

Lucas László Horváth
Dr. med.

Der Transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) zur Therapie von Komplikationen der portalen Hypertension: Eine retrospektive Analyse

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Karel Caca

Die Anlage eines Transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist ein etabliertes Verfahren zur invasiven Therapie von Komplikationen der portalen Hypertension. Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Analyse von Komplikationsraten und klinischem Outcome dieser Therapie sowie die Erhebung von prädiktiven Faktoren zur besseren Patientenselektion.

Insgesamt wurden die Daten von 134 Patienten, die im Klinikum Ludwigsburg im Zeitraum von März 2006 bis August 2010 einen TIPS erhielten, retrospektiv analysiert.

Dabei wurden zunächst klinische und interventionsbezogene Basischarakteristika erhoben. Zudem wurden Daten aus dem postinterventionellen Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes erfasst. Die Erhebung der Follow-up-Daten erfolgte durch Durchsicht der vorliegenden Patientenakten und Auswertung von Fragebögen, die von den entsprechenden Hausärzten ausgefüllt wurden.

Im ersten Schritt wurden im Gesamtkollektiv die unmittelbar postinterventionellen Auswirkungen der TIPS-Anlage auf Leber- und Nierenfunktion untersucht. Nach Intervention trat im Durchschnitt eine kurzfristige, aber klinisch meist nicht relevante und passagere Verschlechterung der Leberfunktion auf. Hingegen zeigte sich eine Verbesserung der Nierenfunktionsparameter, was vor allem durch die veränderte Hämodynamik bewirkt sein dürfte und das Therapiekonzept der TIPS-Anlage beim Hepatorenalen Syndrom unterstreicht.

Die Rate an schweren peri- und unmittelbar postinterventionellen Komplikationen war mit rund 5 % sehr gering. Auch die unmittelbar interventionsbedingte Mortalität war mit 0,7 % niedrig, was die Sicherheit des Verfahrens unterstreicht. Patienten, bei denen es postinterventionell zu Blutungen kam oder die nach der TIPS-Anlage Transfusionsbedarf ohne klinisch fassbare Blutung aufwiesen, hatten sowohl über einen kürzeren als auch längeren Zeitraum signifikant erhöhte Mortalitätsraten, was die Notwendigkeit einer

engmaschigen postinterventionellen Überwachung verdeutlicht. Als weitere negative Mortalitätsprädiktoren konnten in dieser Studie das Vorliegen von Aszites und die Laborparameter GGT, Bilirubin, Harnstoff und Albumin identifiziert werden. Ein höheres Alter (über 65 Jahre) hatte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf postinterventionelle Komplikationen und die 30- und 60-Tages-Mortalität und sollte deshalb alleine kein Ausschlusskriterium für eine TIPS-Anlage sein.

Im mittel- und langfristigen Verlauf ist die Hauptkomplikation des TIPS die Hepatische Enzephalopathie. Die Enzephalopathierate (gemessen an der Notwendigkeit mindestens einer stationären Aufnahme wegen Hepatischer Enzephalopathie) lag in dieser Studie bei 36,6 %, was die Wichtigkeit einer sorgfältigen Patientenselektion unterstreicht. Hierfür wurde in dieser Arbeit nach Prädiktionsfaktoren gesucht. Der Stentdurchmesser hatte keinen Einfluss auf die Enzephalopathierate, so dass in aller Regel Stents mit einem Durchmesser von 10 mm zum Einsatz kommen sollten, zumal dünnlumigere 8 mm-Stents nach neuesten Daten bei Patienten mit gastroösophagealen Varizen mit einer erhöhten Reblutungsrate einhergehen. Ein postinterventioneller HVPG von weniger als 10 mmHg ging mit einer signifikant erhöhten Enzephalopathierate einher. Dies könnte pathophysiologisch in einem höheren Shuntvolumen begründet sein. Die Ergebnisse legen nahe, bei Patienten mit postinterventionell niedrigerem HVPG gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe durchzuführen, allerdings müsste dieses zunächst in einer prospektiven Studie evaluiert werden. Auch eine bereits präinterventionell vorhandene Hepatische Enzephalopathie ging mit einer postinterventionell erhöhten Enzephalopathierate einher, was bereits in früheren Studien belegt ist. Dagegen hatten in dieser Studie das Alter, die Höhe des Child-Pugh-Scores, die Höhe des Kreatininwertes und die Höhe des Albuminwertes keinen Einfluss auf das Auftreten einer Enzephalopathie.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv nach sechs Monaten betrug 69,6 %, nach einem Jahr 62,5 %, nach zwei Jahren 51,7 % und nach drei Jahren 42,7 %. Die Leberfunktion (Child-Pugh-Score, Child-Stadium und MELD-Score) war wie erwartet ein guter Prädiktor sowohl des kurzfristigen als auch langfristigen Überlebens, wobei Patienten mit Child-Stadium C und/oder einem MELD-Score von über 20 ein besonders schlechtes Überleben aufwiesen. Bei diesen Patienten sollte die Indikation zur TIPS-Anlage besonders kritisch gestellt werden.

Die Offenheitsraten der in unserem Kollektiv in 95 % der Fälle verwendeten gecoverten Stents waren mit 85,4 % (1-Jahres- und 2-Jahres-Offenheitsrate) sehr hoch. Dieses bestätigt unser Konzept, fast ausschließlich gecoverte Stents zu verwenden und sollte auch künftig zum klinischen Standard werden.

Die Subgruppenanalyse der Patienten, die einen TIPS zur Prophylaxe einer Reblutung bei unstillbarer oder rekurrerender Varizenblutung erhielten, zeigte eine geringe Rate an Rezidivblutungen (13,4 %), was die hohe Effektivität der TIPS-Anlage bei dieser Indikation belegt. Die Lokalisation der Varizen hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg. Durch zusätzliche transjuguläre transhepatische Embolisation der Varizen ließ sich in dieser Studie (im Gegensatz zu anderen publizierten Daten) keine signifikante Verbesserung von Reblutungsrate und Überleben nachweisen. Dieses liegt möglicherweise an der sehr hohen Offenheitsrate der hier fast ausschließlich verwendeten gecoverten Stents. Zudem wurde die Studie nicht prospektiv-randomisiert, sondern retrospektiv durchgeführt, so dass wahrscheinlich auch ein „Selektions-Bias“ zugrunde liegt. Prospektiv-randomisierte Studien zur Klärung dieser Frage sind sicherlich notwendig.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit der Indikation therapierefraktärer Aszites konnte durch die TIPS-Anlage eine signifikante Reduktion der Aszitesmenge und der Anzahl der Parazentesen gezeigt werden. Was den Diuretikabedarf anbelangt, war eine suffiziente Auswertung nicht möglich, da die Daten in den Follow-up-Fragebögen inkomplett waren. Die Effektivität der TIPS-Anlage bei therapierefraktärem Aszites ist in früheren Studien gut belegt und konnte in dieser Arbeit unterstrichen werden.

Bei Patienten mit Hepatorenalem Syndrom Typ I und Typ II zeigten sich in dieser Studie Überlebensraten, die deutlich über den in der Literatur beschriebenen Daten bei konservativer Therapie liegen. Dieses legt nahe, dass die TIPS-Anlage (in Kombination mit der pharmakologischen Therapie) effektiv in der Therapie des Hepatorenalen Syndroms ist, was kongruent zu bisher publizierten Studien ist. Sie eignet sich auch insbesondere als „bridging“, also zur Überbrückung der Zeit bis zu einer Lebertransplantation.

Hinsichtlich der interventionellen Therapie der Pfortaderthrombose war die primäre technische Erfolgsrate in unserem Kollektiv mit 100% sehr hoch. Aufgrund der sehr geringen

Patientenzahl lassen sich diesbezüglich allerdings keine statistisch verwertbaren Aussagen treffen.

Zusammenfassend belegt die vorliegende Arbeit die Sicherheit und Effektivität des TIPS zur Therapie der Komplikationen der portalen Hypertension und unterstreicht die Notwendigkeit einer evidenzbasierten Patientenselektion. Prospektiv-randomisierte Studien zur Prophylaxe der Hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage, zur Effektivität der zusätzlichen Embolisationstherapie bei Varizenblutungen und zum Einsatz des TIPS beim Hepatorenalen Syndrom und der akuten Pfortaderthrombose wären wünschenswert.