

Der Vergleich von Coil- versus Kleberembolisation in gastroösophagealen Varizen nach transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunteinlage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Julia Saturnus (geb. Boie)

aus Leverkusen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Thomas
2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Skowasch

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.01.2024

Aus der Universitätsklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie
Direktorin: Prof. Dr. med. U. Attenberger

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	11
1.1. Leberzirrhose	11
1.1.1. Ätiologie	12
1.1.2. Klassifikation	13
1.1.3. Acute-on-chronic-liver-failure	13
1.1.4. Komplikationen der Leberzirrhose	14
1.2. Gastroösophageale Varizen.....	19
1.2.1. Varizenblutung	21
1.3. Transjugulärer intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS)	26
1.3.1. Stents	30
1.3.2. Durchführung der TIPS-Anlage.....	32
1.3.3. Radiologisch interventionelle VE simultan zur TIPS-Anlage.....	33
2. Material und Methoden.....	38
2.1. Patientenkollektiv	38
2.2. Einschlusskriterien	38
2.3. Endpunkte	41
2.4. Erfasste Parameter	41
2.5. Statistik.....	42
2.6. TIPS-Prozedur.....	43
2.6.1. Verlaufskontrollen	43
3. Ergebnisse.....	45
3.1. Allgemeine Daten	45
3.2. Intervention.....	46

3.3.	Uni- und Multivariate Analyse.....	49
3.3.1.	Gesamtmortalität, Therapieerfolg und ACLF	52
3.3.2.	Subgruppenanalyse	55
3.4.	Weitere Ergebnisse	56
4.	Diskussion	58
5.	Zusammenfassung	66
6.	Abbildungsverzeichnis	67
7.	Tabellenverzeichnis	69
8.	Literaturverzeichnis	71
9.	Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	acute-on-chronic liver failure (akut-auf-chronisches Leberversagen)
AD	akute Dekompensation
ADH	antidiuretisches Hormon
AIH	Autoimmun-Hepatitis
BMS	bare metal stent (blanker Metallstent)
cACLD	compensated advanced chronic liver disease (kompensierte fortgeschrittene chronische Lebererkrankung)
CLD	chronic liver disease (chronische Lebererkrankung)
CLIF-C-ACLFs	chronic liver failure Consortium ACLF score (chronisches Leberversagen Konsortium ACLF Wert)
CPS	Child-Pugh-Score (Child-Pugh-Wert)
CSPH	clinically significant portal hypertension (klinisch signifikante portale Hypertension)
EASL-CLIF	European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure (Europäische Gesellschaft für Studien der Leber – chronisches Leberversagen)
EVL	endoskopische Varizenligatur
FHVP	free hepatic venous pressure (freier Lebervenenendruck)
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
GÖV	gastroösophageale Varizen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

HE	hepatische Enzephalopathie
HRS	hepatorenales Syndrom
HVPG	hepatic venous pressure gradient (Lebervenen-Druckgradient)
INR	International Normalized Ratio (internationales normiertes Verhältnis)
MELD	Model for End-stage Liver Disease (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium)
mPAP	middle pulmonal arterial pressure (mittlerer pulmonaler arterieller Druck)
NSBB	Nicht selektiver Betablocker
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖV	Ösophagusvarizen
PBC	primäre biliäre Cholangitis/ Zirrhose
PSC	primäre sklerosierende Cholangitis
PH	portale Hypertonie
PTFE	Polytetrafluoroethylene
PSDG	portosystemische Druckgradient
PVD	Pfortaderdruck = Portalvenendruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	spontane bakterielle Peritonitis
SEMS	selbstexpandierende Metallstents

SDC	stable decompensated cirrhosis (stabile dekompensierte Zirrhose)
SNS	sympathisches Nervensystem
SPSS	spontane porto-systemische Shunts
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
VE	Varizenembolisation
WHVP	wedged hepatic venous pressure (Lebervenenverschlussdruck)
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1. Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist definiert als eine irreversible histologische Schädigung der Leberläppchen und Gefäßstrukturen mit pathologischer fibrosierender, knotiger Regeneration infolge chronischen Einflusses von Pathogenen oder Ursachen (Rabe et al., 2001).

Die Inzidenz der Leberzirrhose beträgt in westlichen Industrieländern 250/100.000/Jahr (Herold, 2016). Sie bezeichnet ein reversibles Krankheitsbild, welches infolge eines fibrotischen, mesenchymalen Umbaus des Leberparenchyms zur Erhöhung des Perfusionswiderstands und zu einer Metabolisierungsstörung der Leber führen kann (Bruns und Trautwein, 2021).

Obwohl bei der Leberzirrhose von einem Endstadium der Leberschädigung gesprochen wird, kann man in der Entwicklung und Ausprägung von Komplikationen dieser chronischen Lebererkrankung (chronic liver disease (CLD)) verschiedene Stadien unterscheiden: die kompensierte Leberzirrhose und dekompenzierte Leberzirrhose.

Die kompensierte Leberzirrhose (compensated cirrhosis = compensated advanced chronic liver disease (cACLD)) beschreibt das Stadium der zunehmenden jedoch noch asymptomatischen Fibrosierung der Leber.

Mit der einhergehenden portalen Druckerhöhung (Hypertension (PH)) können sich Kollateralkreisläufe (portocavale Anastomosen) zum zentralvenösen System ausbilden, die sich unter chronischer Druckbelastung zu Varizen entwickeln. Komorbiditäten wie Übergewicht, Diabetes, Krebs, Osteoporose, pulmonale, renale und kardiale Erkrankungen treten ebenso häufig bei Patienten mit einer cACLD auf.

Die mittlere Überlebenszeit einer kompensierten Leberzirrhose liegt bei 12 Jahren. Dekompensiert eine Leberzirrhose im Rahmen der oben genannten Komplikationen, sinkt die Überlebenszeit auf 2 Jahre (Garcia-Tsao et al., 2008).

Von einer akuten dekompensierten Leberzirrhose (AD, acute decompensation) spricht man dann, wenn zusätzliche Komplikationen wie Aszites, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie (HE), eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP) oder eine Kombinationen aus diesen auftreten (Kluwe und Zipprich, 2021). Sie signalisiert den Übergang einer kompensierten zu einer dekompensierten Zirrhose, welche durch mehrere Episoden einer AD gekennzeichnet ist.

Ein ACLF (acute-on-chronic-liver-failure) ist ein Syndrom, welches durch Organversagen (oft auch in Kombination mit einer hochgradigen systemischen Inflammation) definiert ist und sich aus einer akuten Dekompensation (AD) der chronischen Leberzirrhose entwickelt (Kluwe und Zipprich, 2021).

1.1.1. Ätiologie

Die Prävalenz der Leberzirrhose liegt bei 250/100.000 Einwohnern in westlichen Ländern, während Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen.

Allgemein können die bekannten Ursachen für die Genese einer Leberzirrhose grob in drei große Gruppen unterteilt werden: hepatozellulär, biliär und vaskulär. Eine Leberzirrhose ohne diagnostizierbare Ursache wird als kryptogen bezeichnet.

Die Hauptursachen für eine Leberzirrhose sind chronischer Alkoholabusus, nutritiv-toxische Einflüsse, Medikamente, nichtalkoholische Steatohepatitis oder chronische Virushepatitiden (B,C,D)(Lopes et al., 2002) (Schuppan und Afdhal, 2008). Seltener Ursachen sind metabolisch-hereditäre (Morbus Wilson, Alpha1-Antitrypsinmangel, Glykogenose IV, Galaktosämie, Mukoviszidose), biliäre und autoimmune Lebererkrankungen.

Billiäre Ursachen (sekundäre biliäre Zirrhose, Gallengangsatresie, Alagille-Syndrom) können über eine biliäre Obstruktion eine Leberzirrhose verursachen, während Autoimmunerkrankungen (Autoimmunhepatitis (AIH), Primär biliäre Cholangitis oder auch Zirrhose (PBC), Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)) eine Leberzirrhose über Entzündungsvorgänge hervorrufen (Bosch und García-Pagán, 2000).

Bei einem durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingten chronischen oder akuten Rückstau des Blutes in die Leber finden ebenfalls Umbauprozesse statt, die zunächst zu

einer Stauungsleber und im weiteren Verlauf zu einer Leberzirrhose führen können (Sheth und Lim, 2008) (Valla, 2009). Andere vaskuläre Erkrankungen wie das Budd-Chiari-Syndrom und das venookklusive Syndrom führen intrahepatisch zu einer Abflussstörung und somit zu stauungsbedingter Leberzirrhose.

1.1.2. Klassifikation

Die Funktionseinschränkungen der Leber und somit die Stadien der Leberzirrhose wird nach Child-Turcotte und Pugh et al. (1973) klassifiziert und eingeteilt (Child-Pugh-Score, CPS). Dieser Score richtet sich nach den Stoffwechselfparametern, Gerinnungsfaktoren und Auftreten eines Aszites sowie einer hepatischen Enzephalopathie als Komplikationen einer Leberzirrhose.

Ein weiterer Prognosescore ist der MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease). Er wurde von Malinchoc et al. im Jahr 2000 spezifisch zur Evaluation der Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie entwickelt, die elektiv einen TIPS erhalten, sowie, um eine Aussage über die 30-Tages-Mortalität nach TIPS-Anlage zu machen (Ferral und Patel, 2005) (Pugh et al., 1973) (Malinchoc et al., 2000) (Bernardi et al., 2011).

Er enthält neben den Variablen Serumkreatinin, International Normalized Ratio (INR) und Serumbilirubin noch eine zusätzliche Variable, die entsprechend der Lebererkrankungsursache eingesetzt wird.

1.1.3. Acute-on-chronic-liver-failure

Acute-on-chronic-liver-failure (ACLF) ist eine akute Dekompensation eines chronischen Leberversagens mit einer Prävalenz von 30 % ein häufiges Syndrom, das durch akute Dekompensation von Leberzirrhose, Organversagen und hohe Kurzzeitmortalität gekennzeichnet ist (Jalan et al., 2014). In einer amerikanischen Studie entwickelten 25 % aller Patienten mit Leberzirrhose ein ACLF (Sundaram et al., 2019).

Die Diagnose eines ACLF erfordert in der Regel eine Aufnahme auf eine Intensivstation. Die Sterblichkeitsraten der auf einer Intensivstation behandelten Patienten lagen über 50 %. Darüber hinaus führt eine schlechte Prognose zu begrenzten Chancen für eine Lebertransplantation (Kuo et al., 2021).

Bis zu 50 % der Fälle von ACLF haben keinen erkennbaren Auslöser. Bei den verbleibenden Patienten sind Sepsis, aktiver Alkoholismus und Reaktivierung der chronischen Virushepatitis die am häufigsten berichteten Auslöser. Eine übermäßige systemische Entzündungsreaktion scheint eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von ACLF zu spielen.

Ein ACLF ist ein negativer Prädiktor für das Überleben und die Rezidivblutungsrate nach stattgehabter Varizenblutung (Kluwe und Zipprich, 2021).

Eine frühe Diagnose der ACLF ist daher notwendig, um rechtzeitig zu intervenieren und lebensrettende Maßnahmen zu ergreifen. Die ACLF-Mortalität ist mit einem akuten Verlust der Organfunktion und einer hohen Leukozytenzahl und somit einer systemischen Inflammation verbunden (Moreau et al., 2013).

1.1.4. Komplikationen der Leberzirrhose

Bei Eintreten einer Leberzirrhose kommt es zu einer Einschränkung der Leberfunktion was eine verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren und Proteinen (z.B. Albumin) sowie eine eingeschränkte Metabolisierungsfunktion der Leber zur Folge hat. Ebenso führt der strukturelle fibrotische Umbau zu einer geringeren Durchlässigkeit und Perfusion der Leber und somit zu einer portalen Hypertonie (>5 mmHg). Komplikationen der Leberzirrhose sind unter anderem Varizenblutungen, die spontane bakterielle Peritonitis, das hepatorenale Syndrom, portopulmonale Hypertonie, das hepatopulmonale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie und Aszites (Kamath und Mookerjee, 2015) (Stumm und Sieber, 2000) (Salerno et al., 2010).

Das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms ist auf dem Boden einer Leberzirrhose zudem deutlich erhöht.

Portale Hypertonie

Die Portale Hypertension (PH) ist eine der Hauptkomplikationen der Leberzirrhose. Sie ist definiert als der hepatovenöser Druckgradient (hepatic venous pressure gradient (HVPG)) von >5 mmHg (de Franchis et al., 2022).

Der HVPG ist die Differenz zwischen Lebervenenverschlussdruck (wedged hepatic venous pressure = WHVP) und dem freien Lebervenenendruck (free hepatic venous pressure = FHVP) (Estada, 1976):

$$HVPG = WHVP - FHVP$$

Der HVPG ist derzeit der beste Surrogatparameter für den Pfortaderdruck, wenn keine invasive Messung des Pfortaderdruckes (PVD) möglich ist.

Ab einem HVPG von ≥ 10 mmHg spricht man von einer klinisch signifikanten portalen Hypertension (clinically significant portal hypertension (CSPH)) (de Franchis et al., 2022), ab einem HVPG ≥ 12 mmHg von einer schwerwiegenden portalen Hypertension (Kamath und Mookerjee, 2015) (Castera et al., 2012).

Eine CSPH ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für zirrrosebedingten Komplikationen wie Aszites, Enzephalopathie und Varizenbildung und -blutung assoziiert (Ripoll et al., 2007).

Die Ursache findet sich nach mehreren Theorien (Backward/Forward Flow Theorie) sowohl in der Widerstandserhöhung in der portalen Strombahn als auch in der Volumenerhöhung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet.

Nach dem Ohmschen Gesetz ($\Delta P = Q \cdot R$) nimmt der HVPG 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).

Man unterscheidet daher bei der Portalen Hypertonie zwischen drei Lokalisierungen der Widerstandserhöhung. Ein Block der Strombahn ist prä-, intra- und posthepatisch möglich. Die Leberzirrhose ist dem intrahepatischen Block zuzuordnen. Sie ist zu 90 % Ursache für eine portale Hypertonie (Krishan Dhiman et al., 2002). Bei der Leberzirrhose wird der Strömungswiderstand R sowohl durch die fibrotische Umwandlung im Rahmen der chronischen Schädigung der Leberzellen als auch durch die Aktivierung der sinusoidalen und postsinusoidalen Konstriktion erhöht. Hepatische Sternzellen werden aktiviert, die wiederum kontraktile Elemente regulieren und somit zu einer Erhöhung des Strömungswiderstands führen (Rodríguez-Vilarrupla et al., 2007). Diese macht 20-30 %

des erhöhten intrahepatischen Widerstands aus und ist hauptsächlich auf eine Abnahme der endogenen Produktion von Stickoxid zurückzuführen (Bhathal und Grossman, 1985).

Portale Hypertonie führt zu Bildung von portosystemischen Kollateralen. Sie bleibt jedoch trotz der Ausbildung dieser Kollateralen aus zwei Gründen bestehen. Zum einen ist dies durch eine Zunahme des portalen venösen Zustroms begründet, die aus einer splanchnischen arteriolen Vasodilatation resultiert, die gleichzeitig mit der Bildung der Kollateralen auftritt (Gupta et al., 1997) (Lee et al., 1992). Zum Anderen kommt es durch die Ausbildung von portosystemischen Kollateralen nur zu einer unzureichenden Portaldekompression, da diese eine höhere Resistenz aufweisen als das physiologische Leberparenchym (Sikuler und Groszmann, 1986). Daher resultiert ein persistierend erhöhter portaler Druckgradient sowohl aus einer höheren Druckresistenz der Kollateralgefäße gegenüber dem des Pfortaderflusses und eine Erhöhung der Volumenbelastung des Pfortaderzuflusses.

Aszites

Aszites ist eine pathologische Ansammlung von seröser Flüssigkeit im Peritonealraum. Er ist meist symptomlos und wird erst bei größeren Volumina als Schwellung des Bauches bemerkt. Die klinische Diagnose erfolgt mittels Abdomensonografie.

Ein Aszites entsteht zu 85% aufgrund von hepatischen Ursachen, in nur 15 % durch infektiöse, maligne, kardiale oder renale Geschehen (Pexa-Tittia et al., 2012).

Bei einer hepatischen Ursache wird der Pathomechanismus durch zwei Ursachen, der eingeschränkten Leberfunktion und der portalen Hypertension, bedingt. Durch eine Steigerung des portalen Blutdrucks, der einhergehenden Vasodilatation und der erhöhten Permeabilität im Splanchnikusgebiet kommt es zur extravasalen Volumenverschiebung (Arroyo und Jiménez, 2000) (Sanyal et al., 2008). Gleichzeitig sorgt die im Rahmen einer Leberzirrhose verminderte Syntheseleistung der Leber für eine Hypalbuminämie, die den onkotischen Druck intravaskulär verringert und somit die Diffusion von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum zusätzlich begünstigt. Infolgedessen reagiert das RAAS-System der Niere mit einer Natrium- und Wasserretention sowie -rückresorption. Der Gesamtnatriumgehalt des Körpers steigt an, obwohl der Serum-Natrium-Spiegel durch die verstärkte Wasserretention oftmals eher erniedrigt ist. Man spricht dann von einer

Verdünnungshyponatriämie (Moore et al., 2003). Komplikationen des Aszites können die spontan bakterielle Peritonitis, ein hepatorenales Syndrom oder durch Diuretika induzierte Nierenfunktionsstörungen sein (Wettstein et al., 2005).

Um therapierefraktären Aszites handelt es sich dann, wenn trotz Flüssigkeitsbeschränkungen, natriumarmer Kost und medikamentöser Therapie nach Ausschluss einer infektiösen Ursache noch massiver Aszites vorliegt (Wettstein et al., 2005) (Arroyo et al., 1996).

Durch Anlage eines TIPS kann in 60-80 % ein Aszites reduziert bzw. ausgeschwommen werden (Ochs et al., 1995) (Nazarian et al., 1997).

Spontane Bakterielle Peritonitis

Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine wichtige Komplikation des Aszites und somit auch der Leberzirrhose. Sie ist definiert als ein entzündeter Aszites. Jedoch können nur selten Keime im Transsudat mikrobiologisch festgestellt werden. Maßgebend ist daher eine Granulozytenzahl von $> 250 /\text{mm}^3$ in der Aszitesflüssigkeit (Gerbes et al., 2011). Eine SBP kann nur dann vorliegen, wenn andere Entzündungsquellen im Bauchraum ausgeschlossen werden konnten.

Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine der schwersten Komplikationen der Leberzirrhose und entsteht durch eine Reihe von kompensatorischen hämodynamischen Regulationsmechanismen der Niere in Kombination mit kardialer Dysfunktion. Es ist gekennzeichnet durch ein akutes Nierenversagen aufgrund von Minderperfusion der Nierenrinde.

Infolge der portalen Hypertension kommt es im Rahmen der Leberzirrhose zu einer massiven Vasodilatation im splanchnischen Stromgebiet. Über die Nieren werden vasokonstriktorische Mechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System = RAAS, sympathischen Nervensystem = SNS und antidiuretisches Hormon = ADH) aktiviert, wodurch es zu einer übermäßigen Vasokonstriktion in Niere, Muskeln und Gehirn sowie Wasser- und Natriumretention kommt (Gordon, 2012).

Diese Überaktivierung der renalen Vasokonstriktion führt einer massiven Erhöhung der Retentionswerte und schließlich zum Nierenversagen mit vollständiger Anurie.

Hepatische Enzephalopathie

Eine der signifikanten Komplikationen einer Leberzirrhose ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Im Rahmen der Fibrosierung der Leber kommt es zu pathologischen Veränderungen der Hepatozyten und Minderung der Stoffwechsel- und Entgiftungsfunktion der Leber. So werden Abbauprozesse von Mangan und Ammoniak gestört. Aufgrund der erhöhten Konzentration im Blut kommt es nun in den zerebralen Astrozyten zu einer gesteigerten Umsetzung von Ammoniak zu Glutamin, welches wiederum eine gesteigerte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke mit Hirnödemen zur Folge hat (Record, 1991) (Mullen und Gacad, 1994). Dieses führt zu zerebralen oxidativen Stress der mehrere Protein- und RNA-Modifikationen auslöst und dadurch die Gehirnfunktion beeinflusst (Mullen und Gacad, 1994).

Portosystemische Shunts

Wie zuvor erwähnt kommt es bei portaler Hypertension zu der Ausbildung von Umgehungskreisläufen zwischen Pfortader und dem rechten Vorhof, den portocavalen Anastomosen. Vorrangig sind dies gastroösophageale Anastomosen zwischen submukösen Venen der kleinen Magenkurvatur und der Ösophagusvenen. Das Blut gelangt über die Vena gastrica dextra und sinistra in den periösophagealen Venenplexus, dann weiter in die Vena azygos und hemiazygos schließlich in den Vena cava superior.

Weitere Anastomosen führen z.B. über die Vena epigastrica superficialis, die das Blut über die Vena paraumbilicalis abführt (Caput medusae), sowie rektale Venenkonvolute des Corpus cavernosum recti, in denen die Vena rectalis superior mit den Venae rectales mediae und inferiores anastomosieren.

Kommt es nun in diesen Venen zu einem unphysiologisch hohen Blutvolumen, bilden sich Varizen aus. In Kombination mit der verminderten Produktion von Gerinnungsfaktoren durch die Leber stellen Sie ein Risiko und Prädilektionsstelle für oft starke Blutungen dar.

Spontane Portosystemische Shunts (SPSS)

Spontane portosystemische Shunts (SPSS) sind definiert als spontane Kommunikation zwischen dem systemischen und dem Splanchnikus-Venensystem bzw. den Portalvenen

ausgenommen den gastroösophagealen Varizen (Simón-Talero et al., 2018). Sie entstehen häufig bei Leberzirrhose als Folge der portalen Hypertonie (zunehmend ab einem HVPG ≥ 16 mmHg) und verlaufen meist über splenorenale und umbilicale Kollateralen. Die Prävalenz steigt mit voranschreitender Einschränkung der Leberfunktion (MELD-Score > 10) als Ausdruck der zunehmenden portalen Hypertonie (Simón-Talero et al., 2018). Zu Beginn wurde angenommen, dass SPSSs durch die Dilatation von bereits bestehenden Kollateralen entstehen. Diverse Studien zeigen jedoch die Ausprägung von neuen Gefäßverläufen durch Neoangiogenese (Fernandez et al., 2004). Trotz der primären Dekomprimierung des portalvenösen Systems ist dieser Entlastungsmechanismus unzureichend und verringert nicht den HVPG. SPSS sind Risikofaktor für das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie als auch trotz guter Leberfunktion für die Entstehung von Varizenblutungen oder Aszites und somit einer Dekompensation der Leberzirrhose (Simón-Talero et al., 2018) mit verkürztem Gesamtüberleben (Praktijnjo et al., 2020).

1.2. Gastroösophageale Varizen

Gastroösophagealen Varizen (GÖV) sind von portosystemischen Shunts abzugrenzen. Wie SSPS können sie ebenfalls bei einer portalen Hypertension entstehen und zu akuten Blutungen führen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Leberzirrhose weisen bis zu 50 % aller Patienten bereits Ösophagusvarizen auf (Kovalak et al., 2007) (Rabe et al., 2001) (35 % bei kompensierter Leberzirrhose, bis zu 48 % bei dekompensierter Leberzirrhose (Götz et al., 2017)). Gastrale Varizen treten in 20 % der Fälle meistens als GÖV I auf und ziehen dabei von der Kardia zur kleinen Kurvatur des Magens (Kluwe und Zipprich, 2021). Andere Varizenlokalisationen sind eher selten und treten am ehesten mit Ösophagus- oder Magenvarizen in Kombination auf.

Konsensugemäß soll bei jedem Patient mit einer neu diagnostizierten Leberzirrhose ein Varizenscreening durchgeführt werden (Götz et al., 2017). Im Rahmen einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) können Varizen des oberen Gastrointestinaltrakts dargestellt und klassifiziert werden (Garcia-Tsao et al., 2008).

Die Stadieneinteilung nach Paquet beschreibt die Ausprägung von Ösophagusvarizen nach ihrer Protrusion in das Ösophaguslumen hinein (Tab. 1).

Tab. 1: Graduierung der ösophagealen Varizen nach Paquet (Paquet, 1982)

Grad	Ausdehnung der Ösophagealen Varizen
I	Ausdehnung der Varizen knapp über das Schleimhautniveau
II	Varizen ragen bis 1/3 des Lumendurchmessers vor und lassen sich durch Luftinsufflation nicht komprimieren
III	Varizen ragen bis 50% des Lumendurchmessers vor bzw. berühren sich

Das Wachstumsverhalten von Varizen wird in verschiedenen Studien als linear beschrieben (Zoli et al., 2000). Nur der Anstieg des Child-Pugh-Scores schien ein signifikanter Prediktor für vergrößerte Varizen zu sein. Das Risiko für vergrößerte Varizen steigt um 37,5 % mit jeder Stufe progredienten Stufe des Scores (Zoli et al., 2000).

Therapieansätze von Gastroösophagealen Varizen

Eine Primärprophylaxe zur Verhinderung der Entstehung von Varizen ist bislang nicht etabliert (Götz et al., 2017).

Liegen Varizen bereits vor, ist die Evaluation der Größe, endoskopischer Zusatzfaktoren und des Stadiums der Leberschädigung bedeutend für die weitere präventive Therapie einer Varizenblutung. Weisen kleine Varizen (<5 mm) zusätzlich noch endoskopische Anzeichen für eine erhöhte Blutungsbereitschaft auf (z.B. „red colour signs“ oder „blue-wale-signs“) oder befindet sich der Patient in einem Child-Pugh-Stadium C, ist die Indikation für eine Primärprophylaxe einer Varizenblutung gegeben. Bei Varizen >5 mm wird diese unabhängig von zusätzlichen endoskopischen Faktoren oder dem Child-Pugh-Stadium empfohlen (Kluwe und Zipprich, 2021).

Hierzu werden nicht-selektive β -Blocker wie Carvedilol oder Propranolol als medikamentöser Ansatz eingesetzt, wobei Carvedilol die höhere blutdrucksenkende Wirkung hat (Kluwe und Zipprich, 2021). Ein Vorteil gegenüber der endoskopischen Therapie ist hier die portaldrucksenkende Wirkung, somit die Risikosenkung anderer Komplikationen der portalen Hypertonie wie z.B. Aszites und daher zu höheren Überlebensraten führt (Götz et al., 2017).

Ziel der Blutdrucksenkung mittels nicht-selektivem β -Blocker ist eine Senkung des portalvenösen Druckgradienten (HVPG) auf < 12 mmHg oder eine Reduktion um 10 % (Götz et al., 2017). Jedoch ist die Messung des Therapieerfolges aufgrund der Invasivität der Verschlussdruckmessung mittels Katheter sehr umständlich und daher in der Praxis eine regelmäßige Evaluation schwierig.

Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie kommt die endoskopische Gummiband-Ligatur zur Anwendung, welche in der Prävention einer Ösophagusvarizenblutung gleichwertig zur medikamentösen Therapie ist (Kluwe und Zipprich, 2021). Eine Kombination aus medikamentöser und endoskopischer Primärprophylaxe wird nicht empfohlen.

1.2.1. Varizenblutung

Die Varizenblutung liegt per Definition vor wenn unter der Endoskopie eine akute Blutung aus Ösophagus- oder Magenvarizen dargestellt werden kann oder großkalibrige Varizen vorhanden sind und sich eine größere Menge Blut im Magen findet (Götz et al., 2017).

Inzidenz

Die gastrointestinale Blutung (GI-Blutung) aus Varizen tritt mit einer 5-Jahres-Inzidenz von nahezu 50 % auf. Eine GÖV-Blutung im Allgemeinen ist eine medizinische Notfallsituation, die trotz des hohen medizinischen Standards noch eine Mortalität von 10-20 % innerhalb der ersten 6 Wochen aufweist (Kamath und Mookerjee, 2015). Die Gesamtmortalität einer gastrointestinalen Varizenblutung liegt abhängig von den Entstehungsfaktoren zwischen 15 und 40 % (Carbonell et al., 2004) (D'Amico und De Franchis, 2003) (Stokkeland et al., 2006) (Graham und Smith, 1981). (Kim et al., 1997). Im Speziellen bei Ösophagusvarizen (ÖV) kann es zu Blutungen mit massivem Blutverlust kommen. Trotz endoskopischer Verfahren zur Blutstillung kommt es in 10-20 % zu nicht kontrollierbaren, therapieresistenten Varizenblutungen oder Sekundärversagen mit einer Letalität von 15-20 % (Herold, 2016) (D'Amico und De Franchis, 2003) (Raithel et al., 2020).

Entstehung

Einfluss auf die Ausbildung einer Varizenblutung haben portale Hypertension, die Wanddicke, Durchmesser und somit Wandspannung der Varizen (Villanueva et al., 2008), der portale Venendurchmesser (Schepis et al., 2001), eine Splenomegalie (Giannini et al., 2006) (Thompoulos et al., 2003) und eine schlechte Leberfunktion (Prothrombinzeit \uparrow (Schepis et al., 2001), Thrombozytenzahl \downarrow (Giannini et al., 2006) (Thompoulos et al., 2003), Aszitesbildung (Thompoulos et al., 2003)).

Die Wandspannung ist die Kraft der Gefäßwand, die der intravaskulären Dehnung entgegenwirkt. Sie ist abhängig vom Durchmesser des Gefäßes, nimmt mit zunehmender Varizengröße zu und ist umgekehrt proportional zur Dicke der Gefäßwand.

Gleichzeitig spielt der transmurale Varizendruck eine wichtige Rolle, der mit dem HVPG in direktem Zusammenhang steht (Villanueva et al., 2008).

Ein HVPG > 10 mmHg und damit eine klinisch signifikante portale Hypertension ist der wichtigste Faktor für die Varizenbildung (Garcia-Tsao et al., 2008), während die Varizenblutung meist erst ab einem HVPG von ≥ 12 mmHg auftritt (Casado et al., 1998) (Feu et al., 1995) (Groszmann et al., 1990). Studien haben gezeigt, dass die Senkung des HVPG auf < 12 mmHg das Auftreten von Varizenblutungen verhindert. Wird dieser Zielwert nicht erreicht jedoch der HVPG um > 20 % gegenüber dem Ausgangswert gesenkt, wird das Blutungsrisiko trotzdem deutlich reduziert (Villanueva et al., 2008).

Sogenannte „Red Colour signs“ sind kleine Aussackungen der Gefäße, die als rote Punkte auffallen. „Blue-Wale-Signs“ treten als kleine geschlängelte Venolen in Erscheinung. Beide Manifestationen sprechen für einen erhöhten Varizendruck.

Schon ab einer kleinen Varizengröße mit darstellbaren Prädilektionsstellen für mögliche Blutungen wie Red colour signs, umschriebene Rötungen der Varizen (red cherry spots) oder einem Child-Pugh-Score $> A$ liegt das spontane Blutungsrisiko innerhalb von 24 Monaten zwischen 30 und 35 %.

In diversen Studien wurde gezeigt, dass das Risiko einer Varizenblutung bei bestehenden Varizen mittels einer adäquaten Therapie (z.B. nicht selektive Betablocker (NSBB) oder Gummibandligaturen) bis um die Hälfte reduziert werden kann (Garcia-Tsao, 2001).

Therapie bei Varizenblutung

Bei einer akut einsetzenden Varizenblutung und somit Dekompensation der Leberzirrhose ist die Kombination aus medikamentöser und endoskopischer Therapie dringend indiziert. Hierzu wird die Therapie mit Vasopressin-Analoga empfohlen, um den portalen Druck zu senken. Sie reduzieren durch Konstriktion der Splanchnikusgefäße den Pfortaderfluss und damit die Durchblutung der Umgehungskreisläufe. Die Vasokonstriktion bewirkt zudem eine Stabilisierung des Kreislaufs und verbessert die Nierenperfusion (Denzer et al., 2015). Hierfür kommen Terlipressin, Somatostatin und Octreotid in Frage.

Nach Einsetzen einer akuten Gastroösophagealen Varizenblutung sollte laut S2k-Leitlinie für gastrointestinale Blutungen ein Zeitfenster von 12 h nicht überschritten werden, um die notfallmäßige interventionelle Endoskopie durchzuführen (Kluwe und Zipprich, 2021). Sie gilt als Hochrisiko-Eingriff (Denzer et al., 2015). Dabei gibt es zwei Techniken zur endoskopischen Stillung einer Varizenblutung: Die Varizenligatur oder die Sklerotherapie mittels Injektion von Gewebekleber wie n-Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl) in das Varizenlumen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose wird zudem bei Einsetzen einer gastrointestinalen Blutung unabhängig von der Planung einer Endoskopie eine gegen gramnegative Enterobacteriaceae wirksame, antibiotische Abdeckung (Cephalosporin der 3. Generation) empfohlen. Eine Antibiotikaphylaxe senkt bei diesem Patientenkollektiv nachweislich das Risiko für sekundäre bakterielle Infektionen wie z.B. eine SBP, das Risiko einer Rezidivblutung, das Ausmaß der Blutung und die Frühmortalität (Denzer et al., 2015).

Ösophagusvarizenblutung

Als Mittel der Wahl zur endoskopischen Blutungsstillung bei Ösophagusvarizen (ÖV) gilt hierbei primär das Ligaturverfahren mit Multibandligaturen (endoskopische Varizenligatur = EVL) und wird der Sklerotherapie vorgezogen (Götz et al., 2017). Da die Ligaturtherapie nur selten mit Komplikationen wie tieferen Ulzerationen oder Perforation, Fieber und Brustschmerzen sowie Dysphagie assoziiert ist, wird sie bevorzugt eingesetzt (Laine und Deborah Cook, 1995).

Beide Verfahren (Ligaturtherapie und Sklerotherapie) liegen relativ gleich in der Rate der Blutungsstillung und im Gesamtüberleben. Allerdings zeigt die Gruppe der Injektionen einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einer höheren Rezidivblutungsrate (Denzer et al., 2015).

Ca. 10 bis 20 % der Patienten sprechen nicht auf eine primäre endoskopische Therapie an. Dabei ist entweder die Blutung initial so massiv ausgeprägt, dass eine endoskopische Therapie ausgeschlossen werden muss, oder die Blutung kann unter der endoskopischen Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden. Ein weiterer Fall wäre eine frühe Nachblutung innerhalb von 5 Tagen. Nicht selten wird zudem bei endoskopischer Manipulation und Berührung von Varizen eine erneute Blutung ausgelöst (Escorsell et al., 2018).

Als endoskopische Ultima Ratio zur Behandlung einer refraktären Ösophagusvarizenblutung kommen bisweilen Ballontamponaden (z.B. Sengstaken-Sonde) oder selbstexpandierende vollgecoverte Metallstents (SEMS) wie z.B. der Ella-Danis-Stent zur Anwendung, der durch eine Schienung des Ösophagus im gastroösophagealen Übergang mit Hilfe eines Ballons aufgespannt wird, das Vorwölben der Varizen in das Lumen verhindert und durch eine Kompression der Venen zur Stillung der Blutung beitragen soll (Dechêne et al., 2010).

Ein SEMS kann ohne radiologische Kontrolle gelegt und in der Regel nach bis zu 7 Tagen komplikationslos entfernt werden. Bislang konnte der Nutzen von SEMS allerdings nur in der Akutsituation einer Varizenblutung nachgewiesen werden. Eine Ballontamponade kann in der Regel für 24h aufrechterhalten werden (Escorsell et al., 2018).

Diese beiden Therapieoptionen sollten grundsätzlich als Überbrückungsmethode zur temporären Blutungskontrolle bis zur endgültigen Therapie (Operation oder TIPS) dienen. Bei Kontraindikation für eine Notfall-TIPS kann eine SEMS-Anlage jedoch eine alternative konservative Therapie bei ÖVB sein (Escorsell et al., 2018).

Magenvarizenblutung

Bei Blutungen aus gastralen Varizen hat sich die Sklerotherapie mit n-Butyl-2-Cyanoacrylat gegenüber dem Ligaturverfahren aufgrund niedrigerer Rezidivblutungs-

raten durchgesetzt und wird auch zunehmend als Primärprophylaxe von Varizenblutungen untersucht (Denzer et al., 2015).

Dabei wird n-Butyl-2-Cyanoacrylat mit einer Injektionsnadel optional als Gemisch mit Lipiodol, welches als Röntgenkontrastmittel dient, gezielt in mehreren Portionen die gastrale Varize gespritzt. Dabei kann eine Hämostaserate von 90 % erreicht werden (Denzer et al., 2015). Die radiologische Kontrolle mittels Fluoroskopie ermöglicht die Sicherstellung der intravasalen Applikation und der frühen Diagnose von Embolisaten. Allerdings sind bisher noch keine Daten zur Effektivität oder Komplikationen im Vergleich zur alleinigen endoskopischen Applikation verfügbar (Denzer et al., 2015). Die Sklerosierung mit Etoxysklerol / Polidocanol weist in Studien eine deutlich erhöhte Rate für Rezidivblutungen und Komplikationen auf und wurde daher verlassen (Denzer et al., 2015).

Bei der Sklerotherapie besteht methodenbedingt ein Risiko für Fehl-Embolisation. Im Zusammenhang mit intravenöser Injektion von Gewebekleber wurden in Studien vermehrte Thrombosen im Mesenterial- und Pulmonalstromgebiet, septisch embolische Komplikationen oder lokale Ulcera an der Injektionsstelle beschrieben (Denzer et al., 2015).

Rezidivblutungsprophylaxe

Ohne wirksame Prophylaxe erleiden 60 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren eine Rezidivblutung. Risikofaktoren für eine frühe Rezidivblutung sind ein Alter > 60 Jahre, alkoholische Leberzirrhose, eine schwere Initialblutung mit einem Hb-Abfall auf unter 8 g/dl, Thrombozytopenie, Enzephalopathie, Aszites, ein hoher hepatisch-venöser Druckgradient und Nierenversagen (Götz et al., 2017).

Auch die Letalität nach einer stattgehabten Varizenblutung ist mit ca. 30 % sehr 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 sowohl das größte Risiko einer Rezidivblutung als auch die höchste Letalität (Garcia-Tsao et al., 2008). Aus diesem Grund ist eine Sekundärprophylaxe nach einer Varizenblutung sinnvoll (Kamath und Mookerjee, 2015). Mittel der Wahl ist ein Nicht-selektiver Beta-Blocker sowie die Ligaturtherapie von GÖV. Zusätzlich sollten bis zur

komplettem Eradikation Protonen Pumpen Inhibitoren eingenommen werden (Denzer et al., 2015).

1.3. Transjugulärer intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS)

Ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt ist ein etabliertes radiologisch-minimal-invasives Verfahren, das zur Behandlung von Komplikationen der portalen Hypertension eingesetzt wird. Es wird durchgeführt, um den Blutfluss durch die Leber zu verbessern und den Druck in der Pfortader zu reduzieren. Gleichzeitig wird die jedoch die Metabolisierungsfunktion der Leber umgangen, was eine Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie zur Folge haben kann.

Er ist ein iatrogener Shunt zwischen der Pfortader und einer Lebervene bzw. der Vena cava inferior. Dabei wird ein Stent aus Nitinol im Rahmen einer interventionellen Angiographie gelegt und aufgespannt. So wird der Abfluss durch das Leberparenchym größtenteils umgangen. Die Leber versorgenden Gefäße sind dabei jedoch weiterhin perfundiert. Ein TIPS bezweckt die Drucksenkung im portalen System durch eine Umgehung des fibrotisch veränderten Leberparenchyms dar (Grandt et al., 2004). Seit 1989 werden TIPS-Anlagen durchgeführt.

Indikationen

Häufige Indikationen für eine TIPS Anlage sind gastroösophageale Varizenblutungen, das hepatorenale Syndrom Typ 2, refraktärer Aszites, sowie das Budd-Chiari-Syndrom und venookklusive Erkrankungen (Fagiuoli et al., 2017).

Im Fall einer therapieresistenten Varizenblutung, der bei 10-20 % der Patienten im Rahmen einer nicht kontrollierbaren Blutung oder bei Sekundärversagen der Therapie (Rezidivblutungen innerhalb von 5 Tagen), eintritt, ist die notfallmäßige Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) nach dem aktuellem Positionspapier der Baveno VI-Konsensuskonferenz (Thabut et al., 2018) bei fehlenden Kontraindikationen als first-line Therapie empfohlen (Denzer et al., 2015).

Da Varizenblutungen mit einer hohen Mortalität von 30-50 % einhergehen, ist spätestens nach zwei klinisch relevanten Blutungen trotz vasoaktiv medikamentöser und endoskopischer Therapie eine TIPS-Anlage indiziert (Chalasan, 2003) (D'amico et al.,

1995) (Sharma und Sarin, 2011). Optimal ist eine TIPS-Anlage innerhalb von 72 Stunden (Halabi et al., 2016).

Bei der Indikation eines therapierefraktären Aszites ohne allgemeine Kontraindikationen konnte die Anlage eines TIPS bei recht hohen Ansprechraten (bis zu 70 %) ebenso einen Benefit im transplantationsfreien Überleben gegenüber der der regelmäßigen Parazentese erzielen. Dadurch wird die Notwendigkeit einer Parazentese erheblich reduziert (Faggioli et al., 2017). Dennoch ist eine „frühe TIPS-Anlage“ bei Aszites nicht indiziert. Dazu sind noch weitere Untersuchungen notwendig. Auch bei einem hepatorenalen Syndrom Typ II ist ein TIPS in Verbindung mit refraktärem Aszites sehr wirksam, während dieser bei einem HRS Typ I nicht empfohlen wird (Rössle und Gerbes, 2010) (Salerno et al., 2008).

Neben diesen zahlreichen Indikationen ist die TIPS-Anlage auch bei zur Überbrückung der Zeit bis zur Lebertransplantation etabliert. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine TIPS-Anlage in Kombination mit pharmakomechanischen Thrombektomien die Prognose von Patienten mit akuter Portalvenenthrombose mit oder ohne Zirrhose trotz erhöhter Risiken für Versagen und Komplikationen (Faggioli et al., 2017) verbessern kann (Wolter et al., 2018). In seltenen Fällen wird ein TIPS auch bei einem Budd-Chiari-Syndrom implantiert.

Kontraindikationen

Die Indikation für die Anlage eines TIPS sollte jedoch streng gestellt werden, um das Auftreten von Komplikationen zu vermeiden. Die Patienten werden bei Vorstellung zur geplanten TIPS-Anlage sonographisch, laborchemisch und endoskopisch im Rahmen einer ÖGD evaluiert.

Durch eine genaue Bildgebung können anatomische Anomalien, eine Pfortaderthrombose sowie eine kavernöse Transformation der Pfortader ausgeschlossen werden. In diesem Fall wäre die Durchführung einer TIPS-Anlage nicht oder nur bedingt möglich (Faggioli et al., 2017).

Durch die Erzeugung eines portosystemischen Kurzschlusses verringert ein TIPS die noch verbleibende Leberstoffwechsel- und Entgiftungsfunktion zusätzlich, was zu einer erhöhten Ammoniakkonzentration im Blut führen kann.

Aus diesem Grund kann ein TIPS eine hepatische Enzephalopathie hervorbringen oder präexistente HE verschlimmern. Daher ist eine refraktäre Hepatische Enzephalopathie \geq Grad 2 der West-Heaven-Skala eine klinische Kontraindikation für eine TIPS-Anlage (Faggioli et al., 2017).

Da die Leberfunktion durch einen TIPS aufgrund der noch weiter reduzierten portalen Durchblutung noch zusätzlich verschlechtert wird, sollte bei schwerem Leberversagen (Child-Pugh > 13 , Serumbilirubin > 5 mg/dl, MELD > 18) keine TIPS-Anlage erfolgen.

Ebenso wird bei einem schwere organische Nierenversagen mit einem Serumkreatinin > 3 mg/dl von einem TIPS abgeraten (Faggioli et al., 2017).

Während ein TIPS zur Senkung der portalen Hypertonie eingesetzt wird, bewirkt dieser gleichzeitig eine erhöhte Volumenbelastung der Lunge und des Herzens. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder einer pulmonalarteriellen Hypertonie (mittlere pulmonal arterielle Druck (middle pulmonal arterial pressure = mPAP) > 45 mmHg) ist daher die Indikation besonders kritisch zu stellen. Eine Ejektionsfraktion von < 40 % gilt als Ausschlusskriterium.

Ein bestehendes hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist ebenfalls eine relative Kontraindikation für eine TIPS-Anlage. Bei palliativen HCC-Patienten ist jedoch ein TIPS z.B. zur Entlastung eines Spannungsaszites gerechtfertigt, solange die Genese dessen in der portalen Hypertonie begründet liegt und der Stent außerhalb des Tumors platziert werden kann (Gerbes et al., 2011).

Weitere Kontraindikationen dieses großen, jedoch nicht operativen Eingriffes sind eine unkontrollierte Sepsis und eine Zystenleber.

Risiken & Komplikationen

Intrainterventionell können sich Punktionen der Leberkapsel oder Fistelbildung zwischen Leberarterie und dem portalvenösen System ereignen. Die Rate für diese technischen Komplikationen liegt bei 2-5 % mit einer Mortalität von < 1 % (Grandt, D., 2004) (Rössle, 2013).

Postinterventionell besteht das erhöhte Risiko einer Sepsis und die Entwicklung einer Post-TIPS-HE. Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer postinterventionellen HE

sind fortgeschrittenes Alter, ein hoher Child-Pugh- oder MELD-Score, eine bereits präexistente HE, arterielle Hypotension, ein hohes Serum-Kreatinin und Hyponatriämie, niedrige Serum-Albuminspiegel sowie die Verwendung von gecoverten Stents (im Vergleich zu bare metal stents = BMSs). Ein sehr niedriger HVPG (<5mmHg) hat ebenfalls großen Einfluss auf die Entwicklung einer postinterventionellen HE (Faggioli et al., 2017).

Eine Prophylaxe mittels Laktulose oder Rifacimin wird dennoch routinemäßig nicht empfohlen. Bei einer persistierenden graviden HE ist die Reduktion des Stentdurchmessers oder der Verschluss eine wirksame Maßnahme.

Eine weitere Komplikation eines TIPS ist die Entwicklung einer Shuntthrombose. Dadurch kommt es zur Stenose oder kompletten Okklusion des Shunts. Der Shuntthrombose liegt die Entwicklung einer pseudointimalen Hyperplasie im Parenchymtrakt des Shunts und eine Verengung der abfließenden Lebervene zu Grunde (Mas, 2006).

Unmittelbar nach Anlage eines TIPS beginnen bereits im Stent und auf dem freigelegten Leberparenchym Ablagerungsprozesse von Fibrin und anderen Plasmaproteinen, welche eine zelluläre Ansiedelung und die Aktivität des nachfolgenden pseudointimalen Wachstums begünstigen und zu einer Thrombusbildung führen.

Zunehmend veränderte Strömungsverhältnisse begünstigen zusätzlich die Thrombenbildung (Krajina et al., 2004).

Die Inzidenzrate eines Stentverschlusses konnte durch den Einsatz von e-PTFE (Polytetrafluoroethylene)-beschichteten Stents (Viatorr, Firma Gore) im Vergleich zu unbeschichteten von 50 % auf 15 % gesenkt werden (Göschl et al., 2016).

Alternativen

Die TIPS-Anlage ist ein gut etabliertes Verfahren, sodass operative Shunt-Verfahren bei gastrointestinaler Blutung nur noch selten zum Einsatz kommen. Sie werden als Reserveverfahren angesehen und kommen hauptsächlich bei Therapieversagen der medikamentösen und endoskopischen Therapie oder der Therapie mit einem TIPS bzw. der Unmöglichkeit einer TIPS-Anlage zum Tragen.

Da diese Operationsform nur selten angewandt wird, sollte sie von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden (Götz et al., 2017).

Die Lebertransplantation stellt die ultima Ratio als Heilungsmöglichkeit einer Leberzirrhose dar. Die Indikationen sind meist Leberinsuffizienz, ein hepatozelluläres Karzinom oder eine dekompensierte Leberzirrhose mit HRS, SBP, therapierefraktärem Aszites oder HE (Francoz et al., 2007). Die Mortalität eines Patienten mit Transplantationsbedarf und somit die Dringlichkeit einer Lebertransplantation wird durch den MELD-Score abgeschätzt. Er errechnet sich aus Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und dem INR (International Normalized Ratio/ International genormtes Verhältnis) als Gerinnungsparameter (Kamath et al., 2001). So können Wartezeit und Qualität eines Transplantates angepasst werden.

1.3.1. Stents

Bisher sind drei verschiedene Arten von Shunt-Prothesen zur TIPS-Anlage in der Anwendung erprobt: Der mit Polytetrafluoroethylene (PTFE) vollbeschichtete Stent, der ungecoverte Metall-Stent (bare-metal Stent, BMS, z.B. Wallstent) und der teilgecoverte Viatorr-Stent. In den 90er Jahren war das ePTFE-Stent-Graft Jostent (Jomed Implantate GmbH, Rangendingen, Deutschland) sehr verbreitet. Dieser Stent besteht aus zwei ballonexpandierbaren Stents, zwischen denen ein ultradünnes PTFE-Graft Material platziert ist (Krajina et al., 2004). Dieser Stent-Graft deckt nur das Leberparenchym ab.

Der teilgecoverte Viatorr-Stent besteht aus einer Doppelmanschette aus Nitinol. Neben der PTFE beschichteten Prothese mit reduzierter Permeabilität besteht der Viatorr Stent aus einem Exoskelett. Dieses Exoskelett dient zur Verankerung des Stents im Parenchym. Zudem ragt am proximalen Rand der ungecoverte Teil in die Pfortader hinein und lässt Blut durch die Zwischenräume zu den peripheren (parenchymalen) Pfortaderästen fließen (Krajina et al., 2004).

Studien haben gezeigt, dass vollbeschichtete PTFE-Stents gegenüber ungecoverten Stents eine längere Durchgängigkeitsrate (76 % vs. 27 %) und weniger Re-Interventionen (22 % vs. 100 %) zur Folge haben (Bureau et al., 2004) (Götz et al., 2017). Zusätzlich konnte ein verlängertes Gesamtüberleben bei PTFE-beschichteten Stents im Vergleich zu ungecoverten Stents bei Zirrhosepatienten mit refraktärem Aszites vor allem bei einem MELD Score von < 16 nachgewiesen werden (Maleux et al., 2010). Ursachen der Shuntstenosen und -okklusion vor allem bei BMSs ist die Entwicklung einer

pseudointimalen Hyperplasie im Parenchymtrakt des Shunts und eine Verengung der abfließenden Lebervene (Krajina et al., 2004).

Aufgrund dieser Datenlage wird laut aktueller Leitlinie ein beschichteter Stent empfohlen. Allerdings hat mit Verwendung von Stent-Grafts im Vergleich zu BMSs eine klinisch bedeutsame hepatische Enzephalopathie zugenommen, was vermutlich auf die bessere Durchgängigkeit zurückzuführen ist. Bei der Wahl der Stentweite sollte ein Grad zwischen der Reduktion des HVPG und der Begünstigung einer hepatischen Enzephalopathie gewählt werden. Aus diesem Grund wurde in einer Studie der Nutzen einer „Unter-Dilatation“ untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die untersuchten Stents dazu tendieren innerhalb von 3 bis 6 Monaten bis zu ihrem maximalen Durchmesser zu expandieren. Daher wird empfohlen, den 8 mm- bzw. 10 mm-Stent-Graft dem 12 mm-Stent-Graft vorzuziehen (Krajina et al., 2004). In der Expansion gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem PTFE teilbeschichteten Viatorr Stent graft und dem Wallstent (Haskal et al., 1994) (Gaba et al., 2015).

Seit 2017 ist der teilgecoverte Gore Viatorr CX (Controlled Expansion) Stent auf dem Markt. Mit einer zusätzlichen ePTFE-beschichteten Expansionshülse um den Nitinol-Stent, der ebenfalls mit PTFE beschichtet ist, wird die passive Expansion des TIPS-Stents in einem Durchmesser von 8-10 mm begrenzt (Trieu und Lee, 2018).

Tritt nach einer TIPS-Anlage eine hepatische Enzephalopathie auf, kann der Gore Viatorr CX zusätzlich leichter reduziert werden als andere Stentprothesen. Dies erlaubt kürzere Interventionszeiten und Strahlenbelastung. Allerdings liegt der minimale Durchmesser einer Gore Viatorr CX Prothese bei 8mm (Trieu und Lee, 2018).

Beim Gore Viatorr CX zeigte sich eine geringere Rezidivrate von Aszites gegenüber der normalen Viatorr Prothese und dem BMS (Trieu und Lee, 2018).

Bei beiden Viatorr Stents (rein PTFE-gecoverte und PTFE-teilgecoverte) trat im Vergleich zu BMSs zudem seltener eine Sepsis oder eine Venenthrombose der splanchnischen Gefäße auf (Trieu und Lee, 2018).

Bei den in dieser Arbeit untersuchten TIPS-Implantationen kamen Gore Viatorr TIPSs zur Anwendung.

1.3.2. Durchführung der TIPS-Anlage

Laut Empfehlung sollte vor jeder TIPS-Anlage eine Doppler-Ultraschalluntersuchung sowie ein CT (arterielle, portalvenöse und venöse KM-Phase) oder MRT zur genauen Darstellung der Lebergefäße und möglicher Anomalien sowie die Durchgängigkeit der Pfortader und der Lebervenen durchgeführt werden (Fagioli et al., 2017), als auch zum Ausschluss eines möglicherweise vorhandenen hepatozellulären Karzinoms.

Bei der Anlage eines TIPS wird als Zugang die Vena jugularis interna gewählt, welche unter sonographischer Kontrolle punktiert und in die eine 5F-Schleuse in Seldiger-Technik eingebracht wird. Diese Kathetersondierung wird weiter in die Vena cava inferior vorgeschoben, bevor die Sondierung der Vena hepatica und die Einlage eines Amplatz-Führungsdrahtes erfolgt. Im Anschluss wird eine Punktionsnadel von 45cm Länge (Cook) eingebracht. Unter sowohl sonographischer Kontrolle als auch fluoroskopischer Durchleuchtung wird die Punktionsnadel vorgeschoben und somit ein intrahepatischer Pfortaderast punktiert. Dann erfolgt die Drahtsondierung der Pfortader und das Einbringen eines 5F-Mess-Pigtail-Katheters (Cordis medical; Bloomington IN; USA) in das Portalsystem, welcher bis zum Konfluens der oberen Mesenterialvene und der Vena lienalis vorgeschoben wird. Dort erfolgt zunächst die Messung des Pfortaderdrucks (PVD) mit einem Messkatheter und die Durchführung einer Angiographie mittels Fluoroskopie, um gastroösophageale Varizen angiographisch darzustellen.

Mit Hilfe eines Ballonkatheters wird im Weiteren der Parenchymtrakt dilatiert (5mm), ein selbstexpandierender Stent (e-PTFE- beschichteter Stent Graft (Gore Viatorr (W.L. Gore Medical, Flagstaff, Arizona, USA)) schrittweise eingeführt und auf den optimalen Durchmesser gedehnt. Es folgt eine erneute Wegedruckmessung mittels Messkatheter. Hierbei wird ein portalsystemischer Druckgradient (PVDG) von 8-12 mmHg angestrebt.

Nach der TIPS-Platzierung folgt eine fluoroskopische Angiografie mit einem Flow von 15 ml/sec und einem Volumen von 30 ml. Bei darstellbaren Varizen im gastroösophagealen Übergang kann nun die Embolisation mittels Coils (3-14 mm, 0,035 in, Cook medical), einem 1:3 N-Butyl-Cyanoacrylat-Lipiodol-Gemisch (Lipiodol: Guerbet medical, Paris, Frankreich; N-Butyl-Cyanoacrylat: Histoacryl, B. Braun AG Melsungen,

Deutschland) oder der Kombination aus beidem, je nach Ermessen des Interventionisten, durchgeführt werden.

Im Fall der Kombination beider Embolisate werden zuerst Coils vorgeschoben, um den Fluss zu reduzieren. Der im zweiten Schritt injizierte Kleber hat so ein geringeres Risiko eines Embolisats durch Ausschwemmung. Eine Embolisation erfolgt hierbei, bis ein darstellbar suffizienter Verschluss des Gefäßes darstellbar ist.

Zum Abschluss wird eine erneute Druckmessung im TIPS-Trakt durchgeführt. Bei dieser Intervention werden der PVD, der zentralvenöse Druck (ZVD) und somit der portalsystemische Druckgradient (PSDG), also der Druckunterschied zwischen der Pfortader und dem Vorhof, erfasst.

Führt der Verschluss von Varizen zu einer erneuten Erhöhung des PSDG, kann dieser mittels einer Ballon-Nachdilatation des TIPS-Traktes reguliert werden. Zielwert ist hierbei ein PSDG von 8 bis 12 mmHg.

1.3.3. Radiologisch interventionelle VE simultan zur TIPS-Anlage

Trotz TIPS-Anlage nach einer gastroösophagealen Varizenblutung verbleibt ein Restrisiko von 20 % für eine Rezidivblutung (Chen et al., 2013) (Zheng et al., 2008). Eine Embolisation von Varizen und Kollateralgefäßen in Kombination mit einer TIPS-Anlage kann laut Chen et al. und Qi X die Rate an Rezidivblutungen signifikant verringern (5,7 % vs. 20 %). Neben den niedrigen Rezidivblutungsraten begünstigt die simultane Embolisation von GÖV die Offenheitsrate des TIPS durch verbesserte Strömungsverhältnisse (Tang et al., 2017) (Götz et al., 2017) (He et al., 2018).

Während durch die Anlage eines TIPS der PVD und PSDG gesenkt wird, sorgt die Embolisation der varikösen Gefäße durch eine Volumenbelastung in Richtung Leber zunächst zu einer Erhöhung des PVD. Dieser kann durch eine Ballondilatation jedoch vor Abschluss des Eingriffes erneut angepasst werden.

Embolisate

Derzeit sind mechanische und flüssige Embolika etabliert. Zu den mechanischen Embolika zählen Coils und Gefäß-Plugs während zu den Flüssigembolisaten z.B. Histoacryl, Ethibloc und ein Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer zuzuordnen sind. Das

Verschlussprinzip dieser Embolika unterscheidet sich darin, dass mechanische wie Coils oder Plugs die größeren, afferenten Gefäße punktuell verlegen, während Flüssigembolisat auch das periphere Netzwerk durchdringt, Kollateralgefäße erfassen und so kleinere Shunts verschließen kann. Hierbei wird auch ein größeres Blutvolumen verdrängt, das wiederum dem portalen Kreislauf zugeführt werden kann.

Embolisationen durch Einbringung permanent verschließenden Materials sind je nach Indikation, Material und technischem Vorgehen herausfordernde Verschlussverfahren, die als minimalinvasive Anwendung eine gute Alternative zur offenen operativen Technik darstellen. Meist kommen sie in der Tumortherapie, Verödung von Gefäßmalformationen oder zur Blutungsstillung zur Anwendung (Van Kaick und Delorme, 2008). Gefäßverschlüsse durch Embolisationen kommen in unterschiedlichen Anteilen durch das Embolisationsmaterial selbst als auch durch lokale Thrombosen zustande, die durch das Embolisationsmaterial induziert werden (Landwehr et al., 2008).

Die Erfolgsraten waren in Studien unabhängig vom Embolisat sehr hoch (>90%) (Sarwar et al., 2017). Bisherige Studienergebnisse ergaben allerdings noch keinen klaren Vorteil einer Embolisationsmethode, sodass noch keine einheitlichen Standards etabliert sind. Allerdings lässt die bestehende Literatur vermuten, dass sich die Embolisationsmethoden in Ihrer Effektivität unterscheiden (Qi et al., 2014).

Metall-Gefäß-Plugs

Eine Form der mechanischen Embolisation sind Gefäßplugs, die auf einem den Coils sehr ähnlichen Prinzip der Embolisation beruhen. Vorteil ist der sofortige Verschluss eines afferenten Gefäßes mittels eines einzigen Plugs im Vergleich zu mehreren Coils, die im Vergleich nötig sind. Allerdings zeigen sie in Studien zu Gefäßverschlüssen von arteriovenösen Malformationen eine Rekanalisationsrate von 7% (Sarwar et al., 2017). Sie liefern in Bezug auf Rezidivblutung ähnliche Ergebnisse wie Coils. Zwar erfordern sie eine kürzer Fluoroskopie- und Verfahrensdauer, sind jedoch teurer in der Anwendung (Sarwar et al., 2017).

1:3 N-Butyl-Cyanoacrylat-Lipiodol-Gemisch (= Histoacry)

Die Embolisation mittels eines 1:3 N-Butyl-Cyanoacrylat-Lipiodol-Gemischs ist neben der minimal invasiven Anwendung auch in der endoskopischen Therapie eine Therapieoption von akuten gastroösophagealen Blutungen.

Dabei ist N-Butyl-Cyanoacrylat (Histoacryl) der klebende Bestandteil, während Lipiodol den Polymerisierungsprozess verlangsamt und somit als Lösungsmittel fungiert. Je nach Verhältnis verlängert sich die Zeit zur vollständigen Aushärtung des Klebers, welches bei Injektionen sowohl Vorteile wie eine genaue Applikation als auch Risiken wie die Verschleppung von Material mit dem Blutstrom mit sich bringen kann. Die Röntgendichtigkeit dieses Gemisches erlaubt ebenso die postinterventionelle Kontrolle (Al-Hillawi et al., 2016).

Neben der eher anspruchsvollen Applikation, die einen geübten Interventionisten erfordern, wurden im Vergleich zu mechanischen Embolisationsmaterialien, spezifische Komplikationen und Nebenwirkungen dokumentiert.

Saraswat et al. (2012) (Saraswat und Verma, 2012) wies ein bis zu 4,3 %iges Risiko für thrombotische Ereignisse im Zusammenhang mit Flüssigembolisat nach. Thrombotische Ereignisse können laut wissenschaftlichen Reports unmittelbar während der Intervention oder auch erst im weiteren postinterventionellen Verlauf (10 Tage post interventionem) erfolgen (Chew Dr et al., 2014) (Berry et al., 2007).

Meist konnten Thromben im rechten Atrium oder den Pulmonalarterien nachgewiesen werden (Berry et al., 2007) (Miyakoda et al., 2012). Ebenso wurden mehrmals zerebrale Verschlüsse als Komplikation einer Embolisation beschrieben. Hierbei wurde zum Beispiel auch in Kombination mit myokardialer Ischämie Anzeichen einer kortikalen Blindheit dokumentiert (Upadhyay et al., 2005).

Als weitere Komplikationen einer Flüssigembolisation, die jedoch im Rahmen einer endoskopischen Intervention erfolgt, werden weiterhin Fistelbildung, Erosionen, Ulzerationen und Platzwunden genannt (Choudhuri et al., 2010) (Sharma und Goyal, 2012).

Coils

Eine weitere Embolisationsmethode stellt das Coiling dar. Coils sind metallische Mikrospiralen mit eingewebten thrombogenen Fäden aus Polyester (z.B. Dacron). Sie werden im Rahmen einer Angiographie als gerader Metalldraht durch einen Katheter geleitet und können somit präzise am gewünschten Ort der Embolisation freigesetzt werden. In Folge des Memoryeffektes des Metalls rollen sie sich spiralförmig zu einem Metallgeflecht zusammen und führen so zu einem ersten Verschluss des Gefäßes. Die thrombogene Beschichtung des Fadenbestandteils sorgt für eine zusätzliche Thrombosierung am Ort der Embolisation. Coils benötigen eine intakte Gerinnung für eine effektive Hämostase.

Neben einer guten Steuerbarkeit, einem guten Zugang in allen Stromgebieten und einer niedriger Komplikationsrate bei minimalinvasiver Technik zeichnet sich der postinterventionelle Verlauf eines Coilings meist durch eine rasche Erholungsphase aus.

Ähnlich wie bei der Embolisation durch Flüssigembolisat besteht auch beim sogenannten Coiling ein Risiko für Thrombembolien. Gleichzeitig sind Rekanalisierung, Rezidivblutung, Ulzerationen und Fistelbildung möglich. Eine Rekanalisierung scheint bei Coils im Vergleich zu Flüssigembolisat vermehrt aufzutreten, da diese Methode eher zu unvollständiger Okklusion führt, durch die punktuelle Applikation die efferenten Gefäßkapillaren nicht erfasst und diese so von Kollateralen gefüllt werden (Lakhoo et al., 2016). Zusätzlich ist bei dieser Embolisationsmethode der Kostenfaktor nicht unerheblich, da Coils sehr teuer sind (Kuo et al., 2003) (Khanna et al., 2005) (Schenker et al., 2001).

Fragestellung

Zur intrainerventionellen Embolisation von gastroösophagealen Varizen haben sich also Coils als mechanisches Embolisat sowie ein 1:3 N-Butyl-Cyanoacrylat-Lipiodol-Gemisch als Flüssigembolisat durchgesetzt. Bislang gibt es jedoch noch keine klinischen Studien, die beide Materialien in Anwendung simultan mit einer TIPS-Anlage vergleicht. Daher besteht bislang keine evidenzbasierte Empfehlung eines standardisierten Verfahrens. Gerade in Bezug auf die recht hohe Reperfusionraten von Coils und der daraus resultierenden Re-Blutungsrate von 27% (Sanyal et al., 1997) wäre eine Untersuchung auf einen Vorteil der dynamischen Eigenschaften von Flüssigembolisat interessant. Gemäß der Recruitment-Theorie (Phillips et al., 2020) bewirkt ein langstreckiger

Verschluss von Varizen eine nachhaltigere Embolisation und beugt der Entstehung von neuen afferenten Gefäßen zum GÖV-Komplex vor. Deshalb formulierten wir Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit das Ziel, beide Embolisationsmethoden weitergehend in Durchführung und Wirksamkeit zu untersuchen:

„Welche Methode zur Embolisation von gastroösophagealen Varizen nach TIPS-Einlage erzielt das beste Outcome?“

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Das Uniklinikum Bonn ist eines der größten, führenden Zentren Europas für TIPS-Anlagen. Diese retrospektive Analyse wurde durch die lokale Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 150/17). Ebenso wurde ein Patientenkonsens eingeholt. Die Patienten waren Teil der prospektiven Neptun Kohorte der Abteilung der Inneren Medizin I der Uniklinik Bonn (ClinicalTrials.gov, Identifikationsnummer: NCT03628807), die gemäß ihrer Festlegung zwischen Januar 1999 und Mai 2020 747 teilnehmende Patienten zwischen 18 und 100 Jahren umfasst. Im Rahmen der Kohortenstudie wurden alle Patienten nach einem lokal standardisierten Routineuntersuchungs- und Nachsorgeprogramm betreut. Die Diagnose einer Zirrhose basierte auf klinischen, hämodynamischen und biochemischen Parametern sowie Ultraschall- und/oder Biopsiekriterien.

Alle Untersuchungen sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse wurden 2021 durch Wolter et al. im CardioVascular and Interventional Radiology mit dem Titel „Glue Embolization of Gastroesophageal Varices during Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Improves Survival Compared to Coil-only Embolization—A Single-Center Retrospective Study“ veröffentlicht. Mein Beitrag zu dieser Studie beinhaltete die retrospektive Erhebung der Patientendaten und der analysierten Parameter, die tabellarische Aufarbeitung, Analyse sowie deren Interpretation.

2.2. Einschlusskriterien

In diese retrospektive Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 2008 und 2017 aufgrund einer dekompensierten Leberzirrhose im Rahmen einer TIPS-Anlage eine Embolisation von gastroösophagealen Varizen erhielten (Tab. 2).

Einschlusskriterium war ein minimales Follow-up von einem Jahr nach TIPS-Anlage. Das bedeutet den Ausschluss von Daten von Patienten, die kürzer als ein Jahr nach TIPS-Anlage in der Kontrollnachuntersuchung erschienen. Somit befanden sich innerhalb des untersuchten Kollektivs nur Patienten, die mindestens ein Jahr betreut wurden, oder aber innerhalb der ersten 12 Monate nach Intervention verstarben. Das Überleben war definiert als das nicht eingetretene Ereignis „Tod“ innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres. Das Mini-Follow-up von einem Jahr wurde gewählt, um eine valide Aussage zu kurz- und mittelfristigen Überlebensergebnissen zu machen, somit ein möglichst homogene Kollektiv zu erzeugen und die Verzerrung durch Drop-out-Ereignisse zu minimieren.

Tab. 2: Einschlusskriterien

Patientengruppe / Intervention	Einschlusskriterien
Studie	2008-2017 dekompensierte Leberzirrhose Mini follow up von 1 Jahr TIPS Anlage mit GÖV Embolisation
Neptun-Kohorte (ClinicalTrials.gov Identifizier: NCT03628807)	Januar 1999 - Mai 2020 747 Teilnehmer Patientenalter 18 bis 100 Jahre Diagnose "Leberzirrhose" aufgrund von klinischen, biochemischen und hämodynamischen Parametern sowie Ultraschall- und/oder Biopsiekriterien TIPS-Anlage nach Richtlinien Strukturiertes Routineuntersuchungs- und Nachsorgeprogramm
TIPS-Anlage	Rezidivblutung von GÖV Refraktärer Aszites ≥ HVPG 10 mmHg (hepatic venous pressure gradient) Ausschluss einer schwerwiegenden HE Gesamtbilirubin ≤ 2mg/dl
GÖV Embolisation	Fortbestehende Varizenkontrastierung im Angiogramm nach TIPS-Anlage

Der Erfassungszeitraum erstreckte sich von der TIPS-Anlage bis hin zum Todeszeitpunkt oder letzten Lebenszeichen. Dieses wurde definiert als der letzte in der digitalen Akte vermerkte Nachweis über die Vitalität des Patienten. Die Patienten wurden anhand der Benutzung des Flüssigembolisats in zwei Gruppen eingeteilt (Benutzung von Flüssigembolisat (Glue: Gruppe G) und Nichtbenutzung von Flüssigembolisat (Non-Glue: Gruppe NG) (Abb. 1). Da die Fragestellung dieser Arbeit den Mehrwert eines

Flüssigembolisation thematisiert, wurde durch diese gezielte Gruppeneinteilung auf die Differenzierung „Flüssigembolisation vs. kein Flüssigembolisation“ fokussiert.

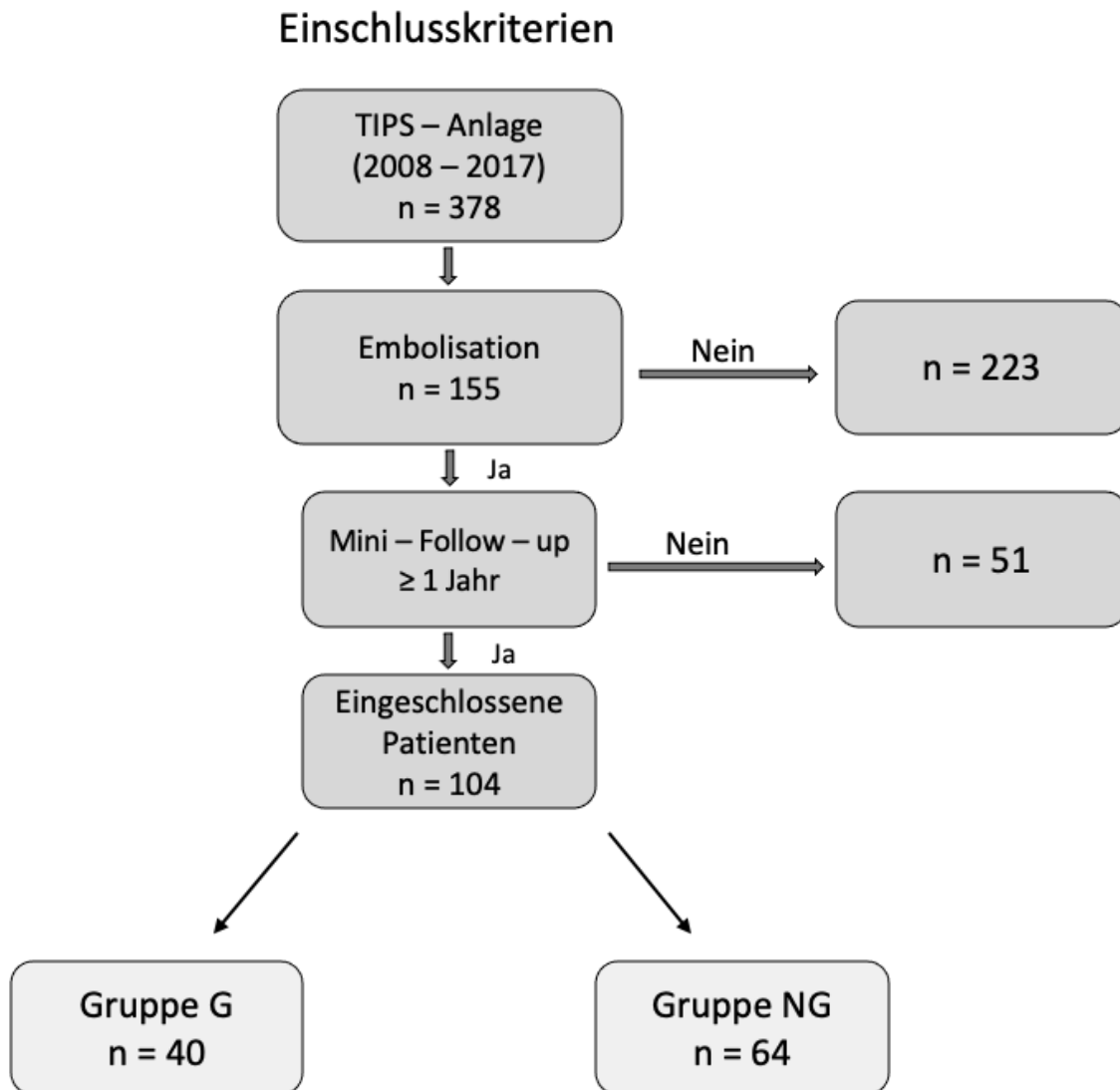


Abb. 1: Einschlusskriterien der Studie in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

Zwischen Januar 2008 und Juli 2017 erhielten in der Uniklinik Bonn 378 Patienten einen TIPS, 155 davon eine simultane Varizenembolisation (VE).

51 Patienten wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da sie das Mini-Follow-up von 1 Jahr nicht erfüllten. So wurden im Rahmen dieser retrospektiven Analyse 104 Patienten eingeschlossen. Darunter waren 67 Männer und 37 Frauen (Abb. 1).

2.3. Endpunkte

Erstes Outcome Kriterium war das 6-wöchige Überleben nach Intervention als inverser Surrogatparameter für ein Therapieversagen gemäß der BAVENO Arbeitsgruppe (Sarin et al., 2011) sowie das Gesamtüberleben nach einem Jahr.

Sekundäre Outcome Kriterien waren die Entwicklung eines ACLF, eine Rezidivblutung aus GÖV und Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie.

Die Indikation der untersuchten TIPS-Anlagen mit simultaner Varizenembolisation war eine zuvor stattgehabte gastroösophageale Varizenblutung oder therapierefraktärer Aszites auf Grundlage einer klinisch signifikanten portalen Hypertension bedingt durch eine dekompensierte Leberzirrhose. Berücksichtigt wurden die Ursache der Leberzirrhose bzw. der portalen Hypertonie. Die häufigste Ursache für die Leberzirrhose war hierbei C2-Abusus. An zweiter Stelle folgte die chronische Hepatitis B und C.

2.4. Erfasste Parameter

Allgemeine personelle Patientenparameter wie Geburts- und Todesdatum (falls vorhanden) sowie das Datum der TIPS-Anlage ließen das Alter zum Zeitpunkt der Intervention, Alter zum Zeitpunkt des Todes, das 6-Wochen-Überleben, die 6-Monats-Mortalität und die Gesamtmortalität nach einem Jahr ableiten.

Als Parameter vor TIPS-Anlage wurden Laborchemische Parameter (INR, Serumkreatinin und Serumbilirubin), die Indikation, das Child-Pugh-Stadium und der MELD-Score mittels Blutanalyse ermittelt.

Darüber hinaus wurde für unsere Kohorte der durch Moreau et al. etablierte CLIF-C-ACLF (acute on chronic liver failure) score anhand von Laborparametern und Krankheitsverläufen angewendet (Moreau et al., 2013).

Endoskopisch wurde eine Graduierung der gastroösophagealen Varizen gemäß der Klassifikation von Paguet zum Zeitpunkt der Intervention durchgeführt. Zudem wurde erfasst, ob vor TIPS-Anlage schon eine gastrointestinale Blutung bestanden hat und, ob diese mittels endoskopischer Embolisation oder Ligatur zuvor versorgt worden war.

Sofern verfügbar wurde das Stadium der ösophagealen und gastralen Varizen festgelegt.

Während der Intervention, das heißt vor TIPS-Anlage und danach, wurde der Pfortaderdruck invasiv durch Leberpunktion sowie der zentralvenöse Druck (ZVD) mittels Druckkatheter bestimmt. Aus diesen beiden Parametern wird der portosystemische Druckgradient (PSDG) bestimmt, der sich meist nur 2-3 mmH vom HVPG unterscheidet.

Ebenso wurde die benötigte Durchleuchtungszeit (Fluoroskopie in min) erfasst. In Hinblick auf die Varizenembolisation wurden Daten zur Embolisationsmethode (Art der Embolisation, G/NG) und Anzahl der benötigten Coils (für Gruppe NG) festgehalten. Eine Embolisation erfolgte stets bis zum vollständigen suffizienten Verschluss der zuvor dargestellt Varizen im gastroösophagealen Übergang.

Nach der TIPS-Anlage wurden kognitive psychometrische Tests mit den Patienten durchgeführt und das HE-Stadium entsprechend der West Haven Kriterien ermittelt, sodass das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie im postinterventionellen Verlauf ebenfalls in die Datenerfassung einfluss.

Weiterhin wurde der weitere Krankheitsverlauf und mögliche Re-Interventionen aufgenommen, im Falle eines Todes die Todesursache.

2.5. Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch Frau Dr. Nadal vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Uni Bonn.

Primärer Endpunkt dieser Arbeit war das Gesamtüberleben nach Embolisation in Zusammenhang mit der Benutzung von Flüssigembolisat (G = Flüssigembolisation und NG = keine Flüssigembolisation, i.e. reine Coilembolisation).

Da sich aus den verschiedenen, Kofaktoren wie die Indikation der TIPS-Anlage (refraktärer Aszites oder GV-Blutung), Alter oder MELD-Score eine unterschiedliche Gesamt-Prognose für das Überleben erwarten lässt, wurde das Verfahren einer adjustierten multivariaten Faktorenanalyse verwendet.

Um die Gruppen NG und G miteinander zu vergleichen, wurde eine gewichtete Cox Regression zur Überlebensanalyse angewandt.

Dieses Analyseverfahren erlaubt eine Balance zwischen den Kohorten herzustellen und eine verzerrungsfreie Abschätzung der Kausalwirkung auf die „Treatment“-Variable (G = Flüssigembolisation und NG = Coilembolisation) abzugeben und die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Zum deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Therapiegruppen NG und G wurden die Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Der hierbei angewandte Log-rank-Test ist ein Standardverfahren und erlaubt einen statistischen Vergleich der Überlebenszeiten miteinander. Er untersucht über den gesamten Untersuchungszeitraum, ob die Überlebenszeiten in zwei Gruppen gleich lang sind. Vereinfacht kann man sagen, dass die Kaplan-Meier-Kurven miteinander verglichen werden (Aretz, 2010).

Zur Testung der Signifikanz auf Gleichheit der Varianzen, wurde der Levene-Test durchgeführt. Er wird häufig in statistischen Berechnungen verwendet, da er bei Verletzungen der Normalverteilung recht stabil ist. Der Vergleich von unabhängigen Covariablen wie zum Beispiel das Patientenalter wurde durch den t-Test vorgenommen. Dieser Test ist ebenfalls ein Signifikanztest, während der Fisher's exact test eher zu dem Vergleich von nicht metrischen d.h. nominal Werten geeignet ist. Mit diesem Test stellten wir die beiden TIPS-Indikationen (refraktärer Aszites/ Varizenblutung) gegenüber.

Zur Analyse der einzelnen Parameter wurde der Mann-Whitney U Test eingesetzt. Dieser Test findet als nicht-parametrischer Test bei der Analyse von nicht-normalverteilten Messdaten seine Anwendung.

Die Datenerfassung und -analyse wurde mit dem Programm SPSS 27 (IBM, New York, USA) durchgeführt.

2.6. TIPS-Prozedur

Die Durchführung der TIPS-Anlage erfolgte wie unter 1.3.2 beschrieben.

2.6.1. Verlaufskontrollen

Die Vorstellung zur Nachsorge nach TIPS-Anlage bzw. Embolisation erfolgte in regelmäßigen Intervallen (von initial ein bis drei Monaten bis hin zum jährlichen Intervall) durch die gastroenterologischen Kollegen zur sonographischen Duplex-Doppler- und

Blutkontrolle. Diese Studie legte dabei den Fokus auf die Flussgeschwindigkeit des Blutes im Pfortaderhauptstamm. Außerhalb der Routinenachsorge stellten sich die Patienten bei Komplikationen wie Rezidivblutungen, Zunahme einer Enzephalopathie, Fieber, Sepsis, Bilirubin-Anstieg, TIPS-Verschluss oder Aszites vor. CT-Scans nach TIPS wurden routinemäßig nicht durchgeführt.

Bei zunehmenden sonographisch gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten innerhalb des TIPS-Traktes oder verlangsamten Fluss im Pfortaderhauptstamm wurde eine kurzfristige Kontrolle durchgeführt. Persistierend pathologische Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeiten bewiesen eine TIPS-Insuffizienz und erforderten eine Revision mit invasiver portocavaler Druckmessung durch einen Blutdruckmesskatheter im portovenösen Stromgebiet, Ballon-Dilatation und ggf. TIPS-Neuanlage. Dabei wurde ein neuer Stent über dem bereits liegenden Stent angebracht, sodass über eine Teilstrecke zwei Stents übereinander zu liegen kamen.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

104 Patienten wurden in die Studie nach Einhaltung der Einschlusskriterien eingeschleust. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 55,93 Jahre (SA = 12,51 (Standardabweichung) (NG: 58,16 (SA = 11,1); G: 52,43 (SA = 13,5) (Tab. 3).

Die Patienten waren zu 64 % männlich und hatten einen durchschnittlichen MELD-Score von 12,59 (SA 5,39). Die Verteilung des Child-Pugh-Stadiums zeigte keine Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen NG und G ($p = 0,71$).

Tab. 3: Erhobene Patientendaten in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

Patientenparameter		Gruppe NG	Gruppe G	Signifikanzwert
Anzahl		64	40	
Mittleres Alter		58,16 (SD 11,1)	52,43 (SD 13,5)	$p=0,02$
Geschlecht m/w		41/23	26/14	$p=0,92$
MELD		11,65 (SD 5,0)	10,57 (SD 6,5)	$p=0,72$
Child - Pugh - Score	A	20	11	$p=0,71$
	B	25	16	
	C	15	8	
	unbekannt	4	5	
Gesamtbilirubin (mg/dl)*		1,58	1,39	$p=0,52$
INR*		1,2	1,2	$p=0,74$
Serum-Kreatinin (mg/dl)*		0,95	0,89	$p=0,75$

* bei TIPS-Anlage, SD = Standardabweichung

Die Indikation für die durchgeführten TIPS-Anlage war in 33 Fällen (31,73 %) refraktärer Aszites (A) (23 = NG, 10 = G), demnach in 71 Fällen (68,27 %) eine gastroösophageale Varizenblutung (B) (41 = NG, 30 = G) (Tab. 4).

Im Rahmen des prä-interventionell durchgeführten Kontrastmittel CT wurden 7 splenorenale Shunts ermittelt; $n = 4$ (57,14 %) in Gruppe NG, $n = 3$ (42,86 %) in Gruppe G. Dies ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,55$).

Die endoskopische Graduierung der Varizen vor TIPS-Anlage ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,81$)(Tab. 4).

Tab. 4: Patientendaten intra-interventionell

Patientenparameter		Gruppe NG	Gruppe G	Signifikanzwert
PSPG prä-TIPS		20,41 (SD 6,93)	20,93 (SD 6,72)	$p=0,71$
PSPG post-TIPS		8,93 (SD 5,7)	10,23 (SD 5,35)	$p=0,25$
TIPS Indikation A u. B		23 u. 41	10 u. 30	$p=0,25$
Gastro-/Splenoportaler Shunt vor TIPS		4	3	$p=0,55$
GÖV - Grad	I	10	5	$p=0,81$
	II	23	10	
	III	14	10	
	IV	3	1	
	unbekannt	14	14	
HE nach 1 Jahr		22/64 (34%)	15/40 (38%)	$p=0,75$
Rezidivblutung nach 1 Jahr		6/64 (9,4%)	3/40 (7,5%)	$p=0,74$
Todesursache	MOV	3	0	$p=0,28$
	Septischer Schock	5	2	$p=0,70$
	GÖV Blutung	3	2	$p=1,0$
	Leberversagen	10	2	$p=0,12$
	Total	21	6	$p=0,035$

(PSPG = portal systemic pressure gradient, TIPS Indikation A = refraktärer Aszites, B = Varizenblutung, MOV = Multiorganversagen, SD = Standardabweichung, CPS = Child Pugh Score)

3.2. Intervention

Simultan zur TIPS-Anlage erfolgten insgesamt 104 Embolisationen (Gesamtpatientenkollektiv), $n = 40$ mit Flüssigembolisat (38,46 %) (Gruppe G), $n = 64$ ausschließlich mit Coils (61,54 %) (Gruppe NG). Die Patienten, in denen beide Embolisate zur Varizenembolisation verwendet wurden, wurden in Gruppe (G) eingeschlossen.

Von den Embolisationen mit Flüssigembolisat wurden $n = 18$ (45 %) in Kombination mit Coils durchgeführt.

Auch die während des Eingriffs erhobenen Parameter wurden in den Gruppen miteinander verglichen. Der portosystemische Druckgradient (PSDG) lag in der Gruppe NG bei durchschnittlich 8 mmHg, in der Gruppe G bei 10 mmHg. Die beiden Gruppen unterschieden sich somit nicht signifikant ($p = 0,12$).

Ebenso wies der Vergleich des portalvenösen Druckes (PVP) keinen Unterschied auf (NG = 19 mmHg; G = 21 mmHg; $p = 0,49$).

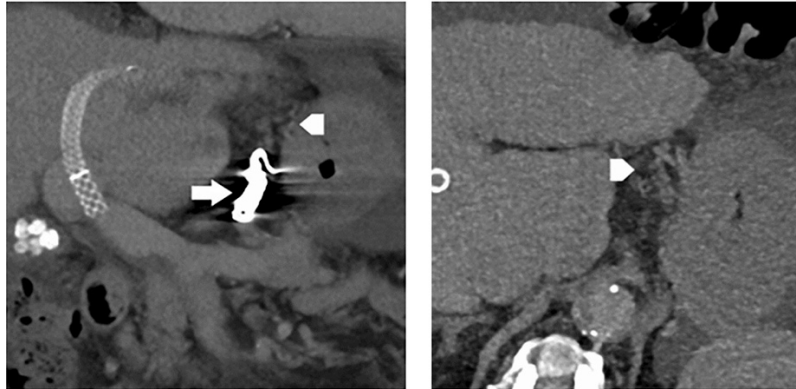


Abb. 2: Refraktäre Varizenperfusion nach Coiling und Kleberembolisation (Pfeil: Coiling, Pfeilspitze: restperfundiertes Varizengeflecht) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

Im Hinblick auf die verbrauchte Coil-Menge ergab sich jedoch wie zu erwarten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe NG und G. Während die Gruppe NG einen Coil Verbrauch von durchschnittlich 8,34 hatte, lag dieser in der Gruppe G nur bei 2,9 ($p = <0,0001$). Abbildung 2 gibt ein Beispiel für die Anwendung von Coils und Kleber in Kombination während Abbildung 3 und 4 beide Embolisationsmethoden in isolierter Anwendung darstellt.

In Bezug auf die Fluoroskopiezeit ergab sich keine Differenz zwischen den beiden Gruppen (NG = 35,28 min; G = 34,36 min ($p = 0,87$)).

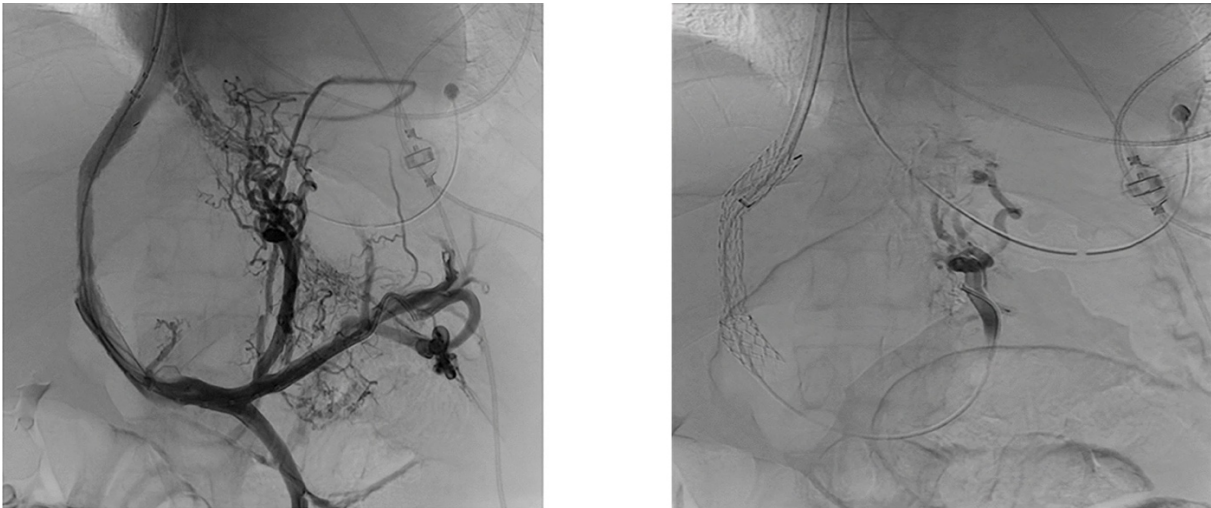


Abb. 3: Varizengeflecht vor Flüssigembolisierung (links) und danach (rechts) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

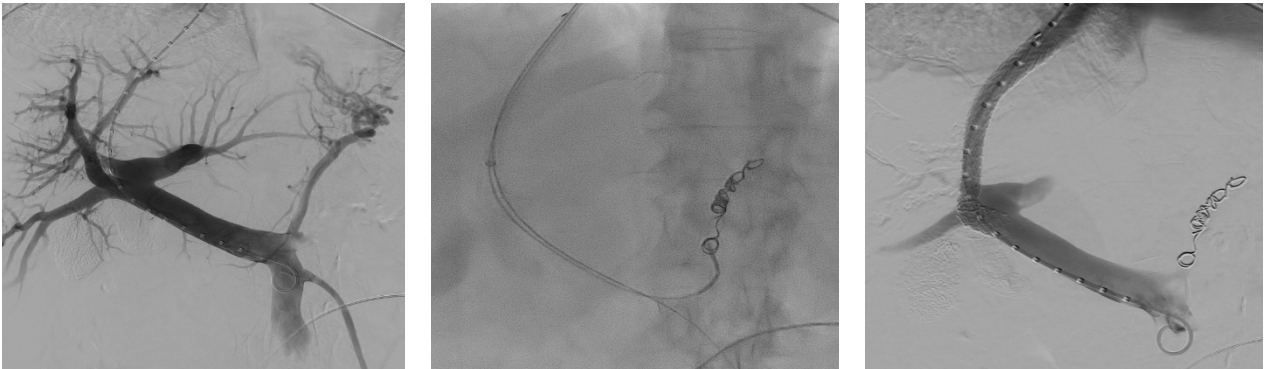


Abb. 4: Angiographische Darstellung nach Coiling der Vena coronaria ventriculi (TIPS-Anlage bei Magenblutung)

3.3. Uni- und Multivariate Analyse

Tab. 5: Uni- und Multivariate Analyse nach Anpassung durch Cox Regression - Gesamtüberleben nach einem Jahr in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

	Univariat				Multivariat			
	HR	95% CI		Signifikanz	HR	95% CI		Signifikanz
Gesamtüberleben 1 Jahr								
(PAR=27)								
Gruppe NG	2,483	1,002	6,155	0,042	3,333	1,193	9,312	0,022
Gruppe G		Referenz				Referenz		
Patientenalter (Jahre)	1,050	1,012	1,090	0,009	1,052	1,009	1,096	0,017
MELD Score	1,108	1,054	1,166	<0,001	1,144	1,072	1,220	<0,001
Serumbilirubin bei TIPS	1,245	1,125	1,377	<0,001				
Serumkreatinin bei TIPS	2,494	1,390	4,477	0,002				
INR bei TIPS	2,777	1201,000	6,420	0,017				
PSP Gradient post-TIPS (mmHg)	0,980	0,907	1,060	0,622				
PSP Gradient prä-TIPS (mmHg)	0,980	0,907	1,060	0,259				
PVP post-TIPS (mmHg)	1,015	0,960	1,075	0,595				
PVP prä-TIPS (mmHg)	0,974	0,922	1,030	0,361				
Varizenblutung vor TIPS								
Nein	1,001	0,449	2,228	0,998	0,757	0,330	1,740	0,513
Ja		Referenz				Referenz		

Univariate und multivariate Analyse (PAR= patients at risk; HR = hazard ratio; PSP - portosystemic pressure gradient; PVP = portal venous pressure)

Als Vorstufe zur multivariaten Analyse diente die univariate Analyse zur groben Gewichtung und Abschätzung der Signifikanz der einzelnen Parameter, während im Rahmen der multivariaten Faktorenanalyse diese Parameter (Alter, MELD und TIPS-Indikation) mit Hilfe der Cox Regression angepasst werden konnten.

Die univariate Analyse mit Bezug auf das Gesamtüberleben nach einem Jahr zeigte eine deutliche Signifikanz für die Parameter Alter ($p < 0,01$) und MELD - Score ($p < 0,001$), sowie die MELD – Score Parameter INR ($p = 0,017$), Serumbilirubin ($p = 0,001$) und Serumkreatinin ($p = 0,002$) (Tab. 5). Für den Gesamt - MELD - Score konnte auch in der multivariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis bestätigt werden ($p < 0,001$). Werte des PSP-Gradienten oder des PVP vor und nach TIPS-Anlage hingen laut univariater und multivariater Analyse in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben nach einem Jahr. Die Indikation Varizenblutung war erstaunlicherweise ebenfalls ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,998$), wurde diese jedoch in früheren Publikationen schon wie das Auftreten eines Aszites als Einflussfaktor beschrieben (Trebicka, 2018). Da diese Parameter allgemeine Einflussfaktoren für das Überleben, in den Gruppen jedoch nicht gleich verteilt sind, gelten sie als Störfaktoren.

Tab. 6: Uni- und Multivariate Analyse nach Anpassung durch Cox Regression - Gesamtüberleben nach 6 Wochen in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

	Univariat				Multivariat			
Gesamtüberleben 6 Wochen (PAR=16)								
Gruppe NG	2,898	0,826	1,017	0,097	6,945	1,492	32,333	0,014
Gruppe G		Referenz					Referenz	
Patientenalter (Jahre)	1,032	0,986	1,081	0,170	1,026	0,974	1,080	0,337
MELD Score	1,157	1,085	1,234	<0,001	1,224	1,112	1,347	0,000
Serumbilirubin bei TIPS	1,282	1,152	1,427	<0,001				
Serumkreatinin bei TIPS	3,615	1,823	7,170	<0,001				
INR bei TIPS	3,952	1,481	10,543	0,006				
PSP Gradient post-TIPS (mmHg)	0,986	0,890	1,092	0,791				
PSP Gradient prä-TIPS (mmHg)	0,963	0,886	1,048	0,383				
PVP post-TIPS (mmHg)	1,059	0,986	1,138	0,114				
PVP prä-TIPS (mmHg)	1,019	0,947	1,096	0,618				
Varizenblutung vor TIPS								
Nein	0,447	0,127	1,570	0,209	0,383	0,105	1,403	0,148
Ja		Referenz					Referenz	

Univariate und multivariate Analyse (PAR= patients at risk; HR = hazard ratio; PSP - portosystemic pressure gradient; PVP = portal venous pressure)

Die Univariate Analyse für das Gesamtüberleben nach 6 Wochen ergab ähnliche Ergebnisse wie die für das Gesamtüberleben nach einem Jahr. Bis auf das Patientenalter ergaben auch hierbei Parameter wie MELD - Score ($p < 0,001$), sowie die MELD – Score Parameter INR ($p = 0,006$), Serumbilirubin ($p < 0,001$) und Serumkreatinin ($p < 0,001$) ein signifikantes Ergebnis (Tab. 6). Multivariat betrachtet bestätigte sich der MELD-Score als signifikanter Einflussfaktor ($p = 0,0$). Das Auftreten einer Varizenblutung vor Intervention war auch in dieser Analyse ohne prognostischen Wert.

Tab. 7: Uni- und Multivariate Analyse nach Anpassung durch Cox Regression - Entwicklung eines ACLF in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

	Univariat				Multivariat			
Entwicklung eines ACLF (6 Monate, PAR=20)								
Gruppe NG	1,576	0,606	4,103	0,351	3,243	1,062	9,900	0,039
Gruppe G		Referenz				Referenz		
Patientenalter (Jahre)	1,020	0,983	1,059	0,291	1,017	0,971	1,065	0,477
MELD Score	1,180	1,110	1,253	<0,001	1,228	1,135	1,328	0,000
Serumbilirubin bei TIPS	1,253	1,120	1,402	<0,001				
Serumkreatinin bei TIPS	4,243	2,062	8,730	<0,001				
INR bei TIPS	5,142	2,282	11,588	<0,001				
PSP Gradient post-TIPS (mmHg)	0,969	0,882	1,064	0,504				
PSP Gradient prä-TIPS (mmHg)	0,944	0,877	1,016	0,125				
PVP post-TIPS (mmHg)	1,033	0,970	1,100	0,315				
PVP prä-TIPS (mmHg)	0,977	0,936	1,061	0,914				
Varizenblutung vor TIPS								
Nein	0,653	0,237	1,797	0,409	0,509	0,178	1,455	0,208
Ja		Referenz				Referenz		

Univariate und multivariate Analyse (PAR= patients at risk; HR = hazard ratio; PSP - portosystemic pressure gradient; PVP = portal venous pressure)

Im Hinblick auf das Auftreten eines ACLF waren univariat ebenfalls MELD - Score ($p < 0,001$), sowie die MELD – Score Parameter INR ($p < 0,001$), Serumbilirubin ($p < 0,001$) und Serumkreatinin ($p < 0,001$) sowie multivariat betrachtet der MELD – Score ($p = 0,0$) signifikante Parameter (Tab. 7). Auch hier bestand keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Varizenblutung vor TIPS-Anlage und Entwicklung eines ACLF.

Dies erlaubte einen Vergleich der beiden Gruppen NG und G in Bezug auf die 1-Jahresmortalität, das 6 - Wochen - Überleben und die Entwicklung eines ACLF innerhalb der ersten 6 Monate (Tab. 6 und Tab. 7).

3.3.1. Gesamtmortalität, Therapieerfolg und ACLF

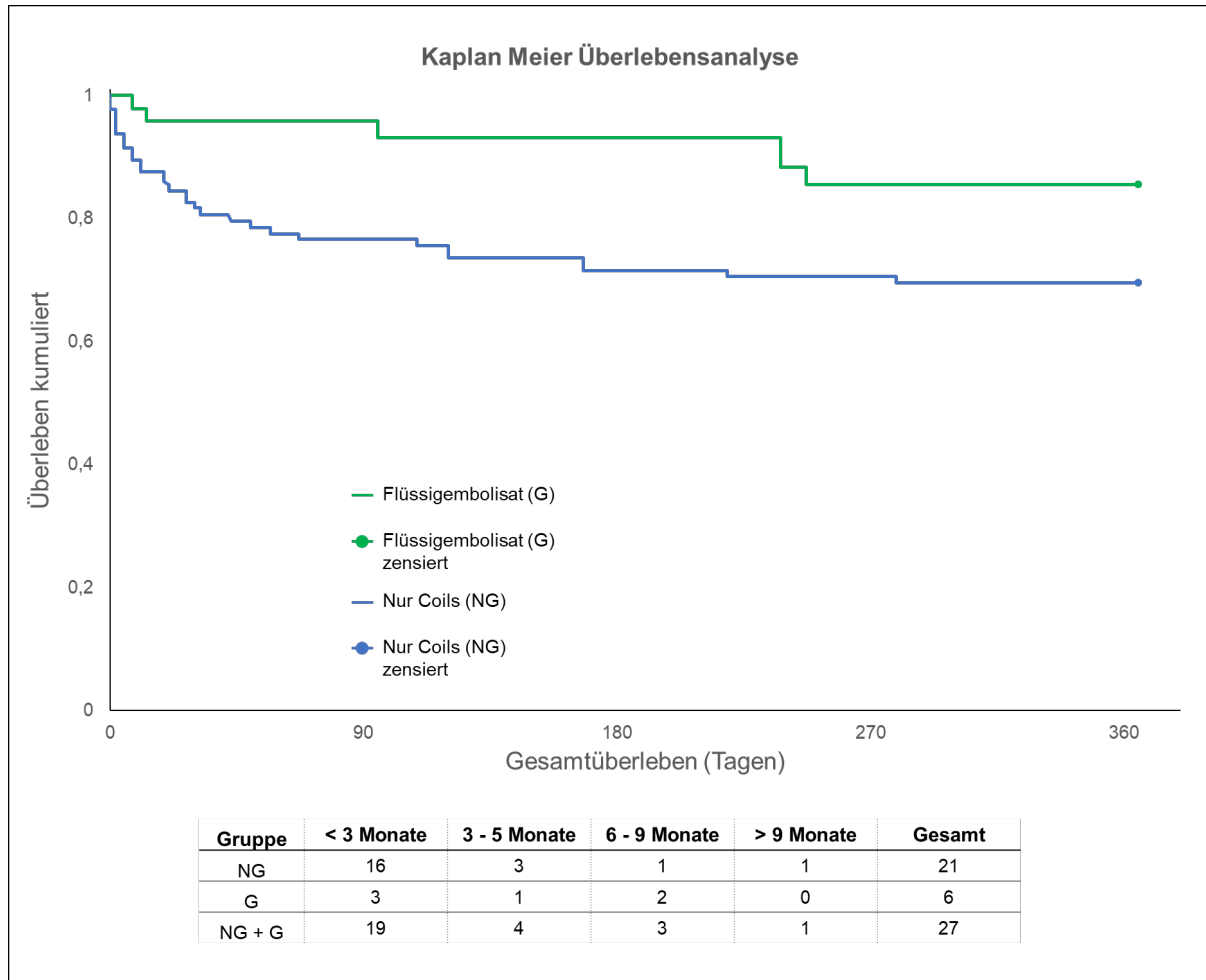


Abb. 5: 1-Jahres-Mortalität Flüssigembolisat (G) vs. Coilembolisation (NG) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

Die abgebildeten Graphiken geben einen visuellen Überblick über die Ergebnisse der Kaplan Meier Überlebensanalyse und der Analyse des Endpunktes ACLF. Hierbei wurden die beiden Gruppen G und NG gegeneinander dargestellt.

In der 1 Jahres-Überlebensanalyse zeigte die Gruppe, bei der ausschließlich Coils zur Embolisation verwendet wurden (NG), eine signifikant höhere 1-Jahres-Mortalität als die Gruppe, in der auch das Flüssigembolisat zum Einsatz kam ($p = 0,022$; $HR = 3,33$) (Abb. 5). Die Tabelle zeigt Zahlen der bekannten Todesfälle innerhalb des ersten Jahres je Gruppe.

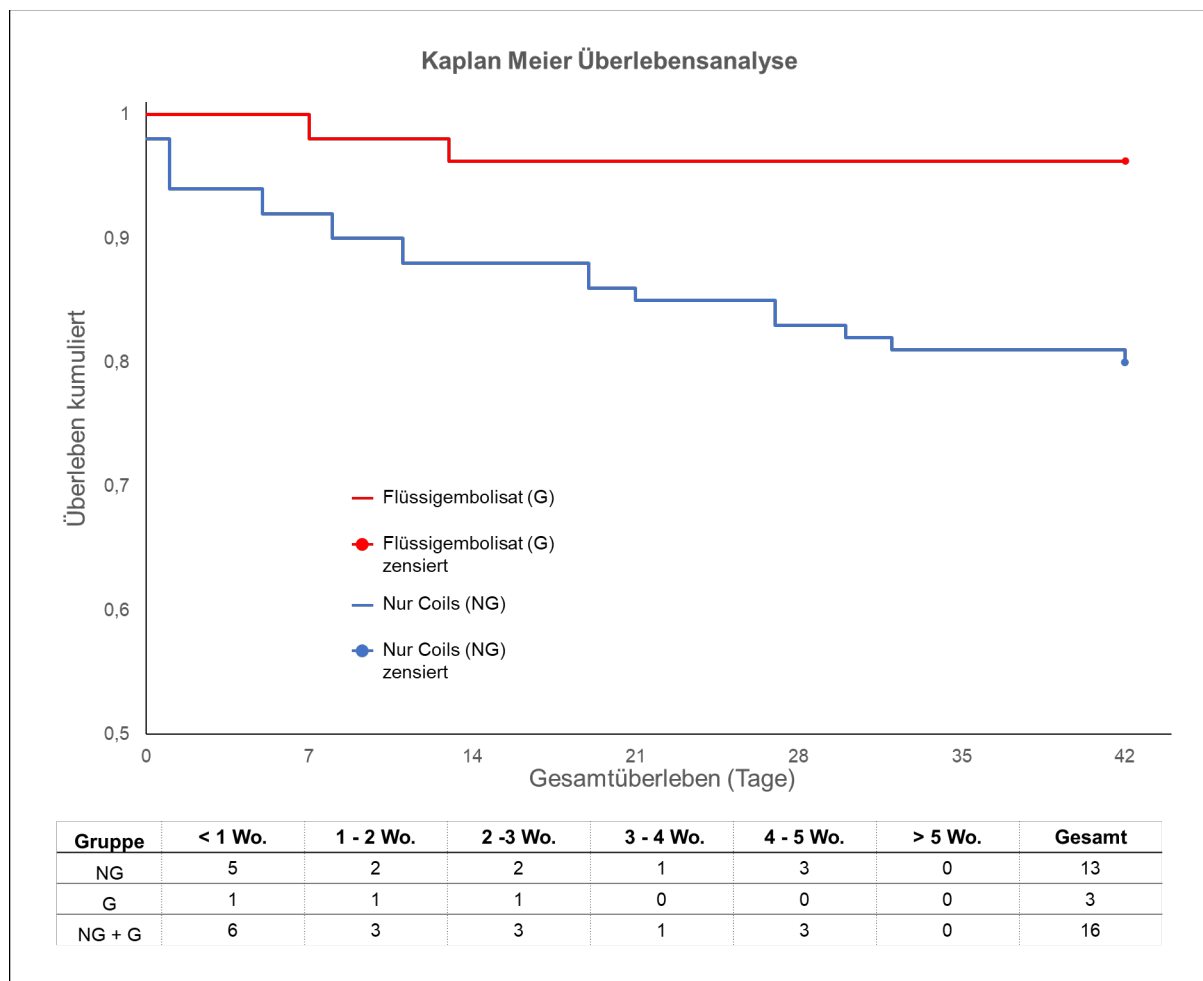


Abb. 6: 6-Wochen-Mortalität Flüssigembolisat (G) vs. Coilembolisation (NG) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

Das 6-Wochen-Überleben, welches als Indikator für den Behandlungserfolg der TIPS-Anlage gewertet wurde, war in der NG (n = 13) Gruppe signifikant geringer als in der Gruppe G (n = 3) ($p = 0,014$; HR = 6,95) (Abb. 6).

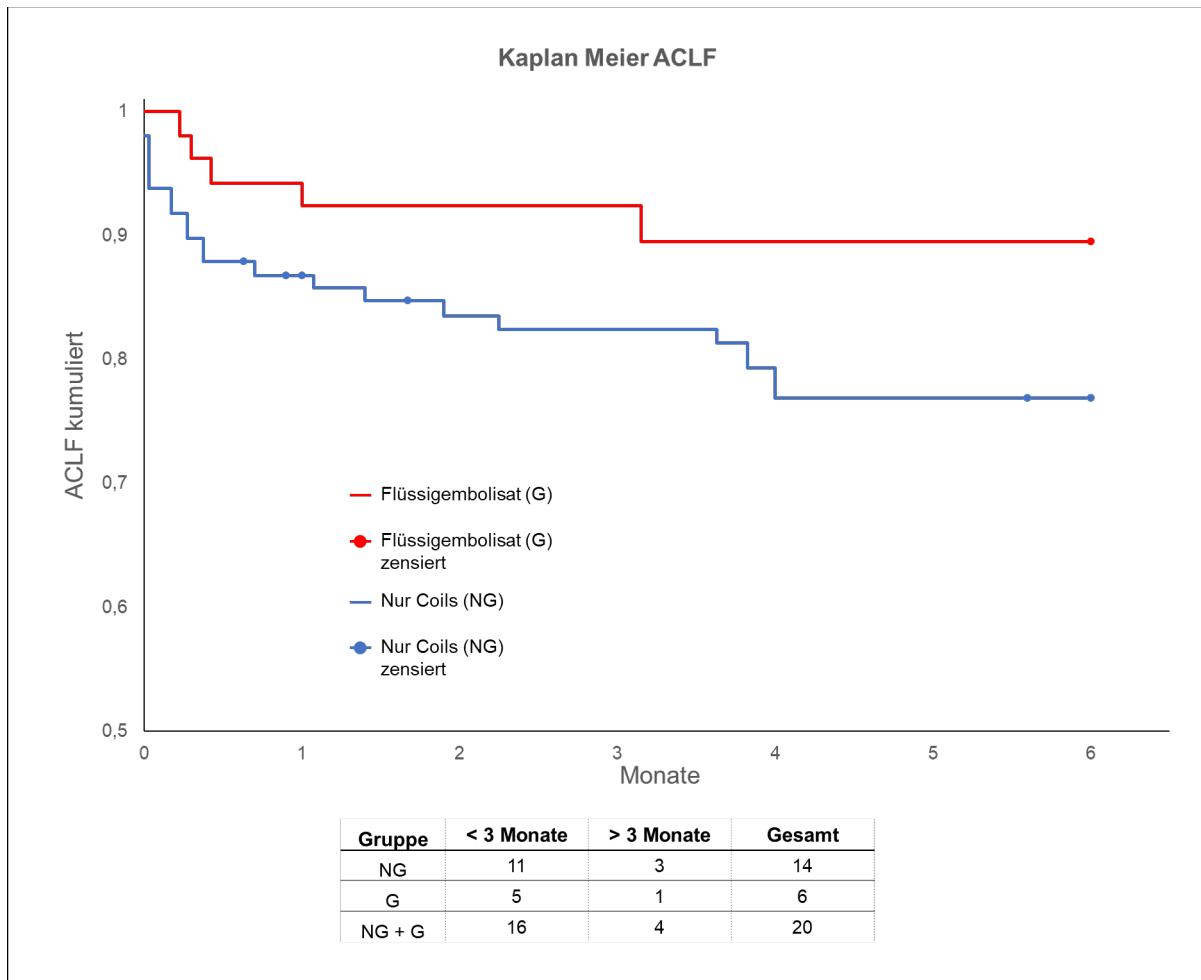


Abb. 7: ACLF im Verlauf von 6 Monaten; Gruppe G vs. NG in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)

Hinsichtlich eines ACLF konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen G und NG innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlung aufgezeigt werden. Während in Gruppe NG 14 Patienten ein ACLF entwickelten, waren es in Gruppe G nur 6 (NG: $n = 14$; G: $n = 6$) ($p = 0,039$; HR = 3,24) (Abb. 7).

So war innerhalb der Gruppe NG mit einer Hazard Ratio 3,24 das Risiko gegenüber der Gruppe G deutlich erhöht, ein akutes Leberversagen zu entwickeln ($p = 0,039$).

3.3.2. Subgruppenanalyse

Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse der TIPS-Indikationen mit den Subgruppen „Varizenblutung“ und „refraktärer Aszites“ durchgeführt.

Subgruppe: Varizenblutung als TIPS-Indikation

Innerhalb der Subgruppe „Varizenblutung als TIPS-Indikation“, i.e. des Patientenkollektivs von $n = 71$ Patienten, die eine TIPS-Anlage mit GÖV-Embolisation aufgrund einer Varizenblutung erhielten (41 = NG, 30 = G), verstarben innerhalb der ersten 6 Wochen (als Kriterium für das Therapieversagen) 13 Patienten (NG: $n = 10$; G: $n = 3$; $p = 0,116$) (Abb. 8). Innerhalb des ersten Jahres verstarben 18 Patienten, 13 davon in der NG-Gruppe, 5 in der G Gruppe ($p = 0,135$). Ein ACLF entwickelten insgesamt 15 Patienten innerhalb von 6 Monaten. Davon hatten 9 eine Embolisation mittels Coils erhalten, 6 Patienten wurden mittels Flüssigembolisat behandelt ($p = 0,733$).

Es konnte in Bezug auf diese Outcome-Parameter Subgruppenanalyse „Varizenblutung als TIPS-Indikation“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen G und NG aufgezeigt werden.

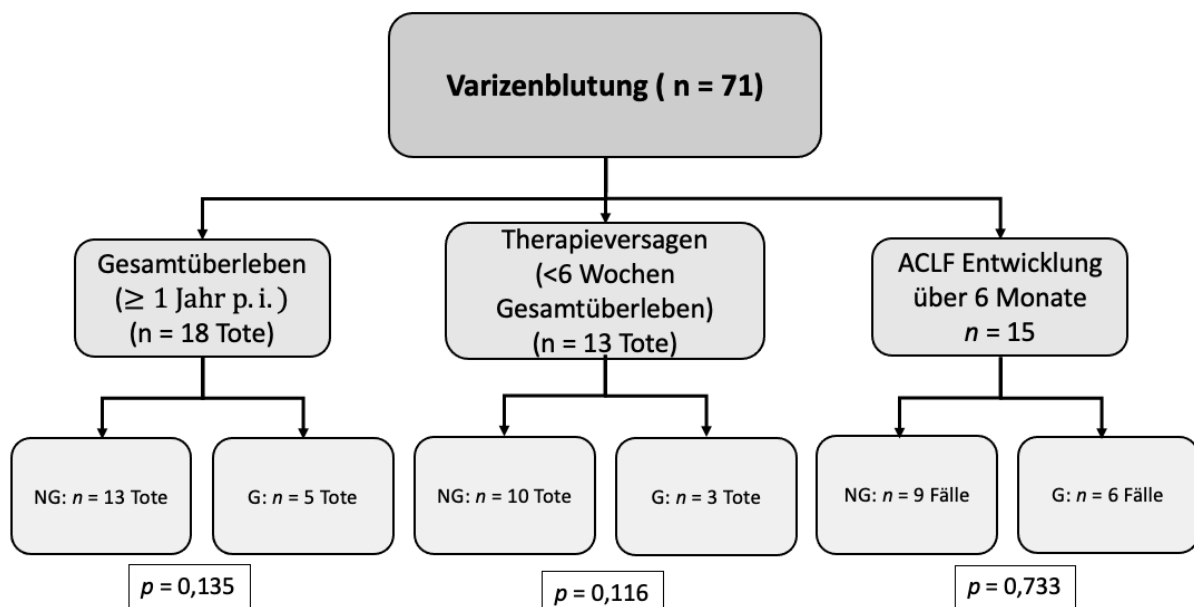


Abb. 8: Subgruppenanalyse Varizenblutung als TIPS-Indikation

Subgruppe refraktärer Aszites als TIPS-Indikation

N = 33 Patienten erhielten eine TIPS-Anlage mit Varizenembolisation (23 = NG, 10 = G) aufgrund eines refraktären Aszites (Abb. 9). Davon verstarben innerhalb der ersten 6 Wochen 3 Patienten. Alle davon waren mittels Coiling embolisiert worden (NG: $n = 3$; G: $n = 0$; $p = 0,243$).

Innerhalb von einem Jahr nach der Intervention verstarben in dieser Subgruppe 9 Patienten, 8 der Gruppe NG, 1 aus der Gruppe G (NG: $n = 8$ (geschätztes Überleben: 267 Tage) vs. G: $n = 1$ (geschätztes Überleben: 352 Tage)). Mit einem Signifikanzwert von $p = 0,142$ liegt zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen G und NG vor, jedoch deutet sich ein Trend an. Dies ist auch im Vergleich von ACLF innerhalb der ersten 6 Monate der Fall. Bei Gruppe NG trat ACLF in 5 Fällen auf, in Gruppe G in keinem Fall (NG = 5; G = 0; $p = 0,107$). Auch in dieser Subgruppe lassen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen. Dies ist wahrscheinlich durch die geringe Kohortengröße bedingt und erfordert daher weitere Untersuchung.

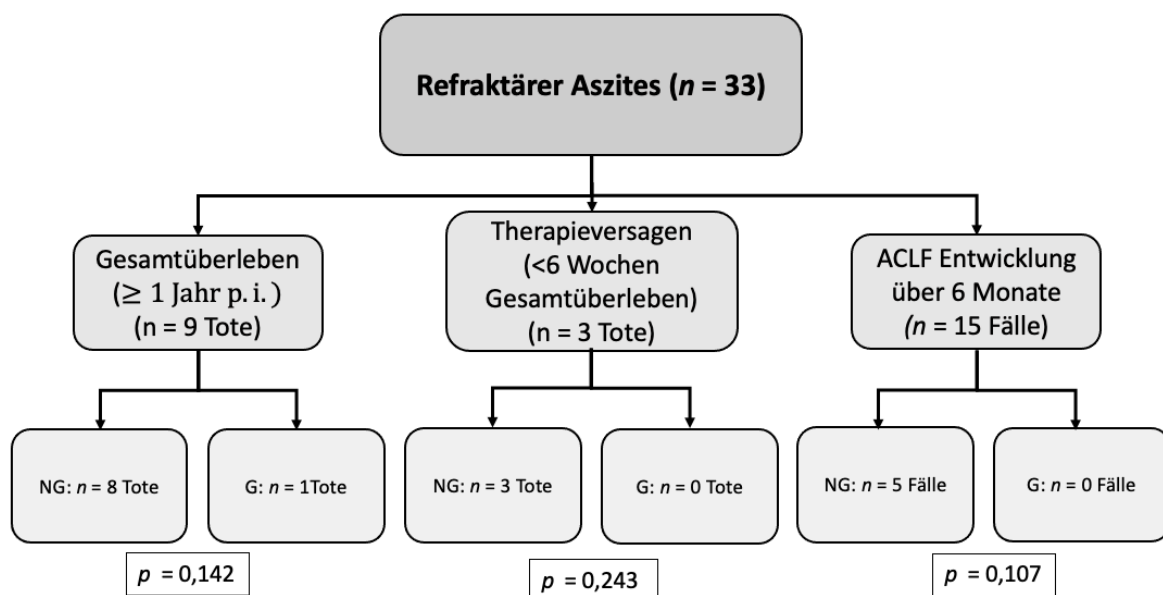


Abb. 9: Subgruppenanalyse: refraktärer Aszites als TIPS-Indikation

3.4. Weitere Ergebnisse

Bezüglich des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie (HE) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe G und NG. In Gruppe G ereigneten sich $n =$

15 Fälle (37,5 %) von HE während in Gruppe NG n = 22 Patienten (34,37 %) eine HE innerhalb des ersten Jahres post interventionem entwickelten ($p = 0,75$).

Die Rate einer erneuten GÖV-Blutung waren in beiden Gruppen niedrig (G: n = 3 (7,5 %); NG: n = 6 (9,37 %); $p = 0,74$) und ohne signifikanten Unterschied.

Hierbei wurden allerdings nur die Patienten mit einer Rezidivblutung erfasst, die im Rahmen einer Diagnostik dargestellt und ggf. behandelt werden konnten. Dokumentiert wurde dies nur explizit bei n = 9 Patienten. Ein großer Teil der Rezidivblutungen verlief tödlich (NG: n = 3 (50 %), G: n = 2 (66,66 %); $p = 0,94$).

CT-Kontrollen erfolgten nach der Intervention nicht routinemäßig. In den Fällen, in denen jedoch eine Kontrolle durchgeführt wurde, konnten bei keinem der Patienten der Gruppe G in post-TIPS-CT-Aufnahmen in der Lunge Kleberpartikel nachgewiesen werden. Keiner dieser Patienten hatte einen klinischen Hinweis auf eine Embolie.

Ein Fall einer non-target Embolisation in Gruppe G wurde jedoch beobachtet. Aufgrund eines offenen Foramen ovale konnte Klebermaterial ins Gehirn gelangen und im Rahmen einer paradoxen Embolie einen leichtgradigen Apoplex auslösen. Der Patient starb im weiteren Verlauf an den Komplikationen einer Sepsis.

Weitere Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

4. Diskussion

In diversen klinischen Untersuchungen wurden Komplikationsraten, Mortalität und Rezidivblutungsraten von TIPSs bei Varizenblutungen versus Gummibandligaturen mit oder ohne nicht selektivem Betablocker (NSBB) miteinander verglichen. Bei Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Behandlungsversagen bestand, konnte laut García-Pagán et al. die frühe TIPS-Anlage gegenüber der pharmako-EVL-Kombinationstherapie die Sterblichkeit und die Behandlungsversagens-Rate signifikant verringern (García-Pagán et al., 2010). Das 1-Jahres-Überleben lag in der TIPS-Gruppe mit 86 % signifikant über dem der pharmako-EVL-Gruppe mit 61 %. Neue Varizenblutungen oder Rezidivblutungen traten in der pharmako-EVL-Gruppe innerhalb des ersten Jahres in 50 % der Fälle auf; in der TIPS-Gruppe nur in 3 % (García-Pagán et al., 2010). Eine weitere Untersuchung von García-Pagán et al. zeigte, dass eine Reduktion des HVPG um 20 % vom Ausgangswert das Blutungsrisiko um ca. 9 % (Feu et al., 1995) verringert, während eine Senkung unter 12 mmHg ein erneutes Blutungsereignis nahezu ausschließt (Abralde et al., 2003). In der Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung scheint die TIPS-Anlage demnach einer Gummibandligatur sowie der Sklerotherapie überlegen zu sein (García-Pagán et al., 2010). Nach erfolgreichem Einsatz der blutungsstillenden Bridgingverfahren wie die Ligaturtherapie und Injektion von Histoacryl sollte deshalb die Möglichkeit einer zeitnahen TIPS-Anlage geprüft werden (Lee et al., 2023)(Götz et al., 2017).

Eine TIPS-Anlage geht jedoch mit einer höheren Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie einher (Götz et al., 2017). Das Risiko für das Auftreten einer Enzephalopathie erhöhte sich durch TIPS-Anlage um 16 % (Papatheodoridis et al., 1999) (Luca et al., 1999). In Anbetracht des hohen Benefits scheinen diese potenziell schädlichen Effekte des TIPS jedoch gerechtfertigt.

Die TIPS-Anlage ist vor allem bei Patienten mit einem hohen Rezidivblutungsrisiko untersucht worden. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie Child-Pugh-Score B mit aktiver Blutung oder Child-Pugh-Score C \leq 14 sollte die TIPS-Anlage sogar innerhalb von 72 h veranlasst werden, da sie nachweislich von einer frühen Dekompression durch einen TIPS profitieren (Kluwe und Zipprich, 2021). Die TIPS-Anlage innerhalb von 72 h nach

Blutungsereignis ist eine effektive Methode, um Varizenblutungen bei Leberzirrhose zu kontrollieren (Göschl et al., 2016).

So ist eine TIPS-Anlage angesichts der reduzierten Rezidivblutungs- und Mortalitätsrate bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Leberzirrhose-Stadium (Child-Pugh B und C) und akuter Varizenblutung einem konservativen Vorgehen vorzuziehen (García-Pagán et al., 2010). Tabelle 8 gibt einen Überblick über den Benefit einer TIPS-Anlage abhängig von der Indikation.

Tab. 8: Outcome einer TIPS – Anlage je nach Indikation in Anlehnung an (Trebicka, 2018)

Situation	Überlebensvorteil bei	1- Jahres- Mortalität	Alternative	Klinischer Benefit	Achtung bei
Akute Varizenblutung	Hochrisikopatienten (HVPG > 20 mmHg; Child Pugh B mit aktiver Blutung; Child Pugh C < 14 Punkte) als frühe/präemptive TIPS (< 72 h): Ja Bei refraktärer Blutung: wahrscheinlich keine	11–14 vs. 31–39%. 40–50 vs. 50–70%	Endoskopische Behandlung kombiniert mit medikamentöser Therapie	Verhindert Nachblutungen Verhindert Entzündungsreaktionen	Herzfunktion Bilirubin < 3–5 mg/dl HE
Rezidiv - Varizenblutung	Gesamt: keine Reblutung: wahrscheinlich ja Nonresponder auf NSBBs: wahrscheinlich Ja	10–25 vs. 18–25% 10 vs. 20% 10 vs. 30%	Endoskopische Behandlung kombiniert mit medikamentöser Therapie	Verhindert Nachblutung Rekanalisation von PVT Keine Notwendigkeit für NSBBs	Herzfunktion Bilirubin < 3–5 mg/dl HE
Aszites	Gesamt: Ja	7–35 vs. 45–48%	LVP und Albumin	Verbesserung der Nierenfunktion Verbesserung der Sarkopenie Niedrige LVP-Rate	Herzfunktion Bilirubin < 3 mg/dl Sarkopenie Entzündung HE
Hepatorenales Syndrom	Gesamt: Unbekannt	30–80% vs. 50–90%	Kein TIPS	Verbesserung der Nierenfunktion	

Abkürzungen: HE: hepatische Enzephalopathie; HVPG: hepatic venous pressure gradient; LVP: large volume paracentesis; NSBBs: nonselective β -blockers; PVT: portal vein thrombosis; TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Deutlich konnte der Benefit der (Teil-) ePTFE-beschichteten TIPS gegenüber den unbeschichteten Stents mit einer verringerten Okklusionsrate nachgewiesen werden.

Weiterhin wird noch diskutiert, inwiefern Varizen simultan zu einer TIPS-Anlage verschlossen werden sollen.

Bisher konnte bewiesen werden, dass eine Embolisation von ösophagealen Varizen simultan zu einer TIPS-Anlage die Rate an Rezidivblutungen signifikant senkt (OR 2,02, 95 % CI 1,29 - 3,17, $p = 0,002$) (Tang et al., 2017). Die Rezidivblutungsraten nach einem Jahr bzw. zwei Jahren lagen in der Behandlungsgruppe, in der simultan zu einer TIPS-Anlage bei Varizenblutung eine Varizenembolisation durchgeführt wurde, signifikant unter denen der Behandlungsgruppe, in der keine zusätzliche Varizenembolisation erfolgte

(3,8 % und 13,4 % vs. 13,0 % und 28,0 %; $p = 0,041$) (Yu et al., 2019). Deshalb wird bei einem HVPG von > 12 mmHg eine Embolisation empfohlen (Tesdal et al., 2005).

Ebenso wurde gezeigt, dass Patienten mit TIPS und großen offenen portosystemischen Shunts (>8 mm Durchmesser) ein höheres Risiko für Rezidivblutungen und die Entwicklung einer HE haben (Simón-Talero et al., 2018) (Yu et al., 2019) (Chen et al., 2013), während die Embolisation von SPSS zu einer Verbesserung des Outcomes der HE von Patienten mit Leberzirrhose führt (Laleman et al., 2013).

Dies lässt die Vermutung entstehen, dass diese Patientengruppe allgemein von einer Embolisation von Varizen und Shuntgefäßen profitiert.

Allerdings wurden die verschiedenen Embolisationsmethoden noch nicht im Vergleich auf ihr Outcome untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es daher zwei Embolisationsmethoden (Flüssigkleber vs. Coils) zur Embolisation von gastroösophagealen Varizen miteinander zu vergleichen.

Unsere Daten zeigen mit einer hohen Signifikanz, dass die Embolisation von gastroösophagealen Varizen mit Flüssigembolisat (1:3 N-Butyl-Cyanoacrylat-Lipiodol-Gemisch) gegenüber der reinen Coilembolisation die Mortalität der Patienten über 1 Jahr verringert, den Therapieerfolg, d.h. die Überlebensrate, über die ersten 6 postinterventionellen Wochen verbessert und das Risiko der Entwicklung eines ACLF senkt.

Dieses Ergebnis könnte darauf beruhen, dass der physiologische Effekt einer Flüssigembolisation sich von dem der Coilembolisation unterscheidet.

Coils werden in den größeren afferenten Gefäßen punktuell platziert und verursachen somit nur an dieser Stelle eine Okklusion des Gefäßes. Hinter der Embolisationsstelle einmündende Kollateralgefäße werden dabei nicht erfasst. So könnte diese Embolisationsmethode eher zu einem unvollständigen Verschluss der GÖV führen und gleichzeitig im weiteren Verlauf die Ausbildung eines erneuten Umgehungsshunts und somit eine Reperfusion der Varizen begünstigen.

Im Gegensatz zu mechanischer Okklusion disseminiert flüssiges Embolisat entlang des Blutflusses weiter in die kleinen peripheren Gefäße bevor es dort erhärtet. Es kommt zu einem langstreckigeren Verschluss der GÖV und des gesamten Varizennetzwerks im Vergleich zur Coiling-Methode.

In früheren Studien wurde gezeigt, dass die systemische Hämodynamik durch eine TIPS-Anlage verbessert wird. Durch die Bereitstellung von „effektivem Blutvolumen“ wird die renale Perfusion gesteigert (Trebicka, 2018).

Durch den Verschluss von Varizen wird ebenfalls weiteres Blutvolumen verfügbar und kommt dem systemischen Blutfluss zu. Im Gegensatz zum Coiling werden bei der Flüssigembolisation kleinere verzweigte Blutgefäße ebenfalls erfasst und verschlossen. So fällt das kumulierte Blutvolumen nach Flüssigembolisation aus den okkludierten Gefäßen größer aus als nach reiner Coil-Embolisation.

Lakhoo et al. (Lakhoo et al., 2016) zeigte, dass lediglich 65 % gastroösophagealer Varizen nach rein mechanischer Embolisation (Coil oder Plug Embolisation) langfristig suffizient verschlossen bleiben. Dies lässt den Verdacht erhärten, dass nach initialer Coilembolisation andere afferente Gefäße Umgehungsanastomosen bilden und es somit zu einer erneuten Füllung der Varizen kommt.

Weitere frühere Studien stellen einen Zusammenhang zwischen persistierenden portosystemischen Shunts und erhöhter Mortalität her (Yu et al., 2019) (Chen et al., 2013). Es wurde auch beschrieben, dass eine persistierende Durchgängigkeit von GV zu einer nichttrivialen Re-Blutungsrate von 27 % führt (Sanyal et al., 1997).

Unsere Untersuchung weist auf eine Unterlegenheit von reinem Coiling als Embolisationsmethode gegenüber Flüssigembolisation allein oder in Kombination hin. Die Erkenntnis, dass coilembolisierte, initial verschlossene Varizen bzw. Shunts häufig dazu neigen zu reperfundieren und Kollateralen auszubilden, könnte eine Erklärung für ein im Vergleich schlechteres Outcome von Gruppe NG in Bezug auf das Gesamtüberleben und ACLF sein.

Obwohl das Gesamtüberleben in der Gruppe G signifikant überlegen war, konnte überraschenderweise kein großer Unterschied zwischen den Gruppen G und NG in der

Re-Blutungs-Rate nachgewiesen werden. Diese Inkonsistenz deckt sich mit der bisherigen wissenschaftlichen Erfahrung (Lee et al., 2023) und bestätigt die Annahme, dass neben einer Rezidivblutung weitere Faktoren das Überleben der Patienten nach TIPS-Anlage beeinflussen (Trebicka, 2018).

Zudem wurden nur Rezidivblutungen erfasst, die im Rahmen einer Diagnostik dargestellt und ggf. behandelt werden konnten. Dokumentiert wurde dies nur explizit bei 9 Patienten. In vielen weiteren Fällen jedoch ist davon auszugehen, dass die Todesursache der Patienten mit einer Rezidivblutung im Zusammenhang steht, die nicht diagnostiziert, bzw. dokumentiert wurde.

Laut der Ergebnisse konnte kein Unterschied in der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie zwischen den Gruppen NG und G nachgewiesen werden.

Das bestätigt frühere Studien, die zeigten, dass die Rate von hepatischer Enzephalopathie nach TIPS durch die Embolisation von GÖV nicht beeinflusst wird (Yu et al., 2019).

Laut einer Studie von He C, Lv Y, Wang Z et al. 2018 (He et al., 2018) hat die Größe eines spontanen portosystemischen Shunts ab >8 mm einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie, während sich bei kleineren Shunts kein signifikant negativer Effekt auf die Kognition beweisen ließ. Daher ist der positive Effekt einer Varizenembolisation auf die Entstehung einer HE erst bei größeren Kollateralen zu erwarten (Lee et al., 2023).

Diese Erkenntnisse lassen also vermuten, dass ein vollständiger Varizenverschluss in Bezug auf die HE-Rate nicht unbedingt notwendig ist und daher auch eine kurzstreckige lokale Embolisation zur Flussreduktion in afferenten Shuntgefäßen ausreicht, um die HE-Raten zu senken, unabhängig davon, welches Embolisat verwendet wurde.

Zu den vorgeschlagenen Konzepten zur Erklärung der Herausforderungen bei der Embolisation von GÖVs durch TIPS gehören die Theorien „Proximity“ (= Lage), „Throughput“ (= Durchgang) und „Recruitment“ (= Rekrutierung). Die von Saad und Darcy verfasste „Proximity“ Theorie besagt, dass die Distanz des zu verödenden Gefäßes oder Gefäßkomplexes zum TIPS den entlastenden Effekt des portosystemischen Shunts

limitiert (Saad und Darcy, 2011) (Saad, 2013). Das bedeutet, je weiter sich GÖVs von der Leber befinden, umso geringer ist der Entlastungseffekt einer TIPS-Anlage.

Die „Throughput“-Theorie vermutet währenddessen, dass Gefäße größeren Kalibers mit dem TIPS um die Strömungsumlenkung konkurrieren. Das Blut folgt dem größeren Druckgefälle, welches durch das Gefäßlumen mit bestimmt wird (Yu et al., 2019). Dies könnte unter anderem eine Erklärung dafür sein, weshalb bei einem Verschluss von SPSS erst ab einem Gefäßdurchmesser von 8 mm eine Verbesserung des Outcomes in Bezug auf die HE Raten aufgezeigt werden konnte (He et al., 2018).

Zufolge der „Recruitment“ Theorie (Philips et al., 2020) kommt es nach einer erfolgten Embolisation einer GÖV zur Entwicklung anderer afferenter Gefäße zum GÖV-Komplex und somit durch Zustrom zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit der GV. Sie untermauert die Vermutung, dass die Embolisation mit Flüssigkleber im Vergleich zu mechanischer Coilembolisation mit einem Verschluss des Gefäßnetzwerkes und der verbindenden Kollateralen zu einem nachhaltigeren Verschluss von GÖV und somit zu einer Verbesserung des Outcomes der Patienten mit Leberzirrhose führt.

Dennoch bringen die verschiedenen Ansätze und Methoden einer Varizenembolisation auch Herausforderungen und Schwierigkeiten mit sich.

Die Applikation von Flüssigklebstoff ist recht schwierig und erfordert ein spezielles Training sowie einen erfahrenen Interventionisten. Coils sind in der Platzierung deutlich einfacher, insbesondere wenn schiebbare und abwerfbare Coils verwendet werden. Ein nicht unerheblicher Faktor sind die Materialkosten, die je nach Behandlungsland variieren können und somit die Entscheidung über die Wahl des Embolisats beeinflussen.

In Bezug auf die verbrauchte Menge von Coils bei der Embolisation von gastroösophagealen Varizen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen G und NG. NG benötigte signifikant mehr Coils zur Erlangung einer suffizienten Embolisation. Zum einen lässt sich dies daraus erklären, dass die Gruppe G sich aus Patientenfällen zusammensetzt, in denen entweder ausschließlich Kleberembolisat (55%) oder mit einer Kombination aus Kleber und Coils (45%) embolisiert wurde. Demnach liegt es in der Natur dieser Gruppeneinteilung, dass der Coilverbrauch in Gruppe G niedriger ist.

Eine weitere Erklärung dafür könnte sein, dass es in der Gruppe G zu einem „synergistischen Embolisierungseffekt“ zwischen Coils und Flüssigembolisat kommt und somit der Coilverbrauch gesenkt werden kann. Weitere Untersuchungen wären an dieser Stelle wünschenswert.

Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen und zentralen Embolisierungen ist bei Flüssigembolisat höher. Auch in der Uniklinik Bonn ereignete sich ein thromboembolisches Ereignis in Form eines Apoplex, welches sich im Rahmen einer interventionellen Embolisierung einer gastrischen Varize in Kombination mit einer TIPS-Anlage ereignete. Hierbei bestand ein offenes Foramen Ovale als Kofaktor für die Genese der zerebralen Ischämie. Dieser Fall gibt ein Beispiel für ein „worst Case“-Szenario an Komplikationen einer Flüssigembolisierung. Dieser Fall wurde jedoch aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in den Patientenpool dieser Studie übernommen.

Trotz einer großen Kohorte von 747 Teilnehmern, die trotz Drop-out-Ereignissen eine Analyse von 104 Patientendaten zulässt, hat diese Studie Limitierungen und Einschränkungen in ihrer Aussagekraft. Eine hohe Drop-out-Rate ist an sich als Verzerrungs-Quelle zu berücksichtigen, da hierfür unterschiedliche Ursachen in Frage kommen. Diese konnten aber in diesem Fall nicht weiter evaluiert werden.

In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche TIPS-Indikationen untersucht: Refraktärer Aszites und gastroösophageale Varizenblutungen. Beide sind die häufigsten und schwersten Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose. Jedoch weisen beide Gruppen (Aszites und GÖV-Blutung) unterschiedliche Gesamtprognosen bezüglich Mortalität und Morbidität auf. So war der MELD-Score sowie das Alter als Prognosefaktor in beiden Gruppen nicht homogen verteilt.

Es wurde die Cox Regression angewandt, um diese ungleiche Verteilung zu kompensieren. Auch wenn dieses Verfahren statistisch und empirisch anerkannt ist, wäre eine größere Homogenität in weiteren Studien wünschenswert.

Obwohl diese Studie aus Patientenkollektiv einer prospektiv angelegten Kohorte bestand, erfolgte sie retrospektiv. Es wurde bei der Datenerhebung auf Qualitätskontrolle und Vollständigkeit geachtet, sodass sie den Mindestanforderungen einer klinischen Studie entspricht. Dennoch ermöglichen prospektive randomisierte Studien eine größere,

homogenere Kohorte. Gleichzeitig können die betrachteten Parameter bei prospektiven Studien frei festgesetzt werden und sind nicht von den bereits dokumentierten Daten abhängig. So wird auch die Schwierigkeit umgangen, dass Datensätze bei der retrospektiven Erfassung nur unvollständig (wie z.B. die Graduierung der GÖV vor TIPS-Anlage oder postinterventionelle Kontrollbildgebung) oder gar nicht vorhanden sind.

So wären noch weitere Messdaten zur weiteren Betrachtung interessant gewesen, um eine umfangreichere Aussage zu Outcome und Materialbedarf machen zu können.

Die Umsetzung und die Datenerhebung einer prospektiven Studie ist jedoch im Rahmen einer notfallmäßigen Intervention schwierig.

5. Zusammenfassung

Nachdem die Anlage eines transjugulären, portosystemischen Shunts schon seit Jahrzehnten etabliert ist und auch die simultane Embolisation von gastroösophagealen Varizen eine nachhaltige Verbesserung des Überlebens von Patienten mit gastroösophagealen Blutungen aufweist, war es unerlässlich weitere Untersuchungen zur Anwendung und Kombination der verfügbaren Embolisate durchzuführen. Es wurden Patienten untersucht, die bei TIPS-Anlage eine simultane Varizenembolisation mittels Coils oder Flüssigkleber erhalten haben. Die TIPS-Indikationen waren dabei stattgehabte Varizenblutung oder therapierefraktärer Aszites. Primäre Endpunkte waren 6-Wochen- und Gesamtüberleben nach einem Jahr. Sekundär wurde die Entwicklung eines ACLF innerhalb von 6 Wochen nach Intervention, die Entstehung einer HE und einer Rezidivblutung untersucht. Im Endergebnis zeigt diese Studie zum ersten Mal, dass die Verwendung von Flüssigembolisat zur Varizenembolisation simultan zu einer TIPS-Anlage das Gesamtüberleben der Patienten und den klinischen Verlauf einer Leberzirrhose gegenüber der reinen Coilembolisation signifikant verbessern kann und ein geringeres Therapieversagen hat. Dies konnte ebenfalls in einem synergistischen Effekt in der Anwendung mit Coils nachgewiesen werden. Die Ergebnisse bestätigen die Recruitment-Theorie und lassen vermuten, dass die langstreckige Bereitstellung von effektivem Blutvolumen durch die Embolisation durch Flüssigkleber sich neben der TIPS-Anlage additiv positiv auf die renale Perfusion auswirkt. Dennoch stellt diese Analyse nur einen kleinen Beitrag zur wissenschaftlichen Forschung rund um die Therapie von gastroösophagealen Varizen bei portaler Hypertonie auf der Grundlage einer Leberzirrhose dar, sodass weitere Untersuchungen wünschenswert sind.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einschlusskriterien der Studie in Anlehnung an (Wolter et al., 2021).....	40
Abb. 2: Refraktäre Varizenperfusion nach Coiling und Kleberembolisation (Pfeil: Coiling, Pfeilspitze: restperfundiertes Varizengeflecht) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)....	47
Abb. 3: Varizengeflecht vor Flüssigembolisation (links) und danach (rechts) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)	48
Abb. 4: Angiographische Darstellung nach Coiling der Vena coronaria ventriculi (TIPS-Anlage bei Magenblutung).....	48
Abb. 5: 1-Jahres-Mortalität Flüssigembolisat (G) vs. Coilembolisation (NG) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)	52
Abb. 6: 6-Wochen-Mortalität Flüssigembolisat (G) vs. Coilembolisation (NG) in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)	53
Abb. 7: ACLF im Verlauf von 6 Monaten; Gruppe G vs. NG in Anlehnung an (Wolter et al., 2021).....	54
Abb. 8: Subgruppenanalyse Varizenblutung als TIPS-Indikation	55
Abb. 9: Subgruppenanalyse: refraktärer Aszites als TIPS-Indikation	56

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Graduierung der ösophagealen Varizen nach Paquet (Paquet, 1982)	20
Tab. 2: Einschlusskriterien	39
Tab. 3: Erhobene Patientendaten in Anlehnung an (Wolter et al., 2021).....	45
Tab. 4: Patientendaten intra-interventionell.....	46
Tab. 5: Uni- und Multivariate Analyse nach Anpassung durch Cox Regression - Gesamtüberleben nach einem Jahr in Anlehnung an (Wolter et al., 2021).....	49
Tab. 6: Uni- und Multivariate Analyse nach Anpassung durch Cox Regression - Gesamtüberleben nach 6 Wochen in Anlehnung an (Wolter et al., 2021).....	50
Tab. 7: Uni- und Multivariate Analyse nach Anpassung durch Cox Regression - Entwicklung eines ACLF in Anlehnung an (Wolter et al., 2021)	51
Tab. 8: Outcome einer TIPS – Anlage je nach Indikation in Anlehnung an (Trebicka, 2018)	59

8. Literaturverzeichnis

- Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:902–908
- Al-Hillawi L, Wong T, Tritto G, Berry PA. Pitfalls in histoacryl glue injection therapy for oesophageal, gastric and ectopic varices: A review. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8:729
- Aretz S. Differenzialdiagnostik und früherkennung hereditärer gastrointestinaler polyposis-syndrome. *Dtsch Arztebl* 2010; 107:163–173
- 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, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164–176
- Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54:1297–1306
- Berry PA, Cross TJ, Orr DW. Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology* 2007; 133:1413
- Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1:325–337
- Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32:141–156
- Bruns T, Trautwein C. Pathogenesis and progression of liver cirrhosis: current perspectives. *Gastroenterologie* 2021; 16:137–148
- Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Péron JM, Abraldes JG, Bouchard L, Bilbao JI, Bosch J, Rousseau H,

- Vinel JP. Improved Clinical Outcome Using Polytetrafluoroethylene-Coated Stents for TIPS: Results of a Randomized Study. *Gastroenterology* 2004; 126:469–475
- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40:652–659
- Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, Escorsell A, Rodriguez-Laiz JM, Gilabert R, Feu F, Schorlemer C, Echenagusia A, Rodes J. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114:1296–1303
- Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012; 56:696–703
- Chalasani N. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:653–659
- Chen S, Li X, Wei B, Tong H, Zhang MG, Huang ZY, Cao JW, Tang CW. Recurrent variceal bleeding and shunt patency: Prospective randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone or combined with coronary vein embolization. *Radiology* 2013; 268:900–906
- Chew Dr JRY, Balan A, Griffiths W, Herre J. Delayed onset pulmonary glue emboli in a ventilated patient: A rare complication following endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal haemorrhage. *BMJ Case Rep* 2014; 2014:bcr2014206461
- Choudhuri G, Chetri K, Bhat G, Alexander G, Das K, Ghoshal UC, Das K, Chandra P. Long-term efficacy and safety of N-butylcyanoacrylate in endoscopic treatment of gastric varices. *Trop Gastroenterol* 2010; 31:155–164
- D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38:599–612
- D'amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22:332–354

- Dechêne A, El Fouly A, Canbay A, Gerken G, Zöpf T. Die Blutung steht – was nun? Selbst-expandierende Metallstents bei refraktärer Ösophagusvarizenblutung und als Teil multimodaler Therapiestrategien. *Endosk heute* 2010; 23:FV20
- Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rösch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, et al. S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022. *Z Gastroenterol* 2015; 53:1496–1530
- Escorsell À, García-Pagán JC, Bosch J. Esophageal Stents for Acute Variceal Bleeding: Expanding the Possibilities. *Dig Dis Sci* 2018; 63:275–276
- Estada J. Klinische Pathophysiologie. *Arch Bronconeumol* 1976; 14:1173
- Fagiuoli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, Senzolo M, Caraceni P, Salerno F, Angeli P, Cioni R, Vitale A, Grosso M, De Gasperi A, D'Amico G, Marzano A. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis* 2017; 49:121–137
- Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF Receptor-2 Monoclonal Antibody Prevents Portal-Systemic Collateral Vessel Formation in Portal Hypertensive Mice. *Gastroenterology* 2004; 126:886–894
- Ferral H, Patel NH. Selection criteria for patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures: Current status. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:449–455
- Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Escorsell A, Rodés J, Terés 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, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, Albillos A, Baiges A, Bajaj J, Bañares R, Barrufet M, Benajiba L, Berzigotti A, Bureau C, Calvaruso V, Cardenas A, D'Amico G, De Gottardi A, Dell'Era A, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76:959–974

- 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
- Gaba RC, Parvinian A, Minocha J, Casadaban LC, Knuttinen MG, Ray CE, Bui JT. Should transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts be underdilated? *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:382–387
- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362:2370–2379
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726–748
- Garcia-Tsao G, 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
- Gerbes AL, Sauerbruch T, Dathe K. Leitlinienmethodenreport zur S3-Leitlinie „aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *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
- Gordon CE. Hepatorenal Syndrome. *Hosp Med Clin* 2012; 1:108–112
- Göschl N, Bucsics T, Schoder M, Diermayr M, Feldner-Busztin M, Mandorfer M, Schwabl P, Cejna M, Angermayr B, Peck-Radosavljevic M, Trauner M, Karner J, Karnel F, Reiberger T. Effectiveness of early TIPS for the treatment of acute variceal bleeding – the Viennese experience. *Z Gastroenterol* 2016; 54:P82

- Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, Dechêne A, Dollinger M, Gawaz M, Kiesslich R, Schilling D, Tacke F, Zipprich A, Trebicka J. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung: AWMF-Register Nr. 021-28. *Z Gastroenterol* 2017; 55:883–963
- Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800–809
- Grandt, D. et al. Therapie der portalen Hypertension Stellenwert des transjugularen intrahepatischen portosystemischen Shunts. *Dtsch Arzteblatt-Koln-* 1017 2004; 341–348
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M, Rofe S, Patrick M, Lerner E. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401–1407
- Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:203–219
- Halabi S Al, Sawas T, Sadat B, Jandali A, Halabi H Al, Halabi F Al, Kapoor B, Carey WD. Early TIPS versus endoscopic therapy for secondary prophylaxis after management of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:1519–1526
- Haskal ZJ, Pentecost MJ, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Cope C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: Early and midterm results. *Am J Roentgenol* 1994; 163:439–444
- He C, Lv Y, Wang Z, Guo W, Tie J, Li K, Niu J, Zuo L, Yu T, Yuan X, Chen H, Wang Q, Liu H, Bai W, Wang E, Xia D, Luo B, Li X, Yuan J, et al. Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2018; 50:1315–1323
- Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr. Gerd Herold, 2016
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli

- P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61:1038–1047
- Van Kaick G, Delorme S. Therapieinduzierte Effekte am Normalgewebe. *Radiologe* 2008; 48:871–880
- Kamath PS, Mookerjee RP. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet. *J Hepatol* 2015; 63:543–545
- 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
- Khanna A, Ognibene SJ, Koniaris LG. Embolization as first-line therapy for diverticulosis-related massive lower gastrointestinal bleeding: Evidence from a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:343–352
- Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25:307–312
- Kluwe J, Zipprich A. Portal hypertension and varices. *Gastroenterologe* 2021; 16:149–159
- Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:82–88
- Krajina A, Lojik M, Chovanec V, Raupach J, Hulek P. Stent-grafts in TIPS. *Abdom Imaging* 2004; 29:53–59
- Krishan Dhiman R, Chawla Y, Kumar Vasishta R, Kakkar N, Bahadur Dilawari J, Trehan MS, Puri P, Kumar Mitra S, 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

- Kuo CC, Huang CH, Chang C, Chen PC, Chen BH, Chen WT, Ho YP. Comparing clif-c acif, clif-c aciflactate, and clif-c acif-d prognostic scores in acute-on-chronic liver failure patients by a single-center icu experience. *J Pers Med* 2021; 11:1–11
- Kuo WT, Lee DE, Saad WEA, Patel N, Sahler LG, Waldman DL. Superselective Microcoil Embolization for the Treatment of Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1503–1509
- Laine L, Deborah Cook MD. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:280–287
- Lakhoo J, Bui JT, Peter Lokken R, Ray CE, Gaba RC. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation and Variceal Coil or Plug Embolization Ineffectively Attain Gastric Variceal Decompression or Occlusion: Results of a 26-Patient Retrospective Study. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27:1001–1011
- Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, Villalba J, Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Jalan R, Brookes J, Thalassinis E, Burroughs AK, Cordoba J, Nevens F. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: A multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57:2448–2457
- Landwehr P, Arnold S, Voshage G, Reimer P. Grundlagen der embolisation und anderer verschließender verfahren. *Gefasschirurgie* 2008; 13:437–461
- Lee EW, Egtesad B, Garcia-Tsao G, Haskal ZJ, Hernandez-Gea V, Jalaeian H, Kalva SP, Mohanty A, Thabut D, Abraldes JG. AASLD Practice Guidance on the use of TIPS, variceal embolization, and retrograde transvenous obliteration in the management of variceal hemorrhage. *Hepatology*
- Lee F -Y, 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
- Lopes S, Ribeiro PM, Macedo G, Ribeiro T. Etiology of liver cirrhosis: an histological

- appraisal. *J Hepatol* 2002; 36:205
- Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999; 212:411–421
- Maleux G, Perez-Gutierrez NA, Evrard S, Mroue A, Moine O Le, Laleman W, Nevens F. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients with refractory ascites: A retrospective cohort study. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73:336–341
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864–871
- Mas A. Hepatic encephalopathy: From pathophysiology to treatment. *Digestion* 2006; 73:86–93
- Miyakoda K, Takedatsu H, Emori K, Inoue H, Toyonaga A, Mitsuyama K, Tsuruta O, Sata M. N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in the right atrium after endoscopic injection for a ruptured duodenal varix: Complication of histoacryl injection. *Dig Endosc* 2012; 24:192
- 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. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:
- Mullen KD, Gacad R. Pathogenetic mechanisms of acute hepatic encephalopathy. *New Horiz* 1994; 2:505–511

- Nazarian GK, Bjarnason H, Dietz CA, Bernadas CA, Foshager MC, Ferral H, Hunter DW. Refractory ascites: Midterm results of treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1997; 205:173–180
- Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein K-H, Deibert P, Siegerstetter V, Huonker M, Langer M, Blum HE. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent–Shunt Procedure for Refractory Ascites. *N Engl J Med* 1995; 332:1192–1197
- Papatheodoridis G V., Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30:612–622
- Paquet KJ. Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices: A prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 1982; 14:4–5
- Pexa-Tittia E, Raisinb J, Andreas Frenzera. Aszites: Ursachen, Abklärungen und Therapie. *Schweiz Med Forum* 2012; 12(49):951–954
- Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, George T, Mohanan M, Augustine P. Beyond the scope and the glue: update on evaluation and management of gastric varices. *BMC Gastroenterol* 2020; 20:361
- Praktiknjo M, Simón-Talero M, Römer J, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, Baiges A, Low G, Llop E, Maurer MH, Zipprich A, Triolo M, Maleux G, Fiolla AD, Dam C, Vidal-González J, Majumdar A, Picón C, Toth D, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72:1140–1150
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646–649
- Qi X, Liu L, Bai M, Chen H, Wang J, Yang Z, Han G, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in combination with or without variceal embolization for the prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:688–696

- Rabe C, Heller J, Sauerbruch T, Caselmann WH. Leberzirrhose - Teil 1: Pathogenese und diagnostik. Dtsch Medizinische Wochenschrift 2001; 126:975–977
- Rabe C, Heller J, Sauerbruch T, Caselmann WH. Leberzirrhose – Teil 1 : Pathogenese und Diagnostik Leberzirrhose – der konkrete Fall. Dtsch Med Wschr 2001; 126:975–977
- Raithel M, Anneken A, Koopmann J. Gastroösophageale Varizen – Update 2020 zu Prophylaxe und Therapie. Gastroenterol up2date 2020; 16:43–59
- Record CO. Neurochemistry of hepatic encephalopathy. Gut 1991; 32:1261–1263
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. Gastroenterology 2007; 133:481–488
- 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
- Saad WEA. Vascular anatomy and the morphologic and hemodynamic classifications of gastric varices and spontaneous portosystemic shunts relevant to the brto procedure. Tech Vasc Interv Radiol 2013; 16:60–100
- Saad WEA, Darcy MD. Transjugular Intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) for the management of gastric varices. Semin Intervent Radiol 2011; 28:339–349
- 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, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PPI, Shiffman ML, Demeo J, Cole PE, Tisnado J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997; 112:889–898
- Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology* 2008; 134:1715–1728
- Saraswat VA, Verma A. Gluing Gastric Varices in 2012: Lessons Learnt Over 25 Years. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2 1:55–69
- Sarin SK, Valla DC, Franchis R De. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno v Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. *J Hepatol* 2011; 54:1082–1083
- Sarwar A, Esparaz AM, Tapper EB, Brook OR, Grunwald D, Malik R, Ahmed M. Comparison of vascular plugs and pushable coils for variceal embolization after TIPS. *Am J Roentgenol* 2017; 208:650–655
- Schenker MP, Duszak R. J, Soulen MC, Smith KP, Baum RA, Cope C, Freiman DB, Roberts DA, Shlansky-Goldberg RD. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: Clinical and technical factors impacting success and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1263–1271
- Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, D'amico G, Pasta L, Craxí A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33:333–338
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838–851
- Sharma M, Goyal A. Bleeding after glue injection in gastric varices. *Gastroenterology* 2012; 142:e1–e2
- Sharma P, Sarin SK. Improved Survival with the Patients with Variceal Bleed. *Int J Hepatol* 2011; 2011:1–7

- Sheth AA, Lim JK. Liver disease from asymptomatic constrictive pericarditis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:956–958
- Sikuler E, Groszmann RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 1986; 250:G205–G212
- Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, Baiges A, Low G, Llop E, Praktiknjo M, Maurer MH, Zipprich A, Triolo M, Vangrinsven G, Garcia-Martinez R, Dam A, Majumdar A, Picón C, Toth D, Darnell A, Abraldes JG, et al. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 154:1694-1705.e4
- Stokkeland K, Brandt L, Ekbom A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006; 43:500–505
- Stumm M, Sieber C. [Portal hypertension and angiogenesis]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130:233—239
- Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, Wong RJ. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2019; 156:1381-1391.e3
- Tang Y, Zheng S, Yang J, Bao W, Yang L, Li Y, Xu Y, Yang J, Tong Y, Gao J, Tang C. Use of concomitant variceal embolization and prophylactic antiplatelet/anticoagulative in transjugular intrahepatic portosystemic shunting: A retrospective study of 182 cirrhotic portal hypertension patients. *Med (United States)* 2017; 96:e8678
- Tesdal IK, Filser T, Weiss C, Holm E, Dueber C, Jaschke W. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Adjunctive embolotherapy of gastroesophageal collateral vessels in the prevention of variceal rebleeding. *Radiology* 2005; 236:360–367
- Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X, Cervoni JP, Cadranel

- JF, Archambeaud I, Bramli S, Ehrhard F, Ah-Soune P, Rostain F, Pariente A, Vergniol J, Dupuychaffray JP, Pelletier AL, Skinazi F, Guillygomarc'h A, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: A large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol* 2018; 68:73–81
- Thompoulos 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
- Trebicka J. Does Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Differentially Improve Survival in a Subset of Cirrhotic Patients? *Semin Liver Dis* 2018; 38:87–95
- Trieu H, Lee EW. A new and improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) stent graft: Controlled expansion. *Int J Gastrointest Interv* 2018; 7:18–20
- Upadhyay AP, Ananthasivan R, Radhakrishnan S, Zubaidi G. Cortical blindness and acute myocardial infarction following injection of bleeding gastric varices with cyanoacrylate glue. *Endoscopy* 2005; 37:1034
- Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009; 50:195–203
- Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:261–278
- Wettstein M, Lüthen R, Cohnen M, Von Wrisberg F, Mödder U, Häussinger D. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer stent-shunt: Indikationen und langzeitresultate. *Zentralbl Chir* 2005; 130:246–249
- Wolter K, Decker G, Kuetting D, Trebicka J, Manekeller S, Meyer C, Schild H, Thomas D. Interventional Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 2018; 190:740–746
- Wolter K, Praktijnjo M, Boie J, Decker G, Nadal J, Jansen C, Keller WIY, Meyer C, Trebicka J, Attenberger U, Thomas D. Glue Embolization of Gastroesophageal Varices during Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Improves

Survival Compared to Coil-only Embolization—A Single-Center Retrospective Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44:1240–1250

Yu J, Wang X, Jiang M, Ma H, Zhou Z, Yang L, Li X. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) alone and combined with embolisation for the management of cardiofundal varices: a retrospective study. *Eur Radiol* 2019; 29:699–706

Zheng M, Chen Y, Bai J, Zeng Q, You J, Jin R, Zhou X, Shen H, Zheng Y, Du Z. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: Meta-analysis update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:507–516

Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, Bernardi M. Natural History of Cirrhotic Patients With Small Esophageal Varices: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:503–508

9. Danksagung

Mein großer Dank gilt Dr. Karsten Wolter, der mir als Mentor und auch als Freund stets zur Seite gestanden hat, sowie meinem Mann, Dr. Martin Saturnus, für seine unermüdliche Motivation, Unterstützung und Liebe.