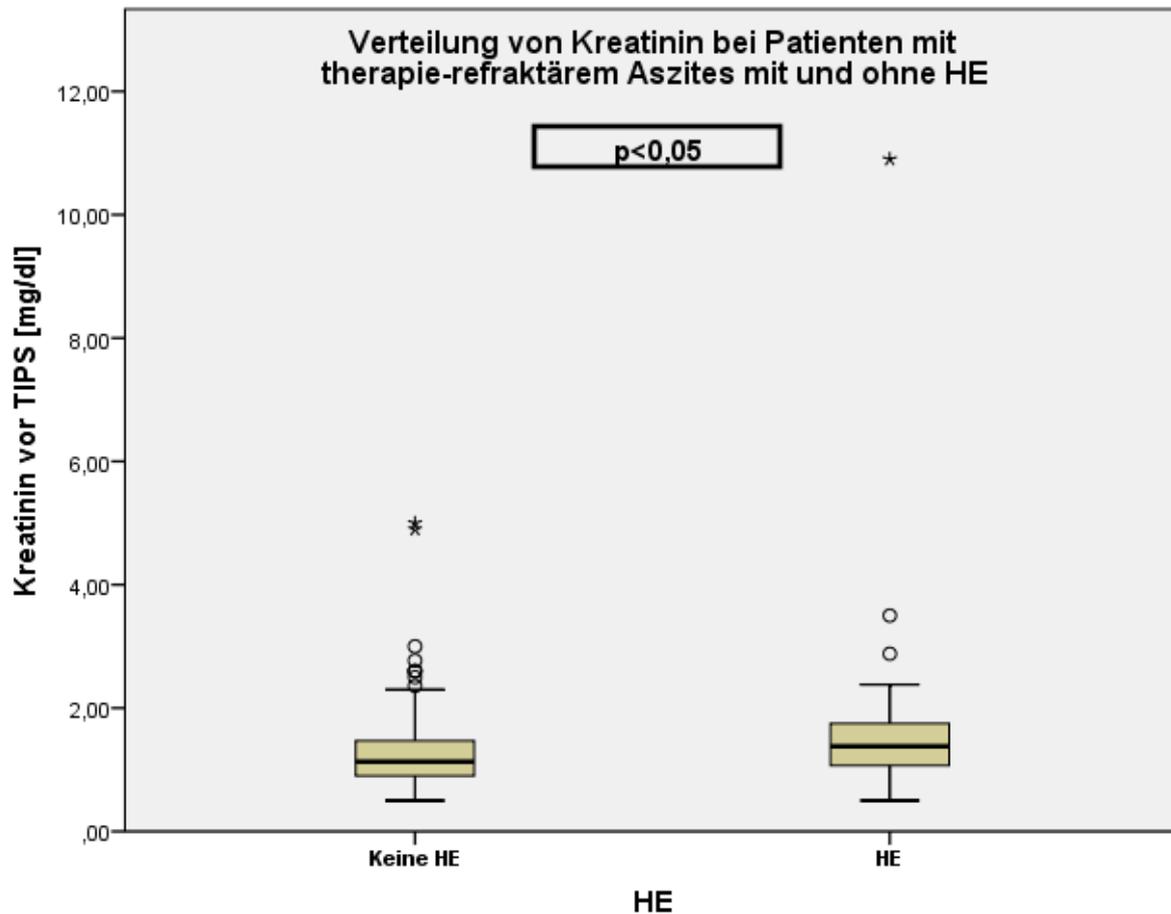


Abb. 10: Verteilung von Kreatinin bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites mit und ohne HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage. Das Serum-Kreatinin ist bei Patienten mit einer HE vor TIPS-Anlage signifikant höher, als bei solchen ohne HE vor TIPS-Anlage. Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe keine HE: 1,34 mg/dl; Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe HE: 1,73 mg/dl, $p < 0,05$.

4.4 Überleben

4.4.1 Überleben nach TIPS-Anlage für die verschiedenen Indikationen

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 473 Tagen mit einer Standardabweichung von ± 380 Tagen beobachtet. Über diesen Zeitraum sind 81 von 260 (31 %) Patienten verstorben. In der Überlebensstatistik zeigten die Patienten mit der

TIPS-Indikation HRS Typ 1 und 2 ein signifikant schlechteres Überleben nach der TIPS-Anlage auf, als Patienten mit Varizenblutung oder therapierefraktärem Aszites (Abb. 11).

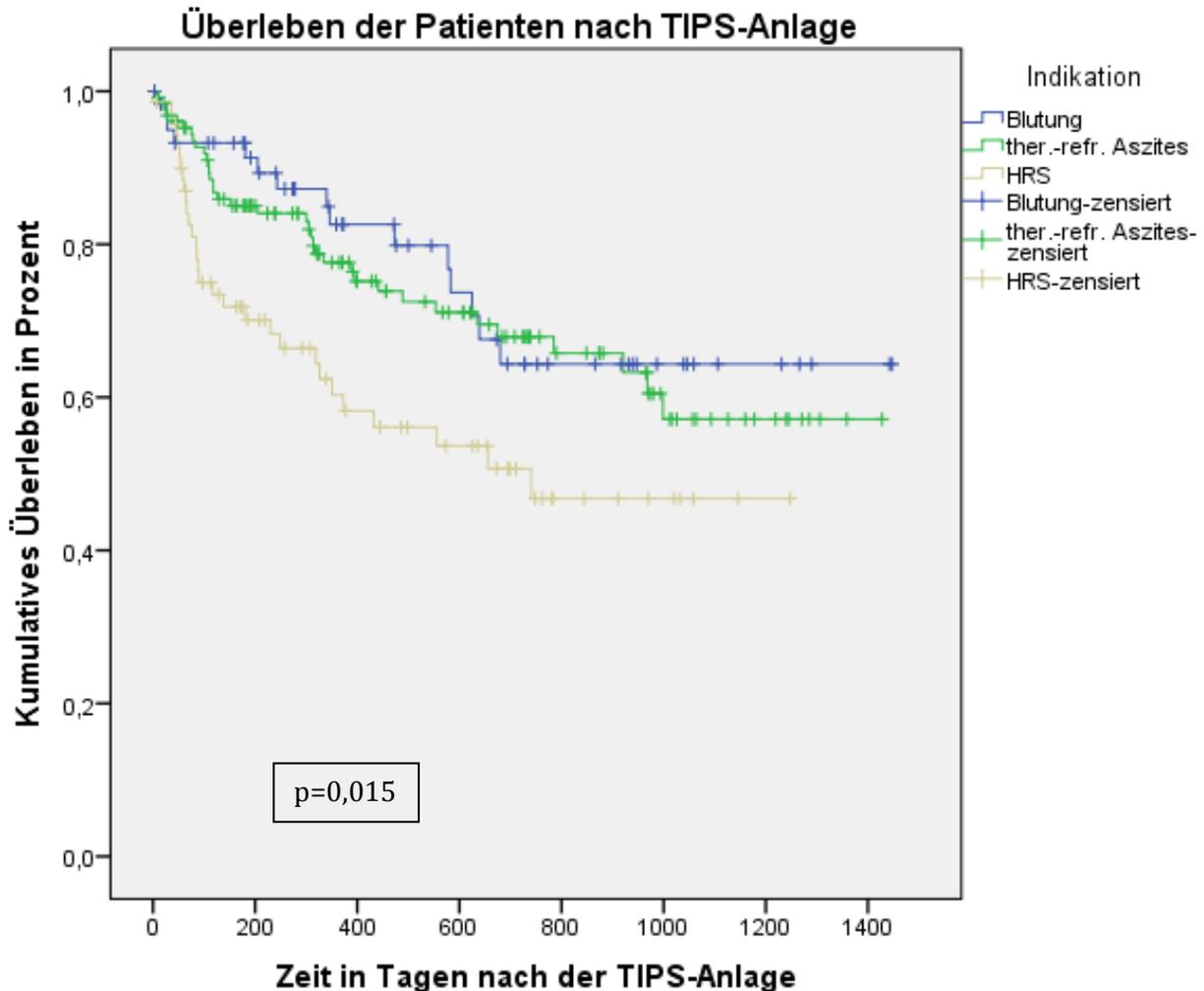


Abb. 11: Überleben der Patienten nach TIPS-Anlage für die verschiedenen Indikationen. Gezeigt sind Kaplan-Meier-Kurve und Log rank Vergleich zwischen den verschiedenen Indikationen für die TIPS-Anlage. Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1 und 2 zeigten ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage, $p=0,015$

4.4.2 Analyse der Prädiktoren für das postinterventionelle Überleben

In der Analyse der stärksten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben wurden alle Patienten an Hand von Univariat-Analysen gemeinsam ausgewertet (Tab. 16). In der Einzelfaktorenanalyse waren dann Kreatinin, Bilirubin und HE die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben (Tab. 17). Wenn man den MELD- und Child-Score

in dieser Analyse mit betrachtete, stellten diese sich als stärkste unabhängige Prädiktoren im Überleben nach TIPS-Implantation heraus (Tab. 17).

Parameter	P
HE	0,001
Kreatinin	0,001
Bilirubin	0,003
Aszites	0,022
INR	0,074
Albumin im Serum	0,524
MELD	0,000
Child	0,000

Tab. 16: Analyse unabhängiger Prädiktoren für das Überleben nach TIPS-Anlage. Auswertung aller Patienten in der Univariat-Analyse

Parameter	P	HR	Konfidenzintervall
Kreatinin	0,012	1,218	1,045-1,419
Bilirubin	0,005	1,496	1,130-1,981
HE	0,009	1,860	1,167-2,964
Child	0,013	1,306	1,058-1,612
MELD	0,002	1,115	1,042-1,193

Tab. 17: Einzelfaktorenanalyse (Multivariatanalyse) der wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben nach TIPS-Implantation

4.4.3 Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit von der Leberfunktion

In der folgenden Analyse wurde das gesamte Patientenkollektiv in Abhängigkeit von der Leberfunktion vor der TIPS-Anlage, gemessen am MELD-Score, in zwei Gruppen geteilt: MELD \leq 11 und MELD $>$ 11. Diese zwei Gruppen ergaben sich aus dem Median des MELD-Scores nach TIPS-Anlage. In beiden Gruppen wurde das Überleben der Patienten nach der TIPS-Anlage für die verschiedenen Indikationen gezeigt. In der Patientengruppe mit einem MELD-Score \leq 11 wiesen Patienten mit einem HRS Typ 1 und 2 ein signifikant schlechteres Überleben auf im Vergleich mit den Indikationen Varizenblu-

tion und therapierefraktärer Aszites. Auch bei Betrachtung der Überlebenskurven wird deutlich, dass Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung oder therapierefraktärer Aszites ein signifikant besseres Überleben aufweisen, wenn ihre Leberfunktion mit einem MELD-Score ≤ 11 nur leicht verschlechtert ist. Bei Patienten mit einem HRS Typ 1 oder 2 haben dagegen selbst bei einer nur gering verschlechterten Leberfunktion ein signifikant schlechteres Überleben unter den drei Indikationsgruppen (Abb. 12).

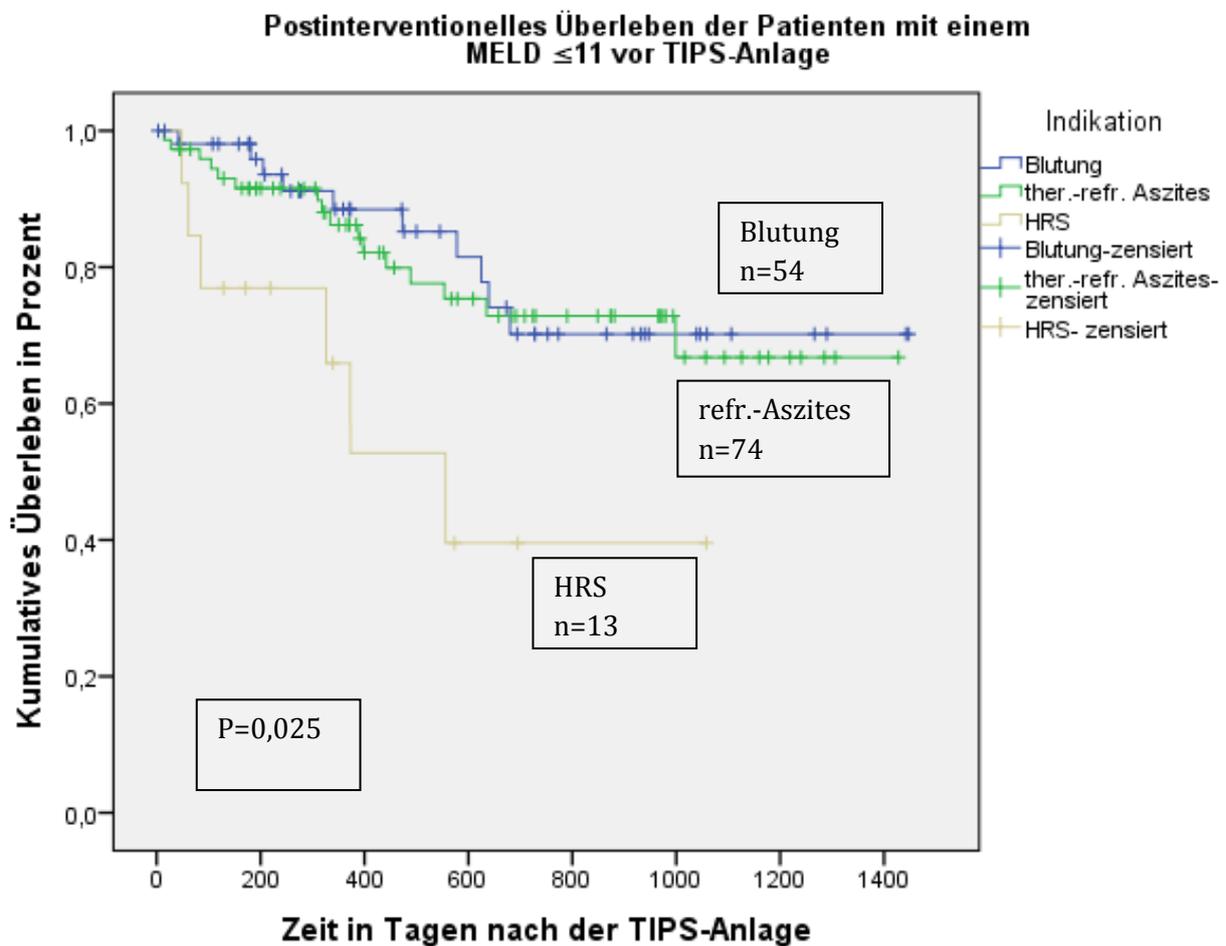


Abb. 12: Überleben der Patienten mit einem MELD ≤ 11 vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikation: Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites, HRS Typ 1 und 2. Patienten mit der Indikation Varizenblutung und therapierefraktärer Aszites haben ein signifikant besseres Überleben, als Patienten mit der Indikation HRS, wenn vor der TIPS-Anlage die Leberfunktion mit einem MELD ≤ 11 noch relativ gut erhalten war, $p=0,025$

In der Patientengruppe mit einem MELD-Score > 11 konnte dagegen kein signifikanter Unterschied im Überleben nach TIPS-Anlage unter den drei Indikationsgruppen gezeigt werden. So kann an Hand der Überlebenskurven unter den drei Indikationsgruppen lediglich ein ähnlich schlechtes Überleben bei einer schlechten Leberfunktion mit einem MELD > 11 gezeigt werden (Abb. 13).

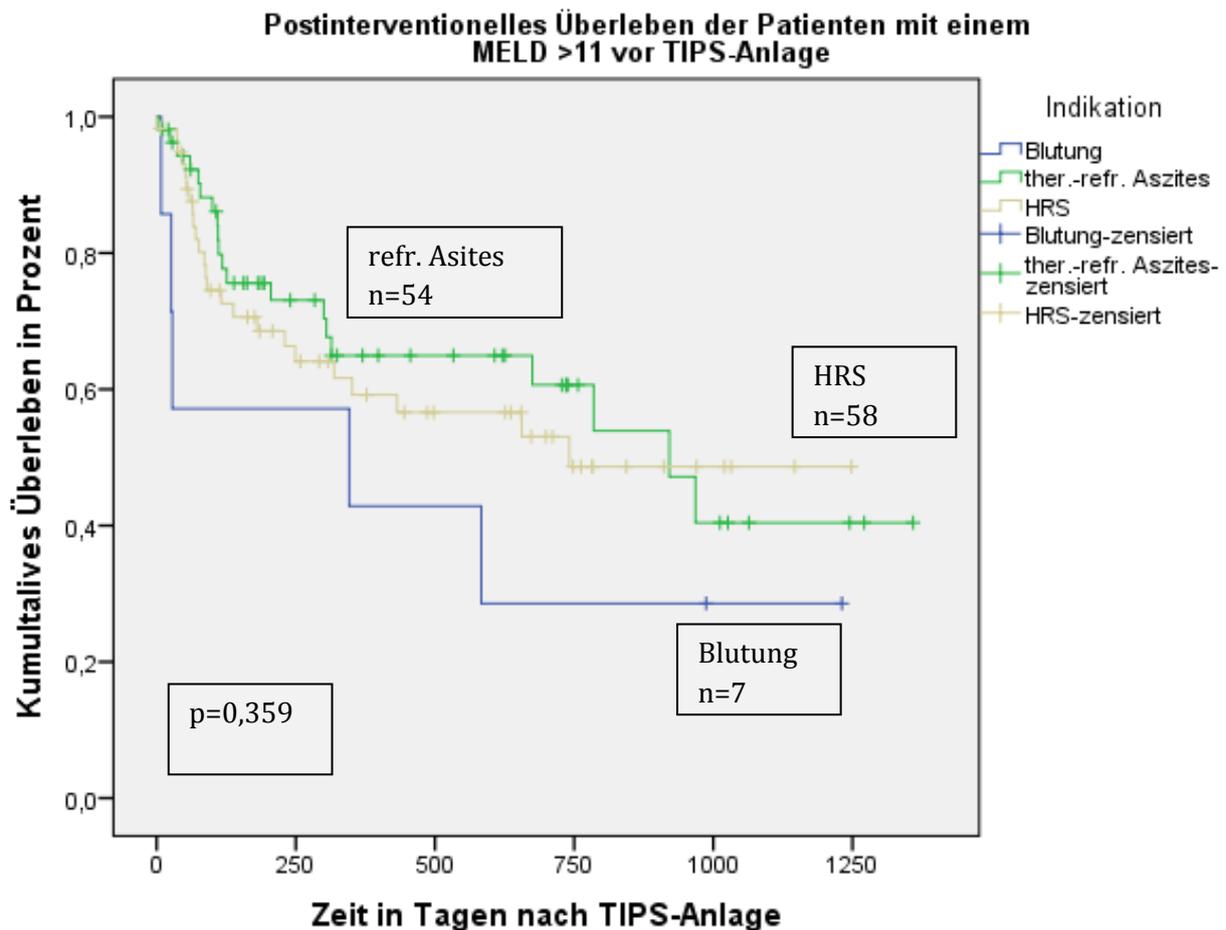


Abb. 13: Überleben der Patienten mit einem MELD > 11 vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikation: Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites, HRS Typ 1 und 2. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben unter den verschiedenen Indikationsgruppen bei einer schlecht erhaltenen Leberfunktion mit einem MELD > 11 gezeigt werden, $p=0,359$

4.4.4 Auswertung des Überlebens in Abhängigkeit von der Leberfunktion und dem Vorliegen von HE

In dieser Auswertung wurde das postinterventionelle Überleben der Patienten mit oder ohne HE vor TIPS-Anlage in Abhängigkeit von der TIPS-Indikation sowie der Leberfunktion, gemessen. Das Patientenkollektiv wurde wiederum in 2 Gruppen je nach Leberfunktion, gemessen am MELD-Score aufgeteilt: MELD \leq 11 und MELD $>$ 11. Es wurde somit analysiert, in wie fern sich eine schlechte Leberfunktion bei Vorliegen bzw. nicht Vorliegen von HE vor TIPS, auf das Überleben nach der TIPS-Anlage bei den einzelnen Indikationsgruppen auswirkt.

Dabei konnte bei Patienten mit der Indikation Varizenblutung weder in der Gruppe mit einem MELD-Score \leq 11, noch in der Gruppe mit einem MELD $>$ 11 ein signifikanter Zusammenhang zwischen HE vor TIPS und der Mortalität gezeigt werden. Es konnte demnach im Überleben nach TIPS-Anlage weder bei gut, noch bei schlecht erhaltener Leberfunktion ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen mit- oder ohne HE vor TIPS gezeigt werden (Abb. 14, 15)

In den folgenden sechs Abbildungen ist das Überleben der Patienten mit oder ohne HE vor TIPS-Anlage in Abhängigkeit von der TIPS-Indikation sowie der Leberfunktion, gemessen am MELD-Score dargestellt. Gezeigt sind Kaplan Meier-Kurve und Log rank Vergleich zwischen den verschiedenen Indikationen für die TIPS-Anlage: Varizenblutung (Abb. 14, 15), therapierefraktärer Aszites (Abb. 16, 17) und HRS (Abb. 18, 19).

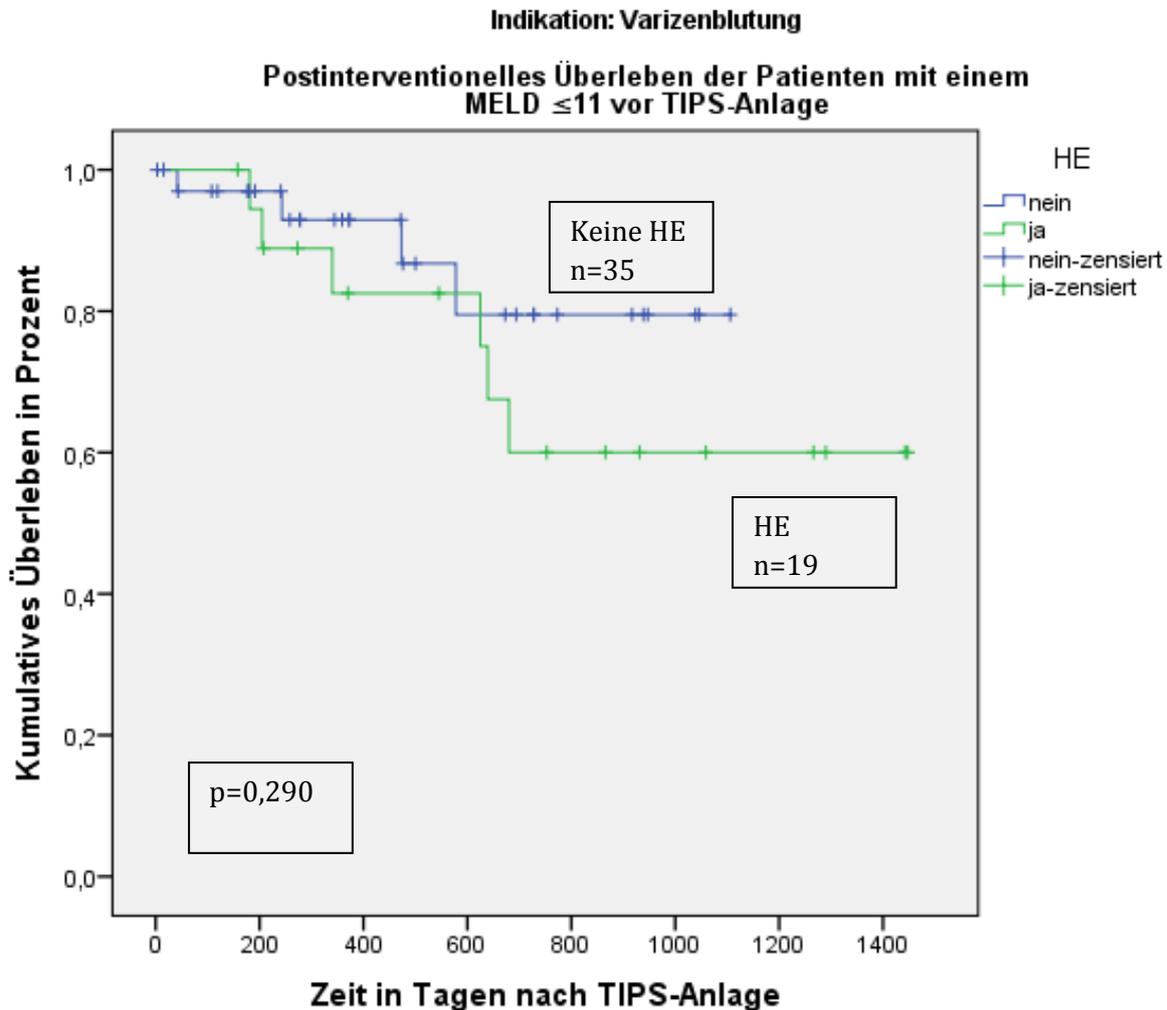


Abb. 14: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung mit einem MELD ≤ 11 und mit oder ohne HE vor TIPS: Es konnte kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD ≤ 11 gezeigt werden, $p=0,290$

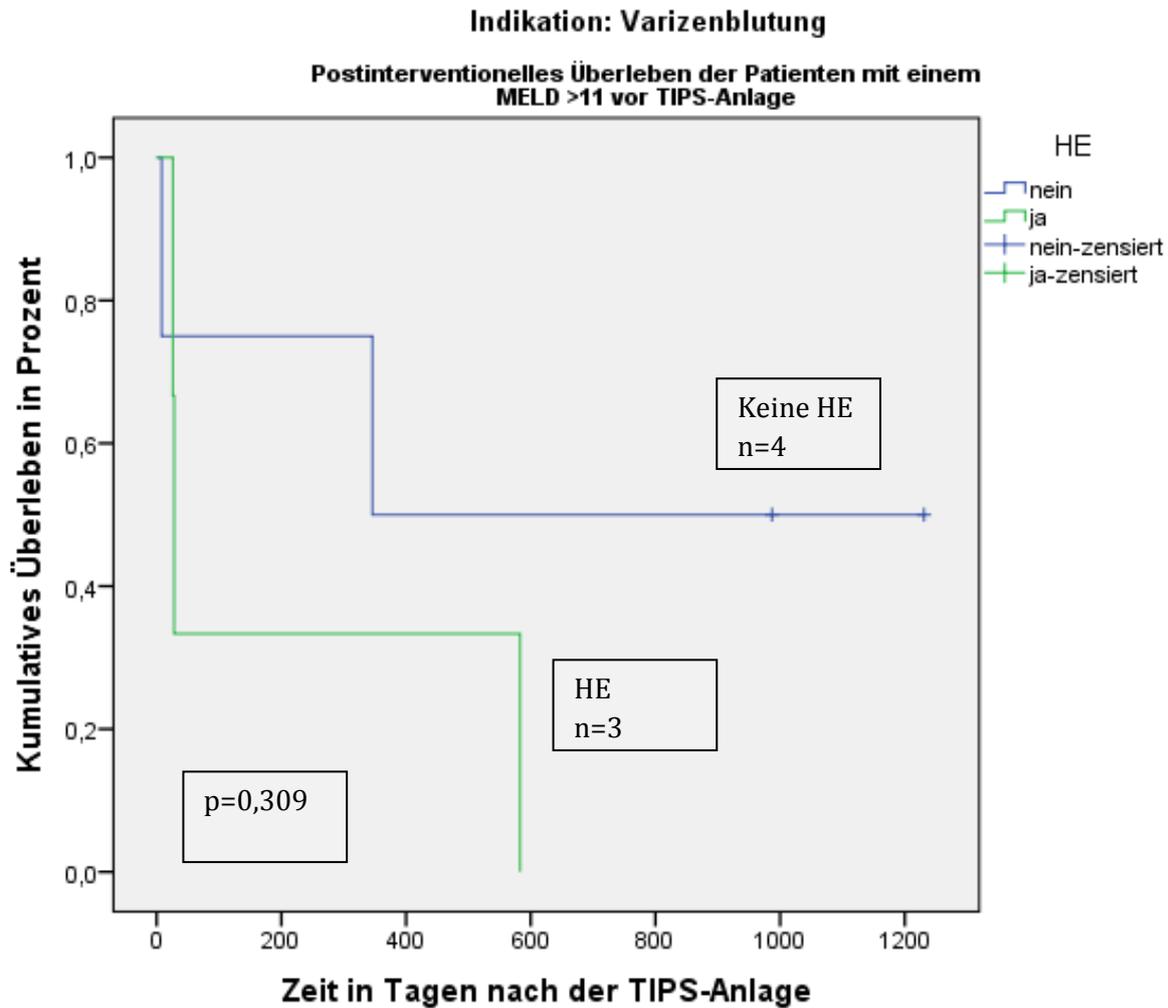


Abb. 15: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung mit einem MELD > 11 und mit oder ohne HE vor TIPS: Es konnte kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD > 11 gezeigt werden, $p=0,309$

Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites zeigten dagegen bei einer gering verschlechterten Leberfunktion ein signifikant schlechteres Überleben bei vorbestehender HE auf. Patienten ohne HE vor TIPS-Anlage hatten also bei einem MELD-Score ≤ 11 ein signifikant besseres postinterventionelles Überleben, als solche mit einer HE vor TIPS-Anlage. Lag der MELD-Score aber > 11 Punkten, konnte zwar ein Trend aber kein signifikanter Unterschied im Überleben dargestellt werden, wenn eine HE vor TIPS vorlag. Bei Betrachtung der Überlebenskurven wird deutlich, dass bei Patienten mit einer schlechten Leberfunktion die Mortalität bei Patienten mit oder ohne HE ähnlich hoch ist.

Bei Patienten mit einer nicht oder gering verschlechterten Leberfunktion hatten solche ein besseres postinterventionelles Überleben, die vor TIPS-Anlage keine HE aufwiesen. Demnach hat bei Patienten mit relativ gut erhaltener Leberfunktion die HE einen Einfluss auf die postinterventionelle Mortalität (Abb. 16, 17).

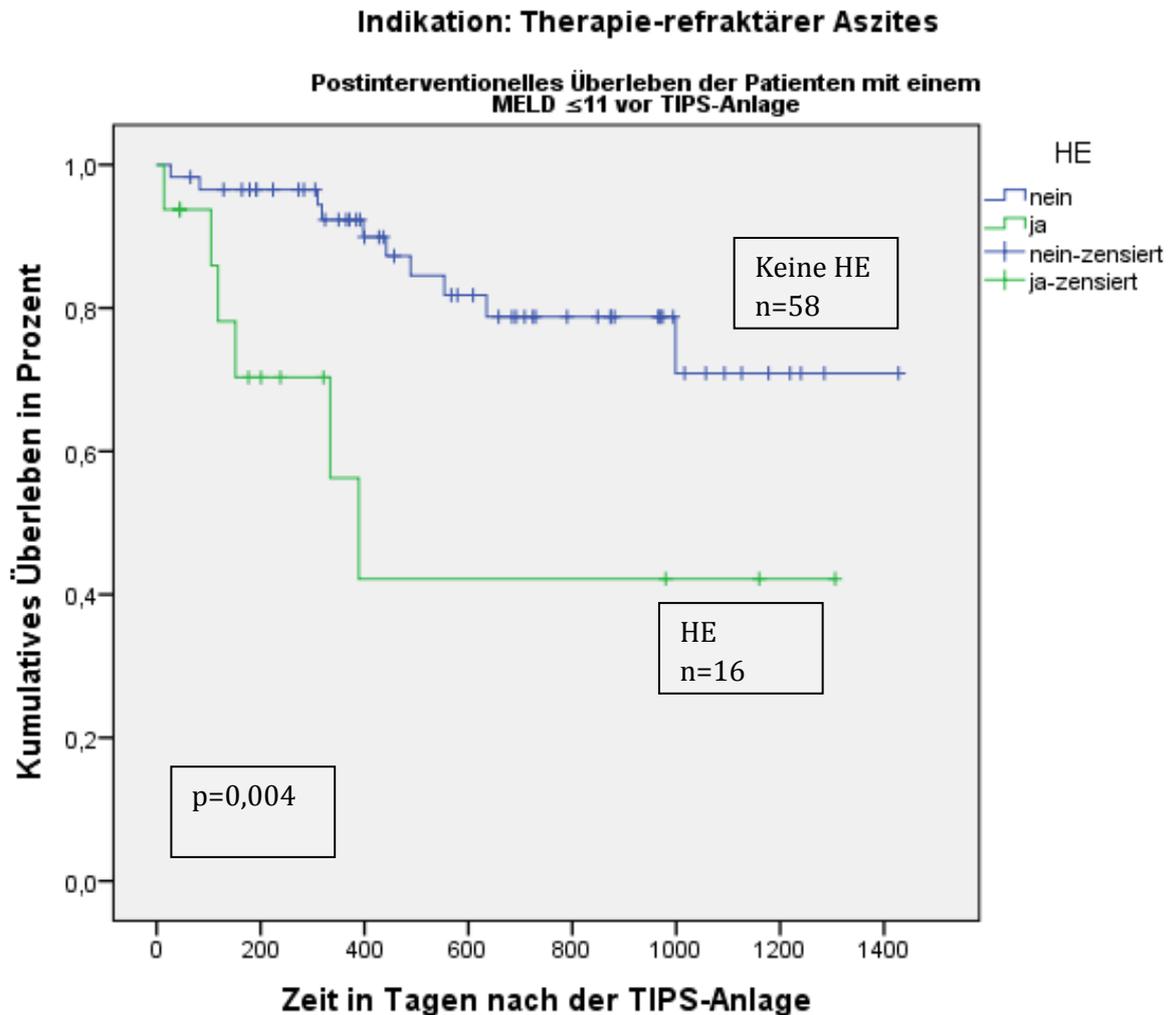


Abb. 16: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites mit einem MELD ≤ 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein signifikant schlechteres postinterventionelles Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD ≤ 11 gezeigt werden, $p=0,004$

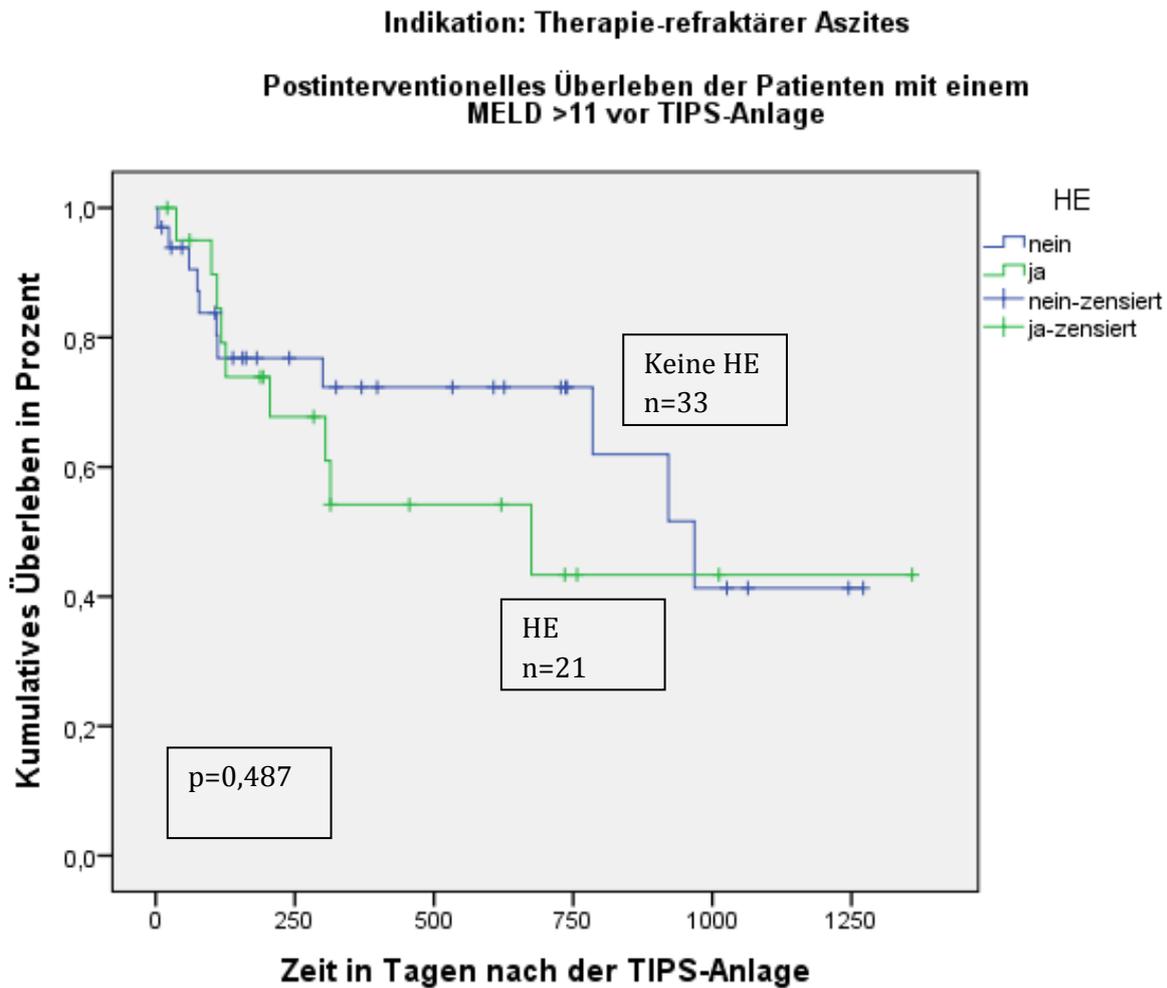


Abb. 17: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites mit einem MELD > 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein Trend aber kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD > 11 gezeigt werden, $p=0,487$.

Bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1 oder 2 hatte eine vorbestehende HE weder bei Patienten mit einem MELD-Score ≤ 11 noch bei Patienten mit einem MELD > 11 einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der TIPS-Anlage. So konnte bei diesen Patienten zwar ein Trend aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden HE, der Leberfunktion vor TIPS und der Mortalität nach TIPS-Implantation gezeigt werden. Dies ist möglicherweise auch auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen (Abb. 18, 19).

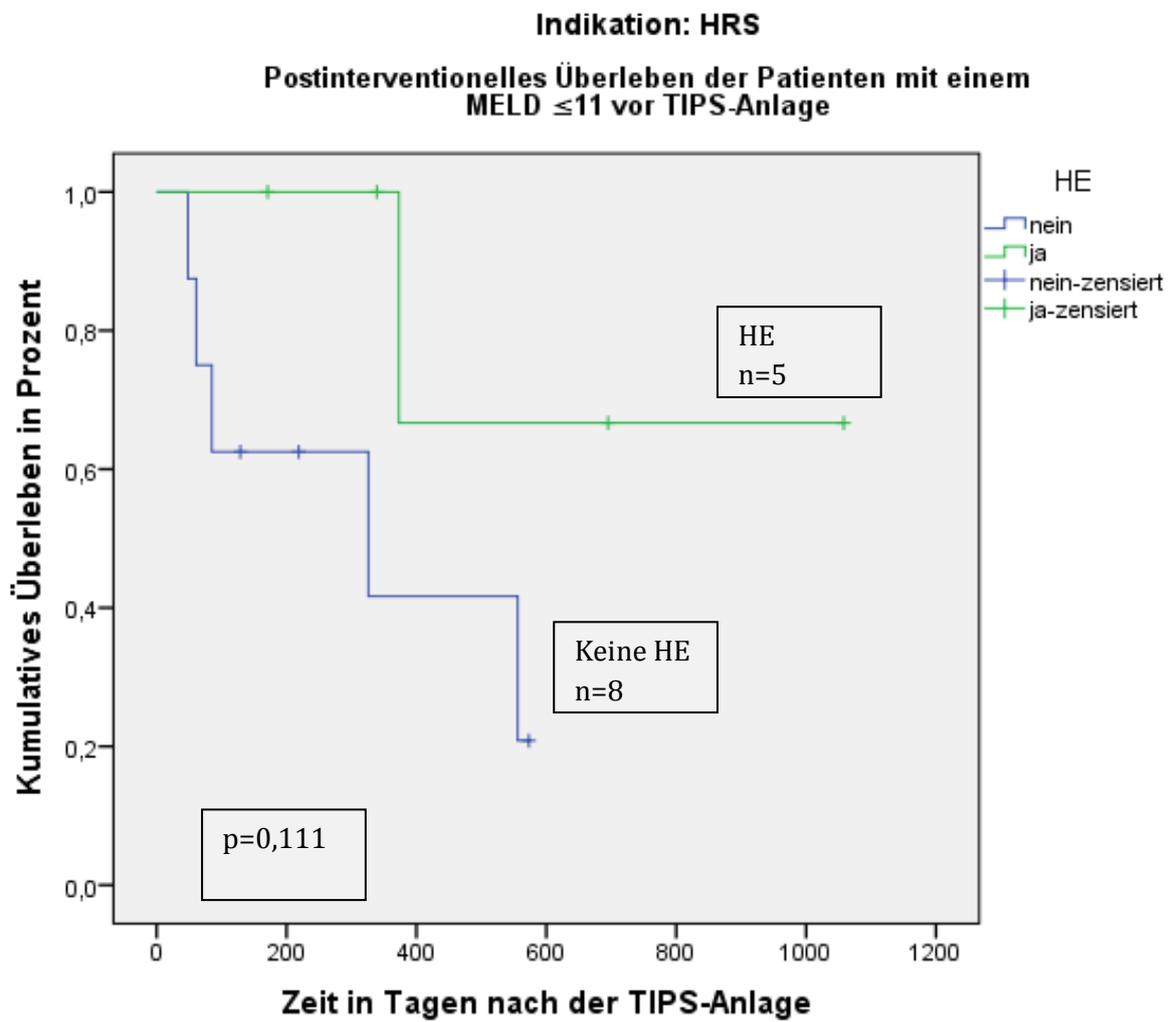


Abb. 18: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation HRS mit einem MELD ≤ 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein Trend aber kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD ≤ 11 gezeigt werden, $p=0,111$

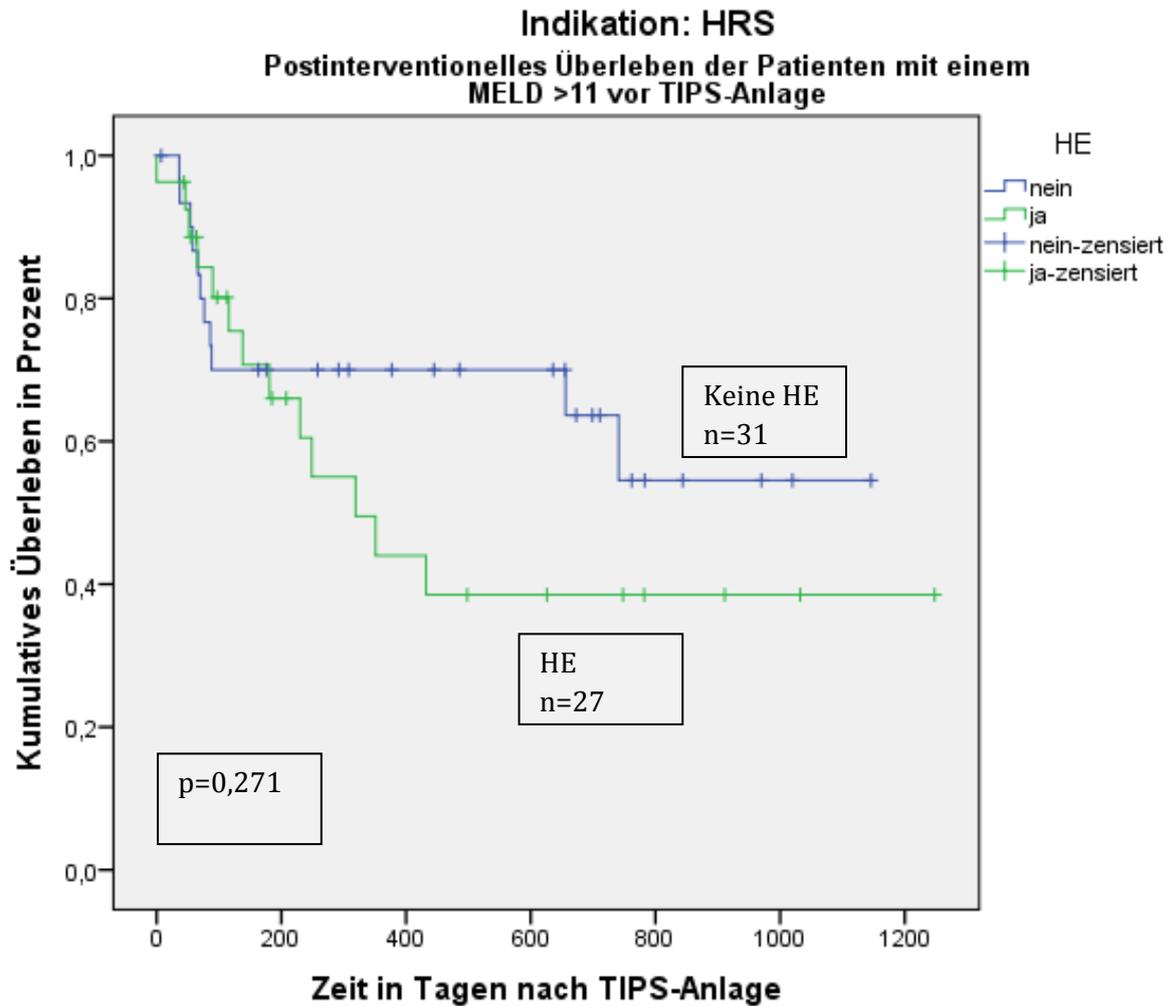


Abb. 19: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation HRS mit einem MELD > 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein Trend aber kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD > 11 gezeigt werden, $p=0,271$

4.4.5 Differenzierte Auswertung des Überlebens nach Indikationsstellung

In der differenzierten Auswertung wurde der Einfluss der Prädiktoren HE, Child- und MELD- Score auf die Mortalität der Patienten in Abhängigkeit von ihrer TIPS-Indikation geprüft. Bei allen drei Indikationsgruppen bestand ein Trend zu einer höheren Mortalität bei Patienten mit einer vorbestehenden HE. Interessanterweise zeigte sich aber nur bei Patienten mit refraktärem Aszites ein signifikanter Zusammenhang zwischen HE vor TIPS und Mortalität (Abb. 20). Bei Patienten mit Varizenblutung oder HRS hatte eine vorbestehende HE dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

ten nach TIPS-Implantation (Abb. 21, 22). Dies ist möglicherweise auch auf die Fallzahl zurückzuführen.

Die folgenden drei Abbildungen stellen das Überleben der Patienten mit oder ohne HE vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikationen: Therapierefraktärer Aszites (Abb. 20), Blutung (Abb. 21) und HRS (Abb. 22) dar. Gezeigt sind Kaplan-Meier-Kurve und Log rank Vergleich zwischen den verschiedenen Indikationen für die TIPS-Anlage.

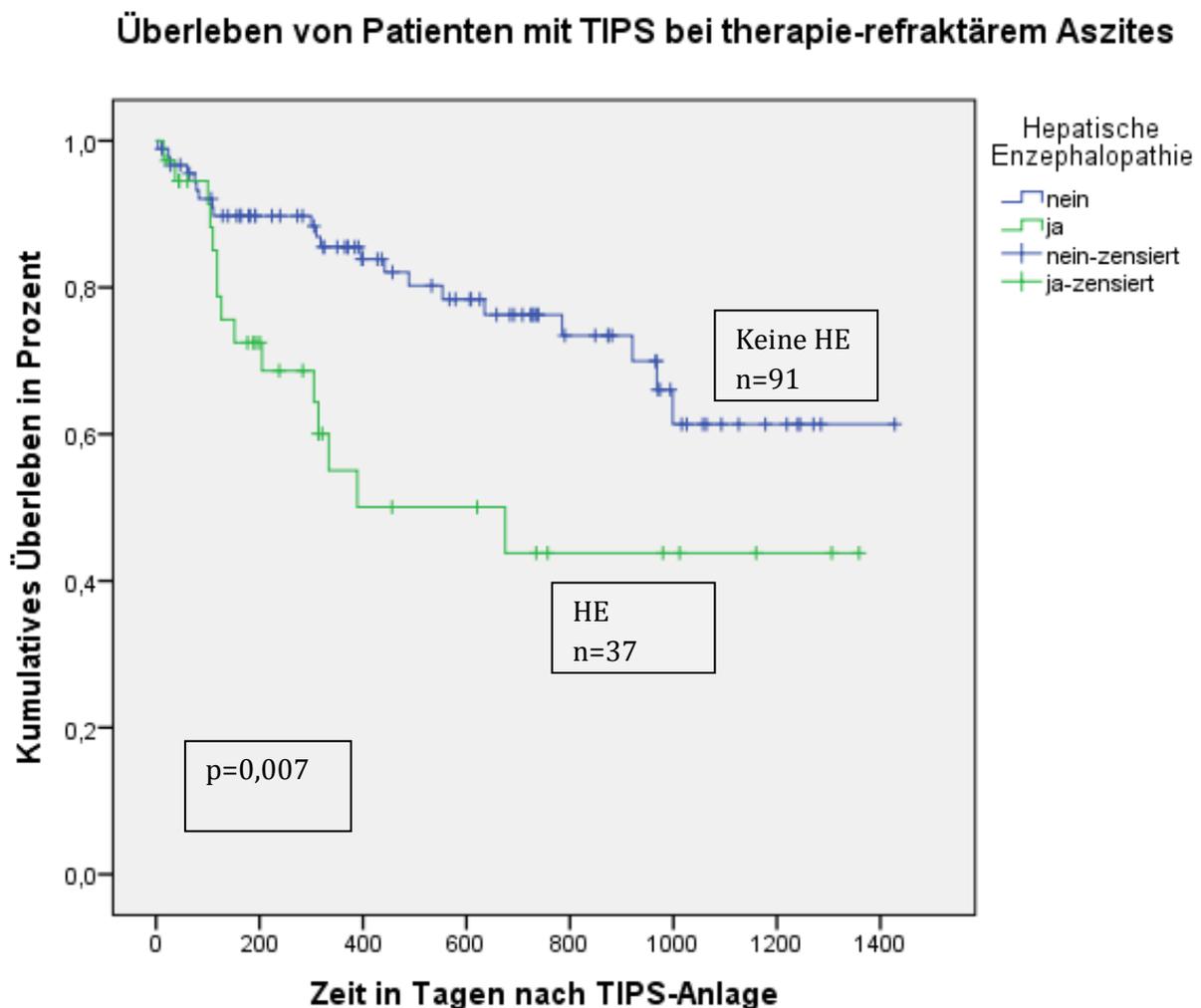


Abb. 20: Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites zeigten bei Vorliegen von HE vor der TIPS-Anlage ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage auf, $p=0,007$

Überleben von Patienten mit TIPS bei Blutung

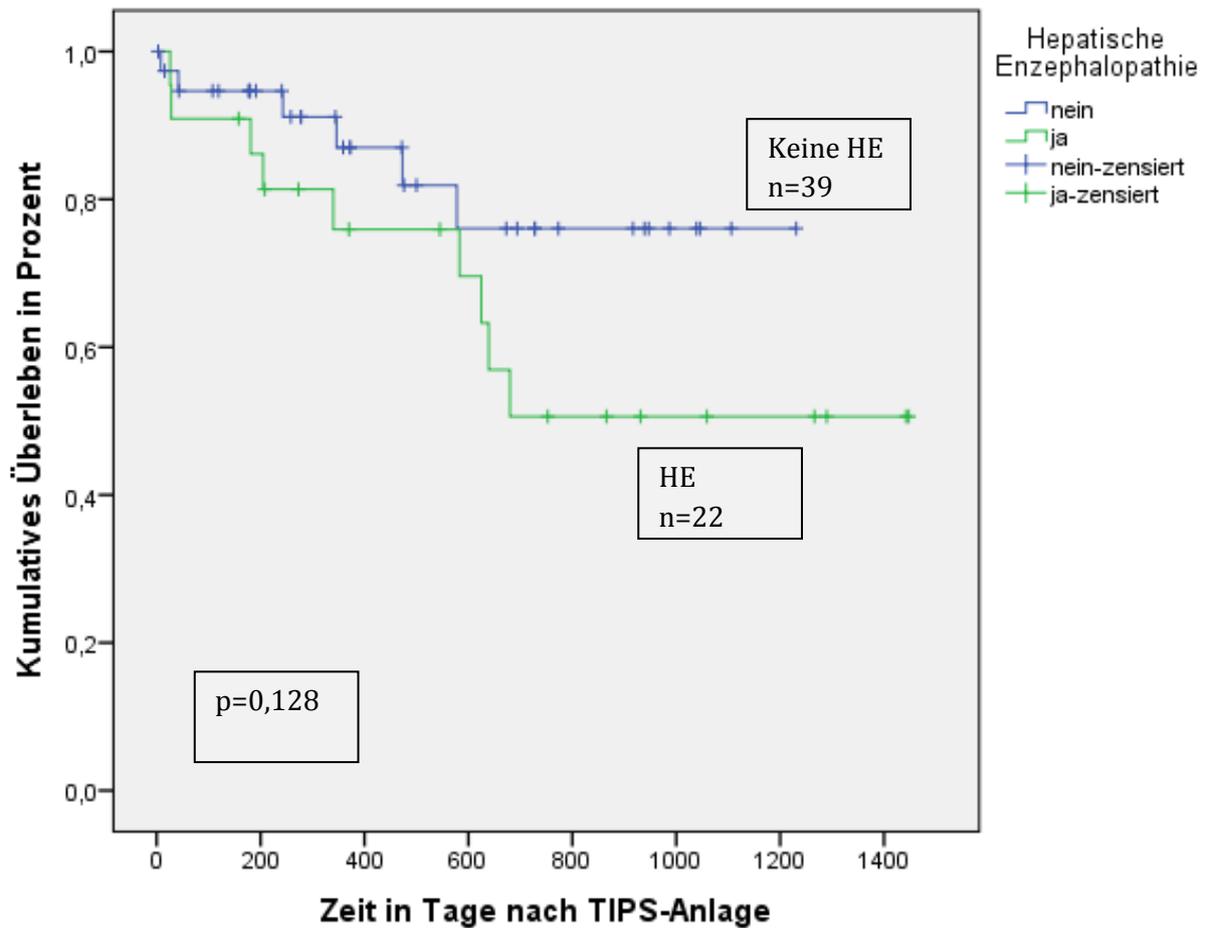


Abb. 21: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung zeigte sich ein Trend aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HE vor TIPS-Anlage und der Mortalität nach TIPS-Implantation, $p=0,128$

Überleben von Patienten mit TIPS bei HRS

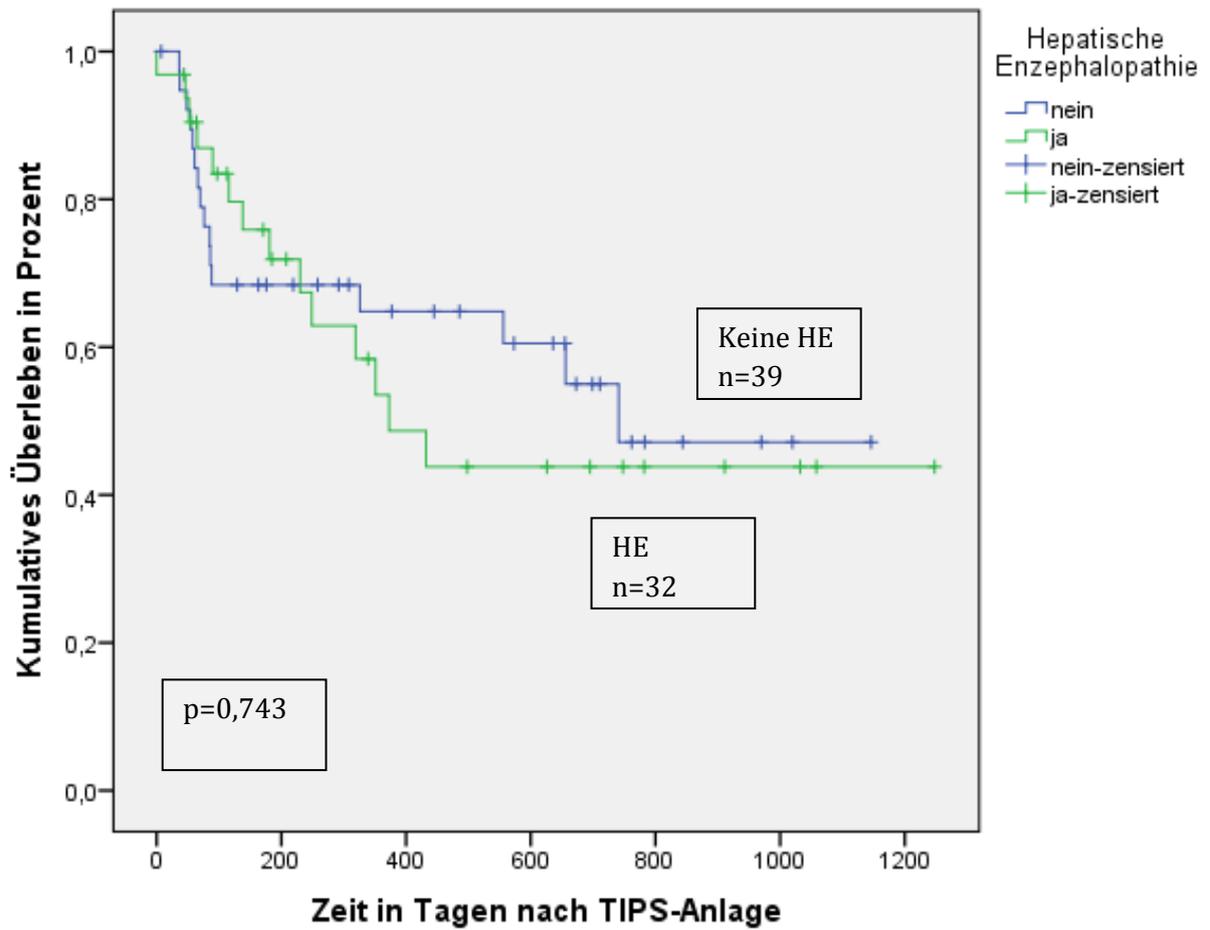


Abb. 22: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS zeigte sich ein Trend aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HE vor TIPS-Anlage und der Mortalität nach TIPS-Implantation, $p=0,743$

Wurde der Child-Score als Prädiktor für das Überleben bei den TIPS-Indikationen refraktärer Aszites, Varizenblutung und HRS analysiert, zeigte sich auch hier allein bei der Untergruppe refraktärer Aszites ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage, wenn der Child-Score vor TIPS-Anlage > 8 Punkten lag. Der Einfluss des Child-Scores für das Überleben der Patienten mit refraktärem Aszites erwies sich dabei als hoch signifikant ($p=0,001$) (Abb. 23).

Folgende drei Abbildungen stellen das Überleben der Patienten mit ≤ 8 oder > 8 Punkten im Child-Score vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikation: Therapierefraktärer Aszites (Abb. 23), Blutung (Abb. 24) und HRS (Abb. 25) dar. Gezeigt sind Kaplan-Meier-Kurve und Log rank Vergleich zwischen den verschiedenen Indikationen für die TIPS-Anlage.

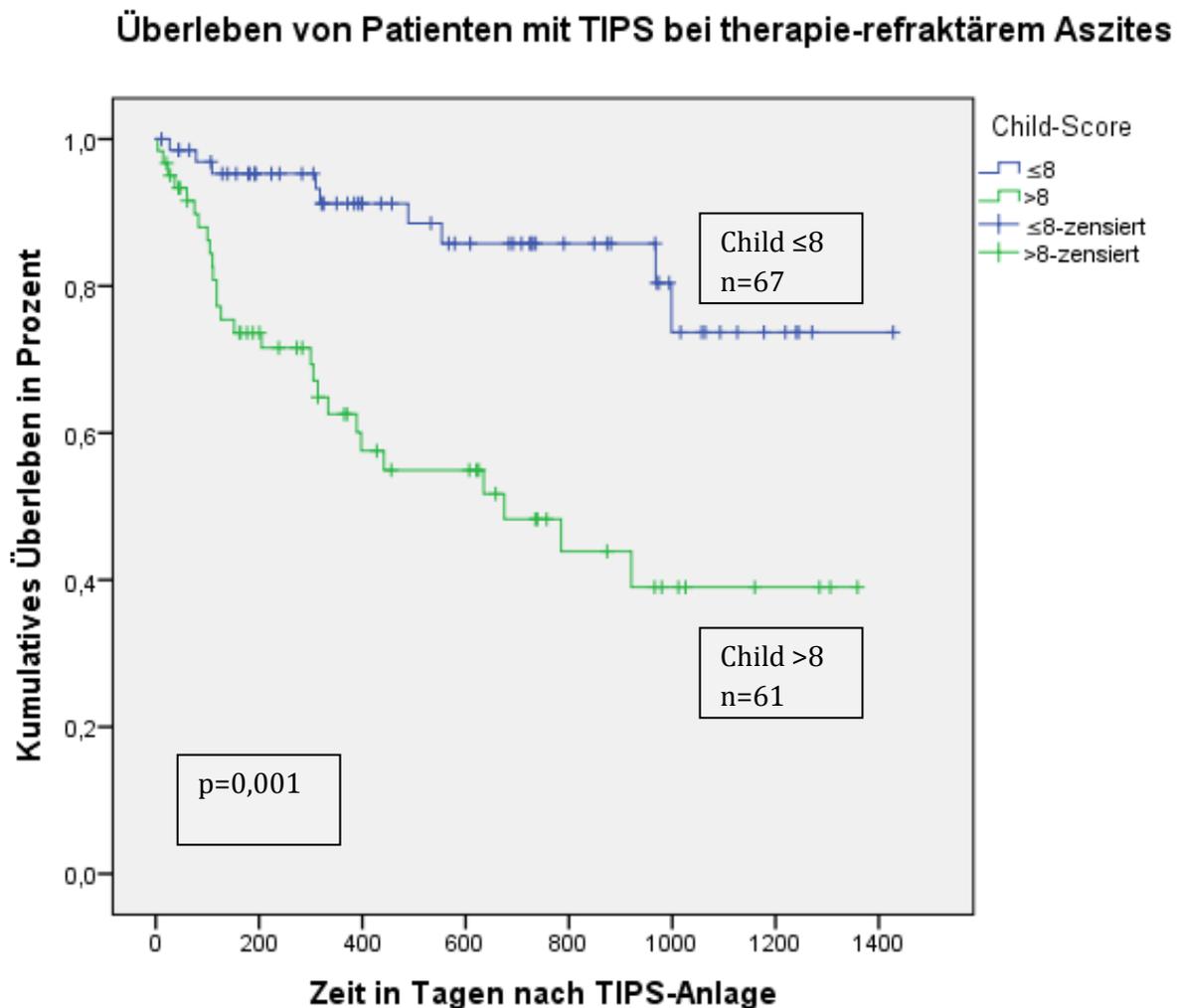


Abb. 23: Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites haben ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage, wenn der Child-Score > 8 Punkten liegt, $p=0,001$

Bei Patienten mit Varizenblutung oder HRS hatte der Child-Score dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (Abb. 24, 25). Allerdings zeigte sich bei den Patienten mit Varizenblutung zumindest ein Trend hin zu schlechterem Überleben bei einem Child-score mit > 8 Punkten (Abb. 24).

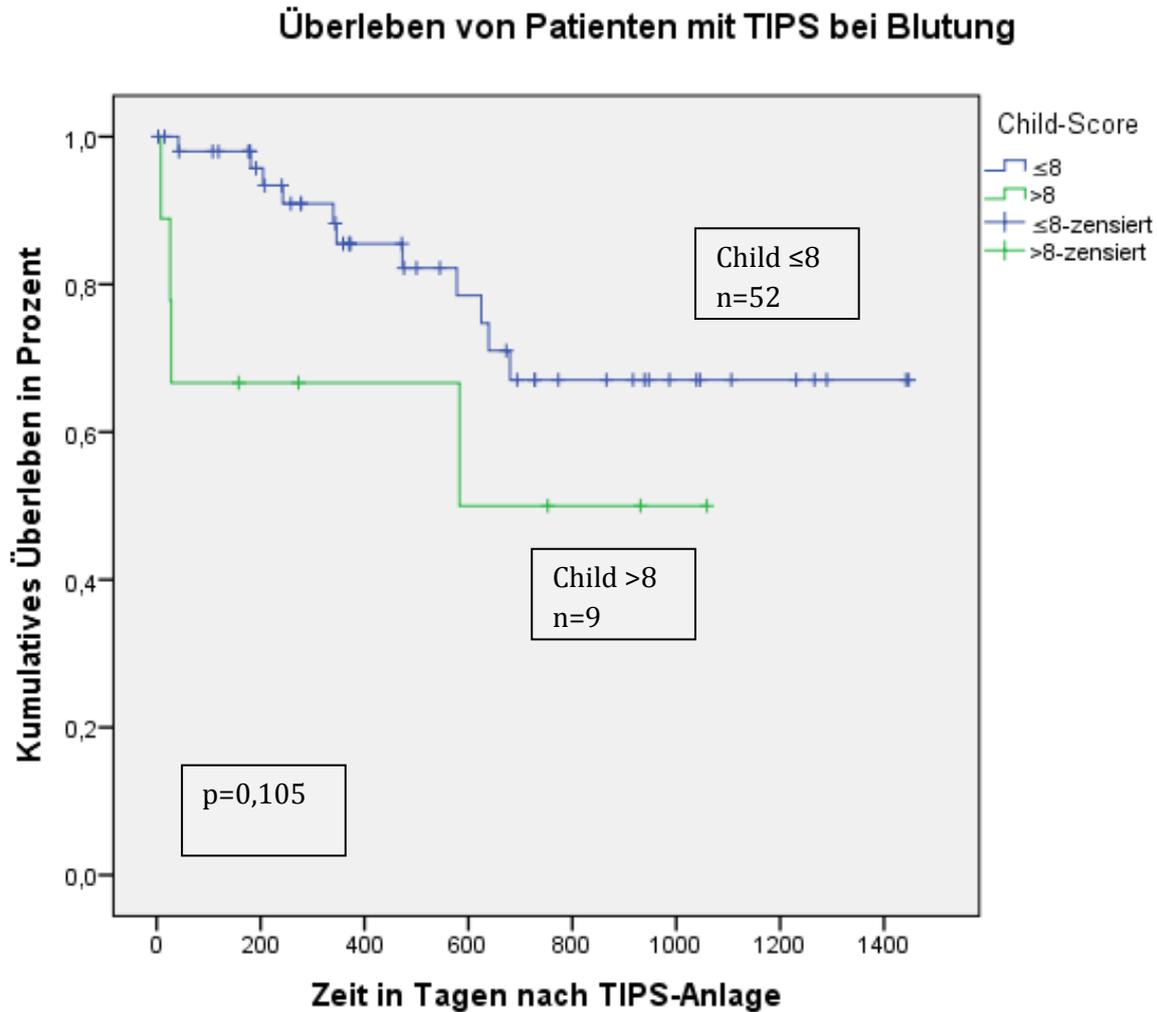


Abb. 24: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung zeigte sich kein signifikant schlechteres Überleben bei einem Child-Score mit > 8 Punkten vor TIPS-Anlage, $p=0,105$

Überleben von Patienten mit TIPS bei HRS

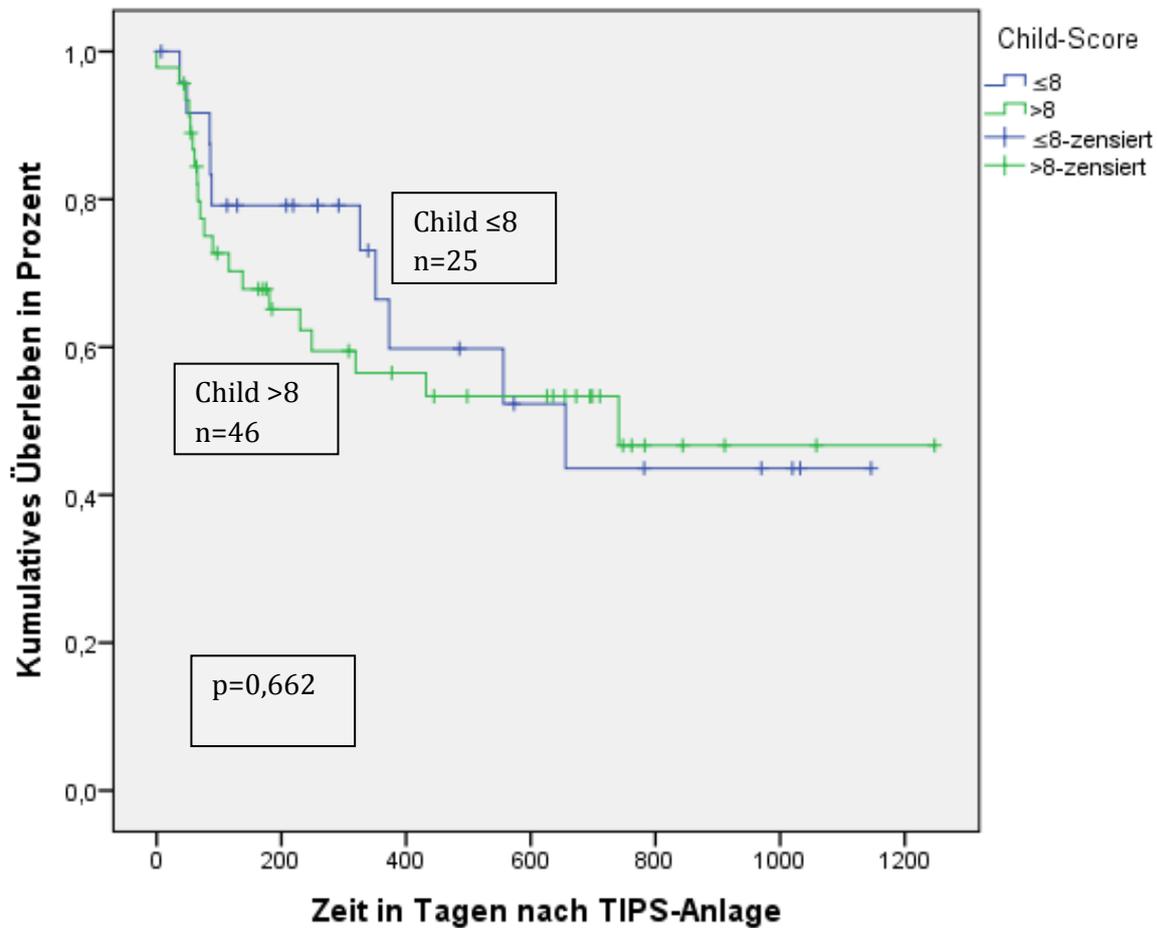


Abb. 25: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS zeigte sich kein signifikant schlechteres Überleben, wenn der Child-Score > 8 Punkten vor TIPS-Anlage lag, $p=0,662$

Bei der Betrachtung des MELD-Scores zeigte sich dagegen sowohl bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites, als auch bei Patienten mit Varizenblutung ein signifikant schlechteres Überleben, wenn der MELD-Score > 11 Punkten lag (Abb. 26, 27). Für Patienten mit Varizenblutung stellte sich somit der MELD-Score als stärkster Prädiktor für das Überleben nach TIPS-Anlage dar (Abb. 27).

In den folgenden drei Abbildungen ist das Überleben der Patienten mit ≤ 11 oder > 11 Punkten im MELD-Score vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikation: Therapierefraktärer Aszites (Abb. 26), Blutung (Abb. 27) und HRS (Abb. 28) dargestellt. Gezeigt sind Kaplan-Meier-Kurve und Log rank Vergleich zwischen den verschiedenen Indikationen für die TIPS-Anlage.

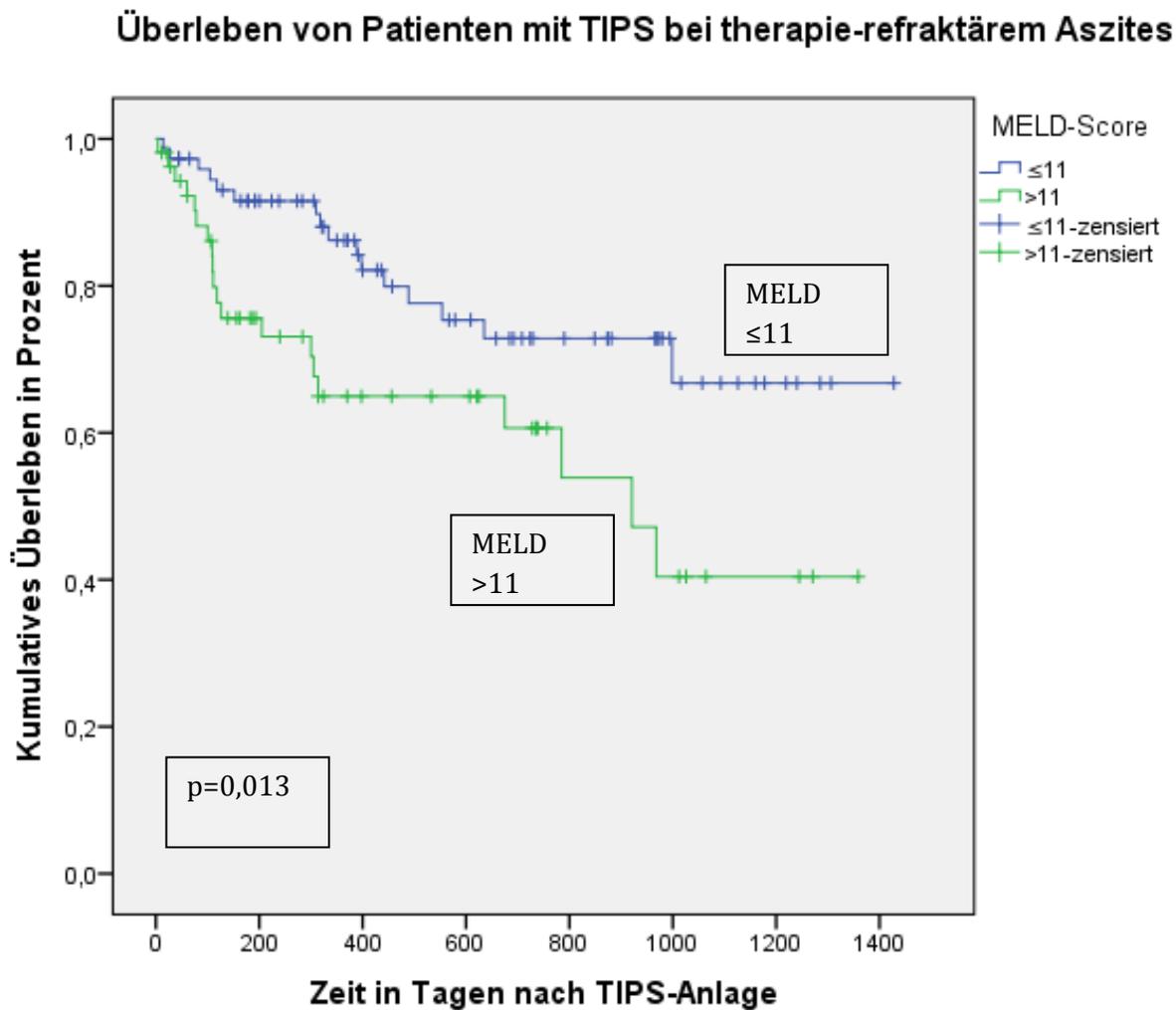


Abb. 26: Patienten mit refraktärem Aszites haben ein signifikant schlechteres Überleben nach der TIPS-Implantation wenn der MELD-Score zuvor > 11 Punkten lag, $p=0,013$

Überleben von Patienten mit TIPS bei Blutung

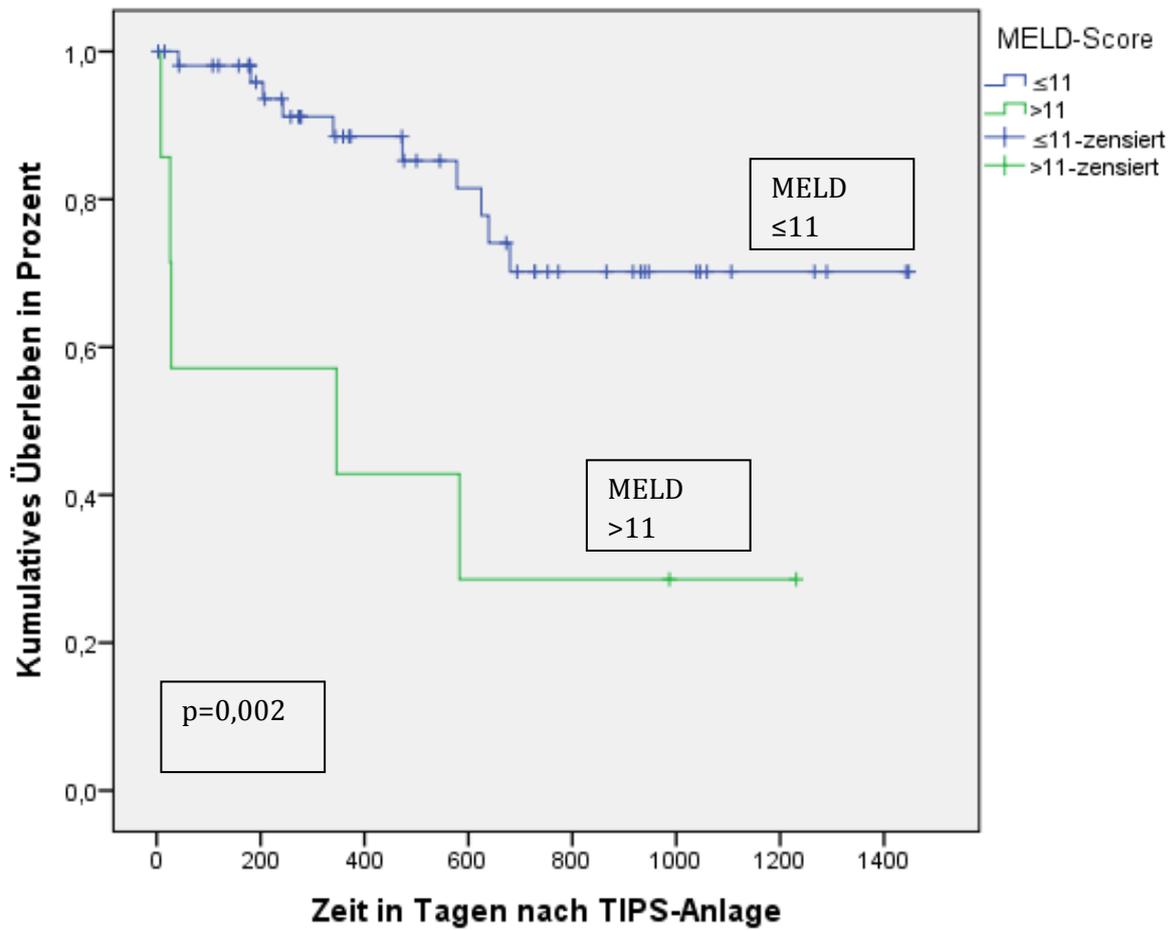


Abb. 27: Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung haben ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Ablage, wenn der MELD-Score zuvor > 11 Punkten lag, $p=0,002$

Eine solche Korrelation zwischen MELD-Score und post-interventionellem Überleben, traf bei Patienten mit HRS nicht zu. Interessanter Weise ist somit bei Patienten mit HRS weder eine HE, noch der Child- oder MELD-Score ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität nach TIPS-Anlage (Abb. 28).

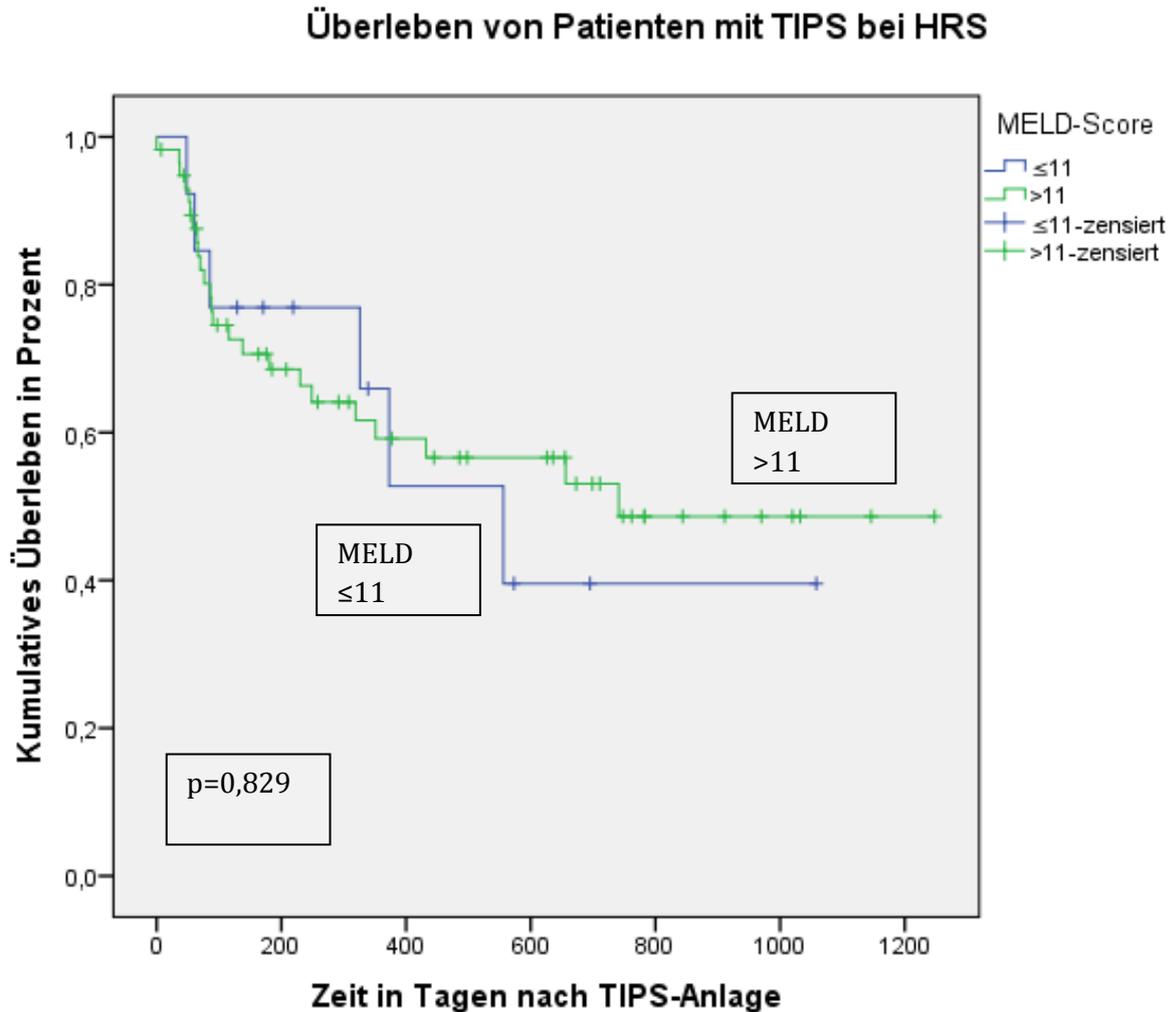


Abb. 28: Patienten mit der TIPS-Indikation HRS zeigten kein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS, wenn der MELD-Score > 11 Punkte vor TIPS-Anlage lag, $p=0,829$

5. Diskussion

5.1 Überlebensprädiktoren bei Patienten mit verschiedenen Indikationen für eine TIPS-Anlage

In unserer Studie wurde das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose nach TIPS-Anlage in Abhängigkeit von den Indikationen therapierefraktärer Aszites, Varizenblutung und HRS Typ 1 und 2 analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Überleben nach der TIPS-Anlage in den einzelnen Indikationsgruppen signifikant unterschiedlich ist und zudem unter den Indikationen auch von verschiedenen Prädiktoren abhängt. Die einzelnen TIPS-Indikationsgruppen müssen demnach als von Grund auf unterschiedliche Kollektive betrachtet werden, welche sich mit verschiedenen Organfunktionsstörungen präsentieren.

Es konnten unter den drei Indikationsgruppen sowohl vor als auch nach der TIPS-Anlage signifikante Unterschiede in der Leberfunktion, gemessen am MELD- und Child-Score, sowie der Nierenfunktion, gemessen am Kreatinin-Wert, dargestellt werden. Diese Organfunktionen waren bei den Patienten mit HRS Typ 1 und 2 im Vergleich zu jenen mit Varizenblutung oder therapierefraktärer Aszites am stärksten eingeschränkt. Die signifikant höhere Mortalität in der Indikationsgruppe HRS Typ 1 und 2 nach TIPS-Anlage stand in unserer Studie in keinem direkten Zusammenhang mit einer HE oder mit der Leberfunktion, gemessen an Child- und MELD-Score.

HRS

Es müssen also andere, noch nicht identifizierte Faktoren einen Einfluss auf das postinterventionelle Überleben nach der TIPS-Anlage haben. In den neuesten Studien wird neben der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, als Reaktion auf die Überaktivität des endogenen vasoaktiven Systems bei portaler Hypertension, die Bedeutung der kardiovaskulären Funktion hervorgehoben (Angeli et al., 2013; Wong, 2012). Ein zu geringes Herzminutenvolumen verstärkt dabei zusätzlich die effektive Hypovolämie (Angeli et al., 2013). Krag et al. zeigen in einer Studie, dass ein geringer kardialer Index bei Patienten mit HRS und Aszites mit einer höheren Mortalität einhergeht. Dies betont den Zusammenhang zwischen kardialer Dysfunktion und Nierenversagen (Krag et al., 2010).

Folglich scheint das Herz, als ein weiteres Organ neben der Leber und der Niere, in der Pathogenese des HRS eine wichtige Rolle zu spielen. Salerno et al. fassen die wenigen Studien über den Einfluss von TIPS auf das HRS zusammen und stellen dabei den parallelen Einfluss des TIPS auf die splanchnische und systemische Zirkulation heraus. Neben der Steigerung des kardialen Index erhöht sich auch das effektive zentrale Blutvolumen und die Überaktivität des vasokonstriktorisches Systems wird nach TIPS-Anlage gedrosselt (Salerno et al., 2008). In Folge dessen kommt es zu einer gesteigerten Nierenperfusion und einer erhöhten GFR (Brensing et al., 2000). Mit verbesserter Nierenfunktion fällt der Kreatininwert, wie auch in unserer Studie gezeigt, signifikant ab. Dennoch verbleibt in unserer Studie eine gewisse renale Dysfunktion bei einem weiterhin hohen Kreatininwert von durchschnittlich $\geq 1,5$ mg/dl. Dieses Phänomen wurde schon in anderen Studien beschrieben und lässt auf eine bei HRS-Patienten schwere nicht nur funktionell bedingte renale Dysfunktion rückschließen, welche durch eine TIPS-Anlage nicht immer kompensiert werden kann (Wong, 2012). In unserer Indikationsgruppe HRS tritt nach TIPS-Anlage, insbesondere durch eine bessere Natriumsekretion der Niere, vermindert Aszites auf. Nach Salerno et al. und Wong senkt dies das Risiko für eine SBP und damit auch das Risiko eines Übertritts zu einem HRS Typ 1 (Salerno et al., 2008; Wong, 2012). Die Frage, welche Prädiktoren für das Überleben nach TIPS-Behandlung speziell bei Patienten mit HRS entscheidend sind, bleibt demnach offen und sollte Bestandteil weiterer Analysen sein. Außer Frage steht dagegen, dass Patienten mit HRS trotz Behandlung der portalen Hypertension unter unseren Indikationsgruppen die höchste Mortalität haben.

Varizenblutung

Die Patienten mit Varizenblutung stellen in unserer Studie die Indikationsgruppe mit einem signifikant besseren Überleben nach TIPS-Anlage dar. Auch Membreno et al. hatten das signifikant bessere Überleben von Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung gegenüber solchen mit refraktärem Aszites nach TIPS-Anlage beobachtet (Membreno et al., 2005). Mit Hilfe der TIPS-Anlage konnte der HVPg auf durchschnittlich ≤ 12 mmHg und um > 20 % des Basiswerts gesenkt werden. Unsere Analyse zeigt, dass das Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung nur im Falle einer relativ gut erhaltenen Leberfunktion mit einem MELD-Score ≤ 11 signifikant besser ist, als das Überleben von Patienten mit therapierefraktärem Aszites oder HRS. Dies

lässt sich auf die im Vergleich schlechtere Nierenfunktion von Patienten mit der TIPS-Indikation bei therapierefraktärem Aszites und HRS zurückführen. Bei schlechter Leberfunktion gab es dagegen keine signifikanten Unterschiede im postinterventionellen Überleben unter den einzelnen Indikationsgruppen. Bei Betrachtung der Indikationsgruppe Varizenblutung alleine zeigte sich ebenfalls ein signifikant besseres Überleben, wenn der MELD-Score vor TIPS-Anlage ≤ 11 Punkte betrug. Folglich kann die Leberfunktion, gemessen am MELD-Score, in unserer Studie bei Patienten mit Varizenblutung als limitierender Faktor im Überleben nach TIPS-Behandlung gesehen werden. Dies zeigt sich auch an dem signifikanten Anstieg des Parameters Bilirubin und des MELD-Scores in der Indikationsgruppe Varizenblutung nach der TIPS-Anlage. Der Anstieg des MELD-Scores lässt sich durch den im Mittel nicht sinkenden Kreatinin-Wert und die steigenden Parameter Bilirubin und INR erklären, aus denen sich der MELD-Score zusammensetzt (Kamath et al., 2001).

Die hohe Mortalität der TIPS-Patienten mit einem MELD-Score > 11 basiert unter anderem auf einer schlechten Leberfunktion der Patienten vor TIPS-Anlage. Nach Moreau et al. geht eine akute Dekompensation der Leberzirrhose mit Organversagen im Sinne eines Acute-on-chronic-liver-failure (ACLF) mit einer stark erhöhten Mortalität einher (Moreau et al., 2013). Hiernach steht die hohe Mortalität des ACLF in Zusammenhang mit einer erhöhten Leukozytenzahl und einer Organdysfunktion (Moreau et al., 2013). Ein Leberversagen spiegelt sich dabei, auf Grund der erhöhten Parameter Bilirubin und INR, in einem erhöhten MELD-Score wieder. Dieser erhöhte MELD-Score geht auch in unserer Studie mit einer erhöhten Mortalität nach TIPS-Anlage einher, was auf eine Verschlechterung der Leberfunktion im Sinne eines ACLF zurückgeführt werden kann.

Eine vorbestehende HE konnte in unserer Studie bei Patienten mit Varizenblutung auch in Abhängigkeit vom MELD-Score nicht als Prädiktor für das postinterventionelle Überleben identifiziert werden. Grund hierfür ist vermutlich, dass die HE bei Patienten mit Varizenblutung insbesondere auf dem Boden gastrointestinaler Blutungen und dem damit verbundenen Protein-Exzess entsteht und durch die TIPS-Behandlung diese Risikofaktoren gesenkt werden. In unserer Indikationsgruppe Varizenblutung konnte eine somit vorübergehende, blutungsbedingte HE primär durch den TIPS behandelt werden,

sodass die HE dann nach TIPS-Anlage möglicherweise keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Überleben hatte.

In einer Studie von Schepke et al. wurden ebenfalls Prädiktoren bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und TIPS auf Grund von rezidivierender Varizenblutung identifiziert. Hier stellten sich ein Natriumungleichgewicht sowie eine schlechte Nierenfunktion als Prädiktoren für die Mortalität nach TIPS-Anlage heraus (Schepke et al., 2003). In unserem Patientenkollektiv ist die Nierenfunktion bei Patienten mit Varizenblutung, im Vergleich zu den Indikationsgruppen therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1 und 2, gut erhalten. Dies spiegelt sich an den signifikant besseren Kreatinin-Werten sowohl vor, als auch nach TIPS-Behandlung bei Patienten mit Varizenblutung wider. Die hämodynamische Dysfunktion hat demnach in dieser Indikationsgruppe noch nicht ihre Extremform erreicht, sodass die Niere noch ausreichend von einem effektiven arteriellen Blutvolumen versorgt wird. Generell kann man behaupten, dass sich Patienten mit Varizenblutung im Gegensatz zu den anderen zwei Indikationsgruppen in einem relativ moderat dekompensierten Stadium der Leberzirrhose befinden. In diesem Stadium kann die portale Hypertension bei gut erhaltener Leberfunktion mit einem MELD-Score ≤ 11 effektiv durch eine TIPS-Anlage behandelt und das Risiko weiterer Komplikationen der Leberzirrhose gesenkt werden.

Aszites

Die Patienten mit therapierefraktärem Aszites erwiesen sich als einzige TIPS-Indikationsgruppe, bei der sich der Child-Score und MELD-Score sowie das Vorliegen einer HE als Prädiktoren für das postinterventionelle Überleben herausstellten. In dieser Patientengruppe spielen demnach Dysfunktionen in verschiedenen Organen eine wichtige Rolle für das Überleben nach TIPS-Anlage. Die Leberfunktion vor TIPS-Anlage, gemessen am MELD- und Child-Score, ist bei diesen Patienten wesentlich stärker eingeschränkt, als bei Patienten mit ausschließlich einer Varizenblutung. Pathogenetisch trägt die eingeschränkte Leberfunktion eine Hypalbuminämie mit sich (Wiest und Schölmerich, 2006). Diese, zusammen mit der splanchnischen Hyperzirkulation bei portaler Hypertension, führt zu einem erhöhten Filtrationsdruck, welcher eine gesteigerte Lymphproduktion mit Bildung von Aszites induziert (Rössle und Gerbes, 2010; Wiest und Schölmerich 2006). Durch den TIPS kann der Filtrations-Druck und damit das Auf-

treten von refraktärem Aszites gesenkt werden, was an unseren Ergebnissen gezeigt und auch durch Rössle et al. bestätigt wurde (Rössle und Gerbes, 2010).

Eine schlecht erhaltene Leberfunktion vor der TIPS-Anlage mit einem MELD > 11 und Child > 8 erwies sich in unserer Analyse als prognostisch ungünstig für das postinterventionelle Überleben. Grund dafür ist die durch TIPS-Anlage induzierte weitere Verschlechterung der Leberfunktion. Der signifikante Abfall des MELD- und Child-Scores nach TIPS-Anlage täuscht zwar eine Verbesserung der Leberfunktion vor, lässt sich aber im Grunde auf die signifikante Reduktion von Kreatinin, HE und Aszites nach TIPS-Anlage zurückführen. Die eigentlichen Leberfunktionsparameter Bilirubin und INR steigen dagegen signifikant an.

Die Nierenfunktion, im MELD-Score vertreten durch Kreatinin im Serum, spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathogenese des therapierefraktären Aszites. Hierbei sind die Natrium- und Wasserretention der Niere, auf Grund einer Überaktivität des vasokonstriktiven Systems bei arterieller Hypotension, verantwortlich für das Auftreten von Aszites. Diese Nierenfunktionseinschränkung wird auch in unseren Ergebnissen anhand des hohen Kreatinin-Spiegels deutlich. Die Nierenfunktion verbessert sich nach TIPS-Anlage durch Korrektur der zirkulären Dysfunktion, sodass Natrium-Ausscheidung, GFR und Urin-Volumen ansteigen und die Kreatinin-Konzentration fällt (Brensing et al., 2000; Rössle und Gerbes, 2010). In unserem Patientenkollektiv mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites konnte der Kreatininwert durchschnittlich nur um 0,2 mg/dl gesenkt werden, sodass dieser Parameter nach TIPS-Anlage mit im Mittel 1,2 mg/dl weiterhin hoch ist. Eine schlechte Nierenfunktion, gemessen am erhöhten Kreatininwert vor TIPS-Anlage, erhöht wiederum den MELD-Score, sodass nach unseren Ergebnissen die postinterventionelle Mortalität signifikant steigt.

Auch eine, vor TIPS-Anlage bestehende HE stellte sich in unserer Analyse bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites als prognostisch ungünstig heraus. Die prädiktive Funktion der HE konnten wir auch in Abhängigkeit von der Leberfunktion, gemessen am MELD-Score, belegen. So hatten Patienten mit einem MELD-Score ≤ 11 ein signifikant besseres Überleben, wenn vor TIPS-Anlage keine HE vorlag. Erklärt werden kann dieses Phänomen dadurch, dass eine HE vor TIPS-Anlage bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites, Folge einer signifikant schlechteren Leber- und Nierenfunktion und der

damit einhergehenden Urämie und Hyponaträmie ist. So haben Patienten mit HE in dieser Indikationsgruppe signifikant höhere Kreatinin-Werte. Diese können nach Erreichen eines bestimmten Stadiums mit Hilfe des TIPS nicht mehr adäquat gesenkt werden. Bei sonst gut erhaltener Leberfunktion, das heißt bei einem MELD ≤ 11 , haben demnach Patienten mit einer HE vor TIPS eine höhere Mortalität als solche ohne HE, da diese HE möglicherweise Ausdruck einer Enzephalopathie im Rahmen einer Nierenfunktionsstörung mit Urämie ist. Riggio et al. zeigen in ihrer Studie diesen Zusammenhang zwischen erhöhten Serum-Kreatinin-Werten und dem Auftreten von HE (Riggio et al., 2008). Hier nach ist ein Kreatininwert $> 1,1$ mg/dl ein Risikofaktor für das Auftreten von refraktärer HE nach TIPS-Anlage mit einem PTFE-gecoverten Stent (Riggio et al., 2008). In unserer Analyse zeigten sowohl Patienten mit HRS, als auch Patienten mit therapierefraktärem Aszites vor und nach TIPS-Anlage erhöhte Kreatinin-Spiegel mit Werten von durchschnittlich $>1,1$ mg/dl. Auch eine vorbestehende HE und ein MELD-Score > 15 sind nach Gerbes et al. Risikofaktoren für eine HE nach TIPS-Anlage bei refraktärem Aszites (Gerbes et al., 2011). In unserer Studie zeigten Patienten mit therapierefraktärem Aszites und einem MELD-Score > 11 , unabhängig davon ob eine HE vorher bestand oder nicht, nach TIPS-Anlage ein gleich schlechtes Überleben. Unter den Patienten mit therapierefraktärem Aszites auf Grund einer sehr schlechten Leber- und Nierenfunktion, gemessen an einem hohen MELD-Score, profitieren demnach solche Patienten ohne HE vor TIPS-Anlage nicht signifikant im postinterventionellen Überleben. Diese Patienten haben unabhängig vom Vorliegen einer HE auf Grund ihrer Organdysfunktionen ein generell schlechteres Überleben. Insgesamt kann man aus unseren Ergebnisse schließen, dass das Vorliegen einer präinterventionellen HE bei Patienten mit einem therapierefraktären Aszites unabhängig vom MELD-Score prognostisch ungünstig ist. Die Vorauswahl der Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites sollte somit auf den drei Prädiktoren MELD, Child und HE basieren.

5.2 HE als prognostischer Faktor für Überleben und Lebensqualität

Die HE ist nicht nur für das Überleben von prognostischer Bedeutung, sondern auch für die Lebensqualität der betroffenen Patienten ausschlaggebend. Die HE wird in fünf Stadien eingeteilt, die von einer SHE bis hin zum kompletten Bewusstseinsverlust, dem eigentlichen Leberkoma reichen (Córdoba, 2011). Die MHE ist eine beginnende funktio-

nelle Dysfunktion des zentralen Nervensystems (ZNS), die nur mit Hilfe von psychometrischen Tests nachweisbar ist. Eine verminderte Verkehrstauglichkeit wurde von Bajaj et al. dennoch schon in diesem Stadium der HE nachgewiesen (Bajaj et al., 2011). In den späteren Stadien wird die HE dann klinisch manifester und bringt Symptome mit sich, die den Betroffenen in seiner Lebensqualität stark einschränken. Die verminderte Entgiftungsfunktion bei fortgeschrittener Lebererkrankung kann eine potentiell reversible Funktionsstörung des ZNS hervorrufen (Appenrodt et al., 2011). Diese umfasst ein breites Spektrum an neuropsychiatrischen Veränderungen mit kognitiven Einschränkungen und psychomotorischen Verlangsamungen sowie die daraus folgenden gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Konsequenzen (Felipo, 2013).

In unserem Patientenkollektiv hatten 35 % der Patienten vor TIPS eine manifeste HE, die vor allem anamnestisch innerhalb von zwei Jahren vor TIPS-Anlage aufgetreten oder blutungsbedingt war. Die Zahl konnte durch die TIPS-Anlage deutlich verringert werden, sodass nach TIPS-Anlage nur noch bei 16 % der Patienten eine HE vorlag. Der positive Verlauf der HE nach TIPS ist primär auf den Wegfall auslösender Faktoren zurückzuführen. Dazu gehören unter anderem gastrointestinale Blutungen, insbesondere bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung und Urämie bei verminderter Ammoniak-Ausscheidung auf Grund von Nierenversagen (McAvoy und Hayes, 2007). Letztere ist besonders unter den Patienten mit HRS und therapierefraktärem Aszites ein häufiger Risikofaktor für eine HE. Auch eine Studie von Biecker et al. konnte zeigen, dass bei sorgfältiger Auswahl von Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites oder rezidivierende Varizenblutung eine MHE nur bei der Minderheit der Patienten postinterventionell auftrat (Biecker et al., 2011). Unsere Studie zeigt, dass durch den TIPS eine vorherige Urämie und die damit zusammenhängende HE behandelt werden kann, auch wenn in dieser Indikationsgruppe meist eine gewisse renale Dysfunktion nach TIPS-Anlage zurückbleibt. So tragen die Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose neben ihrer Leberfunktionsstörung verschiedene Risikofaktoren für eine HE mit sich. Diese können in Abhängigkeit von ihrer TIPS-Indikation und der damit einhergehenden Organdysfunktion unterschiedlich ausfallen. Eine HE kann mit Hilfe des TIPS therapiert werden, da durch diesen die Risikofaktoren behandelt werden. Interessanterweise sinkt gleichzeitig aber auch mit Anlage des Shunts die Leberfunktion, was in unseren Ergebnissen an dem signifikanten Anstieg von Bilirubin und INR belegt werden

kann. Dadurch steigt wiederum das Risiko für eine HE nach TIPS-Anlage. Dieses Risiko kann nach Riggio et al. durch den Shunt-Durchmesser reguliert werden. Riggio et al. betonen allerdings auch, dass eine Verringerung des Shunt-Durchmessers auf 8 mm, mit einem erhöhten Risiko von rezidiv auftretender Varizenblutung und refraktärem Aszites einhergeht, da der portalvenöse Druck wieder steigt (Riggio et al., 2010). Bei der Auswahl des Shunt-Durchmessers muss also zwischen dem Auftreten einer HE oder dem Rezidiv einer portalen Hypertension mit ihren Komplikationen, wie Varizenblutung und refraktärem Aszites, abgewogen werden. Im Hinblick auf weiterführende Studien, muss analysiert werden, welchen Einfluss eine Reduktion des Shunt-Durchmessers für das Risiko einer postinterventionellen HE im Vergleich zu Patienten mit medikamentös therapierter HE bei regulärem Shunt-Durchmesser hat. Nach Riggio et al. tritt bei Patienten, die mit einem e-PTFE-gecoverten Stent behandelt wurden, eine HE meist erst später im Verlauf auf (Riggio et al., 2008). Es wäre also interessant, wie und ob sich in den einzelnen Indikationsgruppen unserer Studie eine HE im weiteren Verlauf entwickelt. Dies sollte Bestandteil weiterer Studien sein.

5.3 TIPS im Vergleich mit der Standardtherapie

In vielen Studien wird die Therapie der portalen Hypertension bei Leberzirrhose und der mit ihr einhergehenden Komplikationen diskutiert. Hierbei wird die medikamentöse Standardtherapie mit der Behandlung durch TIPS-Anlage verglichen, wobei meist der positive Effekt des TIPS im Vordergrund steht. So konnten Garcia-Pagan et al. in einer aktuellen Studie 2013 ihre Ergebnisse von 2010 stützen, dass durch den frühen Einsatz einer TIPS-Anlage bei Patienten mit Hoch-Risiko-Varizenblutung, eine Reduktion des Therapie-Versagens und der Mortalität erreicht werden konnte (García-Pagán et al., 2010; García-Pagán et al., 2013). Dabei spielt nach unseren Ergebnissen auch der MELD-Score eine wichtige Rolle als Prädiktor für das postinterventionelle Überleben der Patienten. So hatten Patienten mit einem MELD \leq 11 vor TIPS eine geringere Mortalität nach der TIPS-Behandlung als solche mit einem MELD-Score $>$ 11. Für weitere Studien wäre ein Therapie-Vergleich zwischen medikamentöser Therapie und TIPS-Therapie bei Patienten mit Varizenblutung und einem MELD-Score $>$ 11 im Hinblick auf das Überleben der zwei Gruppen interessant.

Bei Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites hat sich nach Rössle et al. und Salerno et al. der TIPS gegenüber der wiederholten Parazentese behauptet und dabei zu einer Steigerung des Überlebens beigetragen (Rössle und Gerbes, 2010; Salerno et al., 2007). Rössle et al. heben dabei den positiven Effekt des TIPS auf die kardiovaskuläre Funktion hervor, welcher sich auch in unseren Ergebnissen anhand der hämodynamischen Parameter zeigen lässt (Rössle und Gerbes, 2010). Durch Steigerung der zentralen Zirkulation und Blutversorgung wird die Überaktivität des vasokonstriktorisches Systems gedrosselt und somit Hämodynamik und Nierenfunktion verbessert. Dies wiederum senkt nach Rössle et al. das Risiko der Entwicklung eines HRS (Rössle und Gerbes, 2010). Bei der Selektion der Patienten mit refraktärem Aszites zur TIPS-Anlage können die in unserer Analyse als Prädiktoren für das postinterventionelle Überleben identifizierten Parameter eine bessere Auswahl der TIPS-Patienten und damit eine höhere Überlebensrate unterstützen. Nach unseren Ergebnissen profitieren Patienten mit einem niedrigen MELD-Score ≤ 11 und Child-Score ≤ 8 und ohne eine Manifestation von HE vor TIPS von einer geringeren Mortalität. Für weitere Studien wäre eine Gegenüberstellung der beiden Therapieoptionen TIPS und Parazentese bei Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites mit einem MELD-Score > 11 , Child-Score > 8 und einer HE vor TIPS richtungsweisend. Die Betrachtung der Mortalitätsraten in den zwei Therapie-Gruppen würde die Behandlungsoptionen des refraktären Aszites gegebenenfalls weiter eingrenzen.

Bei Patienten mit einem HRS wird noch kontrovers diskutiert, inwiefern der TIPS einen positiven Effekt hat. Nach Brensing et al. kann mit Hilfe des TIPS durch begrenzte Reduktion des HVPG um 30-50 % die Mortalität von Patienten mit einem HRS gesenkt werden (Brensing et al., 2000). Nach Angaben einer Focused study group des International Ascites Club kann bei Patienten mit einem HRS Typ 1 die Mortalität durch TIPS-Anlage gesenkt werden, während dies bei Patienten mit einem HRS Typ 2 nicht sicher nachzuweisen ist (Salerno et al., 2008). Das HRS Typ 1 ist nach den Diagnosekriterien des International Ascites Club häufig mit Nierenversagen und anderen Organ-Dysfunktionen, wie einem verringerten Herzzeitvolumen, Leberversagen und HE assoziiert (Salerno et al., 2008). Auf Grund dessen liegen häufig Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage bei diesen Patienten vor, auch wenn potentiell eine Mortalitätssenkung durch den TIPS erreicht werden könnte (Salerno et al., 2008). Durch die Therapie des

HRS Typ 2 mit einem TIPS werden Risikofaktoren für den Übertritt in einen HRS Typ 1 gesenkt (Salerno et al., 2008; Wong, 2012). Unsere Ergebnisse zeigen, dass Aszites nach TIPS-Anlage rückläufig ist. Mit Rückgang des Aszites sinkt auch die Inzidenz einer SBP, welche nach einem Review von Wong der häufigste Auslöser eines HRS Typ 1 ist (Wong, 2012). In unserem Patientenkollektiv wurde leider nicht zwischen HRS Typ 1 und Typ 2 unterschieden. Wir konnten somit nur für HRS Typ 1 und 2 zusammen ein signifikant schlechteres Überleben unter den drei Indikationsgruppen aufzeigen und dabei nicht zwischen den einzelnen Typen differenzieren. In dieser Indikationsgruppe war zudem kein Prädiktor für das postinterventionelle Überleben signifikant. Für weitere Studien ist eine differenziertere Betrachtungsweise anzustreben um klar zu definieren, ob eine TIPS-Behandlung das Mortalitätsrisiko gegenüber der Kombinations-Therapie aus Terlipressin und Albumin bei Patienten mit HRS Typ 2 verringert. Zudem könnten so bei differenzierter Betrachtung der beiden HRS-Typen Prädiktoren für das postinterventionelle Überleben nach TIPS-Anlage identifiziert werden.

6. Limitation

Obwohl unsere Studie aus einem großen TIPS-Register mit insgesamt 800 Patienten besteht, konnten nur 260 Patienten mit einem dokumentierten Langzeitverlauf ausgewertet werden. Dies könnte einen Selektionsbias darstellen, der die Aussage der Studie einschränkt.

Hinzu kommt, dass bei manchen Patienten einige Laborwerte (Kreatinin: n=31, Bilirubin: n=55, INR: n=51) im Langzeitverlauf fehlen. Somit konnten nicht bei allen Patienten mögliche Ereignisse im Langzeitverlauf erfasst werden. Dies kann die Aussagekraft der Studienergebnisse ebenfalls mindern.

Eine weitere mögliche Einschränkung der Studie ist die rein klinische Messung und Einteilung von Hepatischer Enzephalopathie und Aszites. Denn die klinische Messung beruht neben weiteren Faktoren immer auch auf relativ subjektiven Erwägungen, die die Einteilung in die verschiedenen Schweregrade von Hepatischer Enzephalopathie und Aszites beeinflussen können. Diese klinische Einteilung ist dennoch allgemein anerkannt und findet sich auch im Child-Pugh-Score wieder.

Ferner wird die Aussagekraft der Studie im Hinblick auf die Aszites-Entwicklung, beim Vergleich vor- und nach TIPS-Anlage, begrenzt. Die Patienten wurden jeweils kurz vor TIPS-Anlage auf Aszites untersucht. Dabei wurden Patienten, die zuvor Aszites punktiert worden waren, als Aszites-frei registriert, wobei einige dieser Patienten zuvor einen massiven Aszites hatten. Dies erklärt warum einige Patienten trotz der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites vor TIPS-Anlage als Aszites-frei eingestuft wurden.

Trotz der oben genannten Einschränkungen ist hervorzuheben, dass es sich bei unserer Studie um ein großes Patientenkollektiv mit gut dokumentiertem Langzeitverlauf handelt, der Rückschlüsse unserer Studienergebnissen für den klinischen Alltag erlaubt.

7. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose hat in Deutschland eine Prävalenz von rund 1 %.

Sie wird hervorgerufen durch chronische Virusinfektionen, Alkoholismus oder Stoffwechselerkrankungen. Die wesentlichen Komplikationen der Leberzirrhose sind die Blutung aus Ösophagusvarizen, Aszites, Enzephalopathie, ein hepatozelluläres Karzinom und ein funktionelles Nierenversagen im Rahmen der gleichzeitigen vaskulären Dysregulation. Pathogenetisch spielt dabei eine Erhöhung des Portaldrucks eine wesentliche Rolle.

Die beste Methode, den Portaldruck zu senken ist die Anlage eines intrahepatischen portosystemischen Stentshunts (TIPS). Hierdurch wird das Risiko einer Varizenblutung deutlich gesenkt, und gleichzeitig kommt es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion mit einer Erhöhung der Natriumsekretion, was sich günstig auf die Entstehung und die Behandlung eines Aszites auswirkt.

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik I wird in Zusammenarbeit mit der Radiologischen Klinik ein TIPS hauptsächlich zur Verhinderung der Varizenblutung oder zur Behandlung des Aszites bei Leberzirrhose eingelegt. Seit 2006 gibt die Klinik ihre TIPS-Patienten in ein Register mit aktuell insgesamt 800 Patienten aus verschiedenen Zentren ein.

Die vorliegende Promotion wertet 260 Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2011 registriert wurden, aus. Dies waren alle Patienten mit gut dokumentiertem Langzeitverlauf.

Dabei sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Unterscheidet sich die Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von ihrer Indikation für die TIPS-Anlage?
2. Spielt die Leberfunktion, gemessen an dem Child- und MELD-Score, eine wichtige Rolle bezüglich des Überlebens der Patienten in Abhängigkeit von Ihrer TIPS-Indikation?

3. Welche Aussagekraft hat eine anamnestisch nachgewiesene klinisch manifeste Hepatische Enzephalopathie vor TIPS-Anlage für das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von ihrer TIPS-Indikation?

Das Patientenkollektiv wies drei verschiedene Indikationen für einen TIPS auf: Varizenblutung (n=61), therapierefraktärer Aszites (n=128) und Hepatorenales Syndrom (n=71). Die TIPS-Anlage erfolgte nach den klinikeigenen Standards. Der Beobachtungszeitraum (473 ± 380 Tage) begann mit der primären Untersuchung des Patienten vor TIPS-Anlage. Nach TIPS-Anlage wurden die Patienten bei Auftreten von Komplikationen, oder sonst alle vier Monate untersucht. Dabei wurden die TIPS-Funktion beurteilt, Laborwerte kontrolliert, der Child- und MELD-Score beobachtet und das Auftreten von Aszites oder einer anamnestisch klinisch manifesten Hepatischen Enzephalopathie dokumentiert. Das Überleben wurde nach Kaplan-Meyer analysiert. Die Vorhersagekraft einzelner Faktoren für das postinterventionelle Überleben bei den einzelnen TIPS-Indikationen wurde mittels Log-rank-test und Cox-Regressionsanalysen analysiert.

Es zeigten sich zwischen den Indikationsgruppen sowohl vor als auch nach TIPS-Anlage signifikante Unterschiede in der Leber- und Nierenfunktion, gemessen am MELD- und Child-Score bzw. am Kreatinin-Wert. Diese Organfunktionen waren bei Patienten mit Hepatorenalem Syndrom im Vergleich mit den anderen Indikationsgruppen am stärksten eingeschränkt. Sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch in den einzelnen Indikationsgruppen gingen nach TIPS Anlage die Häufigkeit und Schwere der Enzephalopathie sowie des Aszites zurück. Der Rückgang der Hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage in den drei Indikationsgruppen Varizenblutung, Hepatorenales Syndrom und therapierefraktärer Aszites lässt sich primär auf die Minderung auslösender Faktoren durch die TIPS-Anlage zurückführen. Hierzu gehören unter anderem gastrointestinale Blutungen und Urämie. Außerdem ist ein möglicher Selektionsbias nicht auszuschließen. Patienten der Indikationsgruppen-Gruppen Varizenblutung und therapierefraktärer Aszites mit der gleichzeitigen Anamnese einer manifesten Enzephalopathie vor TIPS-Anlage hatten - gemessen am Kreatinin- eine schlechtere Nierenfunktion bei der TIPS-Anlage. Patienten mit einem Hepatorenalen Syndrom lebten signifikant kürzer als Patienten mit der Indikation refraktärer Aszites oder Varizenblutung. Letztere Gruppe hatte die beste Überlebensprognose. In der Analyse der Prädiktoren für das

Überleben waren die Parameter Kreatinin, Bilirubin, INR, Albumin im Serum, Aszites, HE sowie MELD- und Child-Score eingeschlossen. Dabei stellten sich Kreatinin, Bilirubin und Hepatische Enzephalopathie in der Einzelfaktorenanalyse als die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben heraus. Wenn der MELD- und Child-Score mit betrachtet wurden, ergaben sich diese als stärkste unabhängige Prädiktoren für die Vorhersage des Überlebens nach TIPS-Anlage.

Unsere Untersuchungen lassen folgende Schlussfolgerungen zu: Die Langzeitprognose nach einer TIPS-Anlage bei Patienten mit Leberzirrhose hängt vor allem vom Ausmaß der Nieren- und Leberfunktionsstörung ab. Darüber hinaus fanden wir als neues Kriterium heraus, dass eine positive HE-Anamnese vor allem bei der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites prognostisch ist, nicht jedoch bei den Indikationen Varizenblutung oder HRS.

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Pathophysiologie der portalen Hypertension (modifiziert nach Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007). Die portale Hypertension bei Leberzirrhose ist Folge morphologischer und hämodynamischer Prozesse. 13
- Abb. 2:** Pathophysiologische Mechanismen des Hepato-Renalen-Syndrom (HRS) Typ 1 und 2 (modifiziert nach Arroyo et al., 2002). 19
- Abb. 3:** Verteilung der Kreatininwerte bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 (zum Teil rekompensiert) ist der Parameter Kreatinin signifikant unterschiedlich hoch. Nach TIPS hat sich der Parameter Kreatinin bei den TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS signifikant verbessert. Bei der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte nach TIPS keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung von Kreatinin zu zuvor gezeigt werden (s. Tab. 7). 39
- Abb. 4:** Verteilung des MELD-Scores bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 ist der MELD-Score sowohl vor als auch nach TIPS-Anlage signifikant unterschiedlich hoch. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Indikationen können nach TIPS aber nur zwischen den Indikationsgruppen Blutung und HRS signifikante Unterschiede im MELD-Score gezeigt werden. Der MELD-Score hat sich nach TIPS-Anlage bei den TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 signifikant verbessert. Bei der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte nach TIPS keine signifikante Besserung oder Verschlechterung des MELD-Scores gezeigt werden, im Gegensatz zu den anderen Indikationen stieg der MELD-Score hier aber im Mittel leicht an (s. Tab. 7). 40
- Abb. 5:** Verteilung des Child-Scores bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Im Gesamtvergleich der Indikationen ist der Child-Score vor TIPS-Anlage signifikant unterschiedlich hoch. Im Einzelvergleich ist der Child-Score vor TIPS-Anlage nur zwischen den Paaren Blutung vs. therapierefraktärer Aszites und Blutung vs. HRS signifikant unterschiedlich. Nach TIPS-Anlage hat sich der Child-Score bei allen drei Indikationen signifikant verbessert und ist nicht im Gesamtvergleich, aber im Einzelvergleich Blutung vs. therapierefraktärer Aszites signifikant unterschiedlich hoch (s. Tab. 7). 41
- Abb. 6:** Verteilung der Bilirubinwerte bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 konnte kein signifikanter Unterschied des Parameters Bilirubin gezeigt werden. Nach der TIPS-Anlage hat sich der Parameter Bilirubin bei allen drei TIPS-Indikationen signifikant verschlechtert (s. Tab. 7). 42
- Abb. 7:** Verteilung der INR-Werte bei Kohorten mit drei verschiedenen TIPS-Indikationen ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende. Zwischen den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2 konnte kein signifikanter Unterschied des Parameters INR gezeigt werden. Nach der TIPS-Anlage hat sich der Parameter INR bei den TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und HRS Typ 1, 2

signifikant verbessert. Bei der TIPS-Indikation Varizenblutung konnte nach TIPS keine signifikante Besserung oder Verschlechterung des INR gezeigt werden (s. Tab. 7).....	43
Abb. 8: Verteilung von Kreatinin bei Patienten mit Varizenblutung mit und ohne HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage. Das Serum-Kreatinin ist bei Patienten mit einer HE vor TIPS-Anlage signifikant höher, als bei solchen ohne HE vor TIPS-Anlage. Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe keine HE: 0,87 [mg/dl]; Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe HE: 0,98 [mg/dl], $p < 0,05$.	51
Abb. 9: Verteilung von Kreatinin bei Patienten mit HRS mit und ohne HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage. Es zeigte sich ein Trend zu Unterschieden im Kreatininwert bei Patienten mit bzw. ohne HE. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant. Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe keine HE: 2,17 [mg/dl]; Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe HE: 2,75 [mg/dl], $p > 0,05$.	52
Abb. 10: Verteilung von Kreatinin bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites mit und ohne HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage. Das Serum-Kreatinin ist bei Patienten mit einer HE vor TIPS-Anlage signifikant höher, als bei solchen ohne HE vor TIPS-Anlage. Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe keine HE: 1,34 mg/dl; Mittelwert von Kreatinin in der Gruppe HE: 1,73 mg/dl, $p < 0,05$.	53
Abb. 11: Überleben der Patienten nach TIPS-Anlage für die verschiedenen Indikationen. Gezeigt sind Kaplan-Meier-Kurve und Log rank Vergleich zwischen den verschiedenen Indikationen für die TIPS-Anlage. Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1 und 2 zeigten ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage, $p = 0,015$.	54
Abb. 12: Überleben der Patienten mit einem MELD ≤ 11 vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikation: Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites, HRS Typ 1 und 2. Patienten mit der Indikation Varizenblutung und therapierefraktärer Aszites haben ein signifikant besseres Überleben, als Patienten mit der Indikation HRS, wenn vor der TIPS-Anlage die Leberfunktion mit einem MELD ≤ 11 noch relativ gut erhalten war, $p = 0,025$.	56
Abb. 13: Überleben der Patienten mit einem MELD > 11 vor TIPS-Anlage für die TIPS-Indikation: Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites, HRS Typ 1 und 2. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben unter den verschiedenen Indikationsgruppen bei einer schlecht erhaltenen Leberfunktion mit einem MELD > 11 gezeigt werden, $p = 0,359$.	57
Abb. 14: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung mit einem MELD ≤ 11 und mit oder ohne HE vor TIPS: Es konnte kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD ≤ 11 gezeigt werden, $p = 0,290$.	59
Abb. 15: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung mit einem MELD > 11 und mit oder ohne HE vor TIPS: Es konnte kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD > 11 gezeigt werden, $p = 0,309$.	60
Abb. 16: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites mit einem MELD ≤ 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein signifikant schlechteres postinterventionelles Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD ≤ 11 gezeigt werden, $p = 0,004$.	61
Abb. 17: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites mit einem MELD > 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein Trend aber kein signifikanter	

Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD > 11 gezeigt werden, $p=0,487$	62
Abb. 18: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation HRS mit einem MELD ≤ 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein Trend aber kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD ≤ 11 gezeigt werden, $p=0,111$	63
Abb. 19: Überleben der Patienten mit der TIPS-Indikation HRS mit einem MELD > 11 und mit oder ohne HE vor TIPS. Es konnte ein Trend aber kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Überleben bei vorbestehender HE und einem MELD > 11 gezeigt werden, $p=0,271$	64
Abb. 20: Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites zeigten bei Vorliegen von HE vor der TIPS-Anlage ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage auf, $p=0,007$	65
Abb. 21: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung zeigte sich ein Trend aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HE vor TIPS-Anlage und der Mortalität nach TIPS-Implantation, $p=0,128$	66
Abb. 22: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS zeigte sich ein Trend aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HE vor TIPS-Anlage und der Mortalität nach TIPS-Implantation, $p=0,743$	67
Abb. 23: Patienten mit der TIPS-Indikation refraktärer Aszites haben ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Anlage, wenn der Child-Score > 8 Punkten liegt, $p=0,001$	68
Abb. 24: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung zeigte sich kein signifikant schlechteres Überleben bei einem Child-Score mit > 8 Punkten vor TIPS-Anlage, $p=0,105$	69
Abb. 25: Bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS zeigte sich kein signifikant schlechteres Überleben, wenn der Child-Score > 8 Punkten vor TIPS-Anlage lag, $p=0,662$	70
Abb. 26: Patienten mit refraktärem Aszites haben ein signifikant schlechteres Überleben nach der TIPS-Implantation wenn der MELD-Score zuvor > 11 Punkten lag, $p=0,013$	71
Abb. 27: Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung haben ein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS-Ablage, wenn der MELD-Score zuvor > 11 Punkten lag, $p=0,002$	72
Abb. 28: Patienten mit der TIPS-Indikation HRS zeigten kein signifikant schlechteres Überleben nach TIPS, wenn der MELD-Score > 11 Punkte vor TIPS-Anlage lag, $p=0,829$	73

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ätiologie der Leberzirrhose (modifiziert nach Classen et al., 2009). Die Ursachen der Leberzirrhose reichen von toxischen Einwirkungen durch Medikamente oder Alkohol über chronische Virushepatitiden (B, C, D) bis hin zu anderen Ursachen, wie metabolisch-hereditäre, biliäre und autoimmune Lebererkrankungen. Auch kardiovaskuläre Erkrankungen führen zu zirrhotischen Veränderungen der Leber.	8
Tab. 2: West Haven Kriterien (modifiziert nach Ferenci et al., 2002). Die hepatische Enzephalopathie wird in Abhängigkeit von den klinischen Zeichen und Symptomen in vier Grade eingeteilt.	10
Tab. 3: Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs. * Andere: Pfortaderthrombose, Autoimmunhepatitis, PBC, PSC, kryptogene Leberzirrhose, Hämochromatose.	35
Tab. 4: Biochemische und klinische Parameter ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS“). Die Laborwerte befinden sich im niedrig pathologischen Bereich. Bei der Mehrheit der Patient lag keine HE aber starker Aszites vor.	36
Tab. 5: Häodynamische Messungen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage („Bei TIPS-Anlage“) und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) im gesamten Patientenkollektiv. HVP, der portalvenöse Druck und PVV konnten durch die TIPS-Anlage signifikant verbessert werden. *** $p < 0,001$	37
Tab. 6: Biochemische und klinische Parameter des gesamten Patientenkollektivs ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS“) und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS“). Messung der HE vor TIPS: anamnestisch klinisch manifeste HE innerhalb von 2 Jahren vor der TIPS-Anlage. Bei den Laborwerten Kreatinin, Bilirubin, INR sowie beim Child-Score und MELD-Score konnte ein hoch signifikanter Unterschied des Mittelwerts vor und nach TIPS-Anlage gezeigt werden. Beobachtungszeitraum: 473 ± 380 Tage. *** $p < 0,001$	38
Tab. 7: Biochemische und klinische Parameter ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS“) und bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS“) bei den Indikationen Varizenblutung, refraktärer Aszites und HRS. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$	44
Tab. 8: Darstellung der Aszites-Entwicklung im gesamten Patientenkollektiv bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer Minderung des Aszites.	45
Tab. 9: Darstellung der Aszites-Entwicklung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer Minderung des Aszites.	46
Tab. 10: Darstellung der Aszites-Entwicklung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) bei Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites in Abhängigkeit vom Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei den Patienten zu einer drastischen Minderung des Aszites. * bei Intervention.	47
Tab. 11: Darstellung der Aszites-Entwicklung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1, 2 in Abhängigkeit vom	

Schweregrad des Aszites ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Die TIPS-Anlage führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer starken Minderung des Aszites.	47
Tab. 12: Darstellung der HE-Entwicklung im gesamten Patientenkollektiv bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.....	48
Tab. 13: Darstellung der HE-Entwicklung bei Patienten mit der TIPS-Indikation Varizenblutung bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.	49
Tab. 14: Darstellung der HE-Entwicklung bei Patienten mit der TIPS-Indikation therapierefraktärer Aszites bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.....	49
Tab. 15: Darstellung der HE-Entwicklung bei Patienten mit der TIPS-Indikation HRS Typ 1, 2 bei der letzten Wiedervorstellung vor Studienende („Nach TIPS-Anlage“) in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE ca. 2 Wochen vor TIPS-Anlage („Vor TIPS-Anlage“). Nach TIPS-Anlage zeigte sich ein Trend zur Verbesserung der HE.	50
Tab. 16: Analyse unabhängiger Prädiktoren für das Überleben nach TIPS-Anlage. Auswertung aller Patienten in der Univariat-Analyse.....	55
Tab. 17: Einzelfaktorenanalyse (Multivariatanalyse) der wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für das Überleben nach TIPS-Implantation.....	55

10. Literaturverzeichnis

Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 17-24

D'Amico G, Villanueva C, Burroughs AK, Dollinger MM, Planas R, Sola R, Cales P, D'Amico M, Graupera I, Garcovich M, Zipprich A, Morillas RM, Cirera I, Roquin G, Fleig WE, Colomo A, Canete N, Alvarez MA, Boursier J, Pasta L. Clinical stages of cirrhosis: A multicenter cohort study of 1858 patients. *Hepatology* 2010; 52: 329A

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

Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, Sarin SK, Bernardi M; International Club of Ascites. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013; 33: 16-23

Appenrodt B, Trebicka J, Sauerbruch T. Complications of liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1601-1604

Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1658-1676

Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32: 157-170

Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-946

Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487

Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, Saeian K, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic V, White MB, Sanyal AJ. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332-2340

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081

Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661

Biecker E, Hausdörfer I, Grünhage F, Strunk H, Sauerbruch T. Critical flicker frequency as a marker of hepatic encephalopathy in patients before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Digestion* 2011; 83: 24-31

Blei AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 275-282

Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-385

Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32 Suppl 1: 141-156

Breising KA, Hörsch M, Textor J, Schiedermaier P, Raab P, Schepke M, Strunk H, Schild H, Sauerbruch T. Hemodynamic effects of propranolol and nitrates in cirrhotics with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1070-1076

Breising KA, Raab P, Textor J, Görlich J, Schiedermaier P, Strunk H, Paar D, Schepke M, Sudhop T, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Prospective evaluation of a clinical score for 60-day mortality after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: Bonn TIPSS early mortality analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 723-731

Breising KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, 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

Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. *J Hepatol* 2003; 39: 278-285

Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, Escorsell A, Rodríguez-Láiz JM, Gilibert R, Feu F, Schorlemer C, Echenagusia A, Rodés J. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114: 1296-1303

Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodés J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-37

Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE, Böhm M, Schmiegel W. Innere Medizin. München: Urban & Fischer, 2009

Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54: 1030-1040

Dell'Era A, de Franchis R, Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 279-294

Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS, Puri P, Mitra SK, Suri S. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 6-16

Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B, Llach J, García-Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000; 31: 1061-1067

European Association for the Study of the Liver, EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417

European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943

Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352

Felipo V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 851-858

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

Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1056-1059

de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768

de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176

Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 175-190

García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379

Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, Luca A, Zipprich A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Sauerbruch T, Bosch J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013; 58: 45-50

Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding—unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47: 1764-1772

Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 823-832

Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 257-275

Gerbes AL, Sauerbruch T, Dathe K. Method report: German S3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Z Gastroenterol* 2011; 49: 780-787

Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, Sohaey R, Verhey P, Peck-Radosavljevic M, Mansi C, Savarino V, Testa R. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2511-2519

Ginès P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1833-1839

Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-584

Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 109-122

Grandt D, Sauerbruch T, Fleig W, Rössle M. Therapie der portalen Hypertension: Stellenwert des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 416-428

Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407

Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261

Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 203-219

Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156-1165

Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-1468

Ioannou GN, Kowdley KV. Review: antibiotic prophylaxis reduces mortality and bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *ACP J Club* 2002; 137: 94

Jiménez W, Arroyo V. Pathogenesis of sodium retention in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18: 147-150

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

Kleber G, Sauerbruch T, Fischer G, Paumgartner G. Pressure of intraoesophageal varices assessed by fine needle puncture: its relation to endoscopic signs and severity of liver disease in patients with cirrhosis. *Gut* 1989; 30: 228-232

Knittel T, Saile B, Ramadori G. Fibrogenesis. Pathophysiology and therapeutic approaches. *Internist (Berl)*. 1998; 39: 238-246

Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59: 105-110

Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, Villalba J, Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Jalan R, Brookes J, Thalassinou E, Burroughs AK, Cor-

doña J, Nevens F; EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57: 2448-2457

Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2: 523-527

Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 403-410

Lee FY, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 16: 1043-1048

Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 171-182

Lopes S, Ribeiro PM, Macedo G, Ribeiro T. Etiology of liver cirrhosis: an histological appraisal. *J Hepatol* 2002; 36 Suppl 1: 205

Maleux G, Heye S, Verslype C, Nevens F. Management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt induced refractory hepatic encephalopathy with the parallel technique: results of a clinical follow-up study. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 986-992

Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; TAHRS Investigators. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-1359

Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM* 2008; 101: 493-501

McAvoy NC, Hayes PC. Hepatic Encephalopathy. *Medicine* 2007; 35: 108-111

Membreno F, Baez AL, Pandula R, Walser E, Lau DT. Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 474-481

Membreno F, Baez AL, Pandula R, Walser E, Lau DT. Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 474-481

Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, Peñate M, Cruz A, Peña E. Influence of

portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793-801

Moore KP, Wong F, Gines 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

Moore KP, Wong F, Gines 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

Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V, CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 267-272

Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, Solá E, Baccaro ME, Terra C, Arroyo V, Ginès P. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 219-226

Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, Figulla HR, Werner G, Hartmann H, Ramadori G. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998; 28: 1215-1225

North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989

Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, Anty R, Chagneau-Derrode C, Bernard PH, Abergel A, Ollivier-Hourmand I, Gournay J, Ayoub J, Gaborit C, Rusch E, Giraudeau B, STIC-TIPS group. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014; 60: 962-968

Poynard T, Calès P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrec D. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1991; 30: 1532-1538

Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TW. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:155-161

Record CO. Neurochemistry of hepatic encephalopathy. *Gut* 1991; 32: 1261-1263

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

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

Rodríguez-Vilarrupla A, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol* 2007; 6: 28-36

Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013; 59: 1081-1093

Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010; 59: 988-1000

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

Salerno F, Cammà 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

Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J* 2008; 84: 662-670

Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, Garcia-Tsao G, Lee SS. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 937-947

Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715-1728

Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368

Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 126-132

Sauerbruch T, Trebicka J. Variceal bleeding. In: Day CP, Galle PR, Lohse AW, Thorgeirsson SS. eds. *Liver Under Constant Attack- From Fat to Viruses Falk symposium*, Band 167. Dordrecht: Springer, 2009: 174-180

Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333-338

Schepke M, Roth F, Koch L, Heller J, Rabe C, Brensing KA, Schiedermaier P, Schild HH, Sauerbruch T. Prognostic impact of renal impairment and sodium imbalance in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting for the prevention of variceal rebleeding. *Digestion* 2003; 67: 146-153

Schneider J, Tsegaye Y, W/Tensae M, G/Selassie S, Haile T, Bane A, Ali A, Mesfin G, Seboxa T. Veno-occlusive liver disease: a case report. *Ethiop Med J* 2012; 50 Suppl 2: 47-51

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2008; 371: 838-851

Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-891

Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 526-531

Sheth AA, Lim JK. Liver disease from asymptomatic constrictive pericarditis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 956-958

Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart – New York: Thieme, 2006

Sogni P, Moreau R, Gadano A, Lebrec D. The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J Hepatol* 1995; 23: 218-224

Stewart SF, Day CP. Alcoholic Liver Disease. In: Bittar EE, ed. *The Liver in Biology and Disease*. Oxford: Elsevier, 2004: 317-359

Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 473-478

Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009; 50: 195-203

Volk ML, Lok AS, Pelletier SJ, Ubel PA, Hayward RA. Impact of the model for end-stage liver disease allocation policy on the use of high-risk organs for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 135: 1568-1574

Wiest R, Schölmerich J. Diagnosis and therapy of ascites. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 1972-1980

Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 382-391

11. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei den vielen Menschen bedanken, die mich in der Vollendung meiner Doktorarbeit unterstützt haben und während dieser Zeit an meiner Seite standen.

Primär bedanke ich mich besonders herzlich für die wunderbare Betreuung bei Herrn Dr. Jonel Trebicka. Er hat sich trotz des klinischen Alltags immer viel Zeit genommen für mich und meine Fragen und mich immer wieder neu motiviert. Ohne diese hervorragende Betreuung wäre ich sicher nicht so weit gekommen.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Sauerbruch, der mir diese wissenschaftliche Arbeit ermöglichte.

Desweiteren danke ich Ariane Cieslak für die Unterstützung meiner Arbeit eine angemessene Form zu verleihen.

Auch danke ich sehr herzlich Herrn Dr. Rolf Fimmers für seine geduldige Hilfe bei der Arbeit mit SPSS.

Ein ganz großer Dank geht auch an meinen Freund Thorsten Matthies zum einen für seine Hilfe meiner Doktorarbeit eine gute Sprache und guten Stil zu verpassen. Zum anderen aber auch für die Ruhe und Geduld sowie Ermutigungen bei der Vollendung dieser Doktorarbeit.

Von ganzem Herzen danke ich auch Guido Hartmann, der mich mit viel Geduld in das Excel-Programm eingewiesen und mir damit geholfen hat, Ordnung in die vielen Zahlen zu bringen.

Meiner Freundin Johanna Wahl danke ich für ihre Zeit, die sie geopfert hat, um mich und meine Doktorarbeit in Ausdruck und Stil zu verbessern.

Ein ganz herzlicher Dank gebührt auch meiner Freundin Lea Zenner, die mir immer mit gutem Rat zur Seite stand und mir Word in all seinen Dimensionen näher gebracht hat.

Zu guter Letzt danke ich ganz besonders meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, welche mir das Studium der Humanmedizin und damit auch die Doktorarbeit überhaupt erst ermöglichte und mir zu aller Zeit liebevoll zur Seite stand.