

Minimalinvasive Therapieform bei Varizenblutungen und zur Aszitesprophylaxe

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS)

Dr. med. Ulrike Hügel^a, Prof. Dr. med. Annalisa Berzigotti^b, Dr. med. Maria Gabriela Delgado^b, Prof. Dr. rer. physiol. Dr. med. Johannes T. Heverhagen^c, Prof. Dr. med. Iris Baumgartner^a

Inselspital, Bern

^a Universitätsklinik für Angiologie; ^b Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin; ^c Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie

Können Varizenblutungen trotz medikamentöser und endoskopischer Therapien nicht kontrolliert werden, stellt die minimalinvasive, kathetertechnische Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts eine etablierte und effektive Therapieform dar.

Einleitung

Die portale Hypertension ist die häufigste Ursache für schwere Komplikationen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen [1]. Ihre Relevanz liegt in der Schwere der auftretenden Komplikationen wie der Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen, hypertensiver Gastroenteropathie, Varizenblutungen, Aszites, spontaner bakterieller Peritonitis, hepatorenalem Syndrom und der hepatischen Enzephalopathie. Bei zirka 50% aller Patienten bestehen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Leberzirrhose bereits Ösophagus- oder Fundusvarizen [2]. Bleiben die Varizen unbehandelt, erleiden innerhalb von zwei Jahren 10–30% der Patienten eine obere gastrointestinale Blutung. Die Ösophagus- und Fundusvarizenblutung des Magens sind mit einer Mortalität von 12–20% innerhalb von sechs Wochen assoziiert. Ohne adäquate medikamentöse Sekundärprophylaxe kommt es innerhalb von zwei Jahren bei zwei Drittel der Patienten zu einem Blutungsrezidiv [1]. Trotz deutlicher Verbesserung des medikamentösen und endoskopischen Managements stellt die akute Varizenblutung, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B oder C <14), eine lebensbedrohliche Situation dar. Mit der minimalinvasiven, kathetertechnischen Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) kann die portale Hypertonie gesenkt und eine statistisch signifikante Verbesserung der Prognose erreicht werden [3]. Ein frühzeitiger Eingriff, sogenannter «early TIPS», innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung auf der Basis einer

portalen Hypertonie kann das Überleben bei Hochrisikopatienten signifikant verbessern [4].

Bei einem TIPS handelt es sich um eine kathetertechnisch geschaffene, transhepatische Verbindung zwischen einer Lebervene und einem Pfortaderast. Dadurch, dass ein Teil des viszeralen venösen Blutrückflusses, der normalerweise über die Pfortader die Leber passieren muss, via TIPS direkt in den grossen Blutkreislauf fliesst, können die portale Hypertonie gesenkt und direkte Folgekomplikationen reduziert werden.

Weitere etablierte Indikationen zur Anlage eines TIPS stellen der therapierefraktäre Aszites bei portaler Hypertonie, die transfusionsbedürftige portale hypertensive Gastropathie sowie das Budd-Chiari-Syndrom dar (Tab. 1).

Ätiologie der portalen Hypertension

Die Leberzirrhose ist, unabhängig von ihrer Genese, die häufigste Ursache einer portalen Hypertension. Alle anderen Ursachen betragen weniger als 10% [6]. So können prähepatisch Thrombosen der Pfortader im Rahmen einer Thrombophilie, eines myeloproliferativen Syndroms oder als Folge einer Sepsis, eines abdominalen Traumas oder einer Pankreatitis zu einer Widerstandserhöhung im portalen System führen. Posthepatisch können Thrombosen oder anderweitige Obstruktionen der Lebervenen, das sogenannte Budd-Chiari-Syndrom, ebenso wie eine chronische Rechtsherzinsuffizienz den portalen Widerstand erhöhen. Intrahepatisch tragen, neben den Zirrhosen, Infek-



Ulrike Hügel

Tabelle 1: Etablierte und neue Indikationen zur Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).

Klassische Indikationen	Neue Indikationen
<ul style="list-style-type: none"> – Rezidivierende Blutungen bei Ösophagus-/Fundusvarizen oder portaler Gastropathie bei zirrhotischer oder nicht zirrhotischer portaler Hypertension (TIPS zur Sekundärprophylaxe). – Massive Blutungen, die mittels der Standardtherapie nicht beherrscht werden können («rescue TIPS»). – Nach Varizenblutung bei Hochrisikopatienten: Child C <14 oder Child B mit aktiver Blutung während der Endoskopie («early TIPS») 	Ektopische Varizenblutung
Therapieresistenter Aszites und hepatischer Hydrothorax*	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatorenales Syndrom* – Rezidivierender Aszites portalhypertensiver Genese
Budd-Chiari-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Akute okklusive Pfortaderthrombose – Kavernöse Transformation mit rezidivierender oder massiver Blutung

* Bei ausgewählten Patienten ohne schwere Leberinsuffizienz, z.B. Bilirubin <50 µmol/l und Thrombozyten >75×G/l [5].

tionserkrankungen mit Leberbefall wie die Schistosomiasis (weltweit die zweithäufigste Ursache der portalen Hypertonie) oder die Tuberkulose zu einer Erhöhung des portalen Widerstandes bei, ebenso wie eine Leberbeteiligung bei der Sarkoidose. Seltener Ursachen der portalen Hypertension sind die Kompression der Vene durch einen Tumor, die idiopathische portale Hypertension und das sinusoidale Obstruktionssyndrom [6].

Pathophysiologische Mechanismen

Die Erhöhung des portalvenösen Widerstands bei der Zirrhose basiert zum einen auf einer strukturellen Komponente durch Störung der Mikrozirkulation im Rahmen der Fibrose, zum anderen auf einer dynamischen Ursache aufgrund einer erhöhten Produktion von Vasokonstriktoren (Endothelin, Angiotensin II, Norepinephrin und Thromboxan A2) und der verminderten Freisetzung von Vasodilatoren (Stickoxide). In fortgeschrittenen Stadien steigert der erhöhte Blutfluss im Splanchnikusgebiet infolge vermehrter Freisetzung von «vascular endothelial growth factor» (VEGF) und Stickoxiden die portale Hypertonie zusätzlich. Die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt zu einer systemischen Hypotension, vaskulären Minderfüllung, Plasmavolumenexpansion und einem erhöhtem kardialen Index, wodurch die Entstehung von Aszites und Niereninsuffizienz begünstigt wird [7].

Therapiemöglichkeiten bei Komplikationen portaler Hypertension

Neben der ursächlichen Behandlung der Lebererkrankung wird beim Nachweis von viszerale Varizen als auch bei Nachweis eines mittels transjugulärer Wedge-

Druckmessung nachgewiesenen, erhöhten hepatischen Druckgradienten (HVPG) ≥ 10 mm Hg der Einsatz eines nichtselektiven β -Blockers empfohlen. Werden in der Gastroskopie grosse Varizen (Durchmesser >5 mm) nachgewiesen, wird sowohl eine β -Blocker-Therapie als auch eine endoskopische Bandligatur empfohlen.

Kommt es zu einer Varizenblutung, stehen in der Akutphase Massnahmen zur Kreislaufstabilisierung wie Volumenersatz, Bluttransfusionen im Vordergrund, ebenso die Gabe vasoaktiver Medikamente wie Somatostatin oder Somatostatinanaloge wie Octreotid und Terlipressin, die eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet bewirken und so den Pfortaderdruck senken.

Nach der initialen Kreislaufstabilisierung sollten gemäss den Baveno-VI-Empfehlungen innerhalb von zwölf Stunden der obere Magen-Darm-Trakt endoskopiert und die Varizen mittels Bandligaturen obliteriert werden [8] (Abb. 1).

Die Sklerotherapie, als älteste Form der endoskopischen Varizenbehandlung, sollte nicht mehr angewandt werden, da es häufig im Bereich der Injektionsstellen zur Ulkusbildung kommt, die ihrerseits wiederum Blutungen nach sich ziehen kann. Zwar können auch nach Bandligaturen signifikante Blutungen auftreten, jedoch weist die aktuelle Datenlage daraufhin, dass hierbei insgesamt weniger Blutungen und Nebenwirkungen vorkommen als bei der Sklerotherapie [9].

Neben dem Ligieren der Varizen kann als passagere Massnahme zur Blutstillung eine Ballontamponade mittels einer Sengstaken-Blakemore- oder Linton-Sonde erfolgen. Diese ist jedoch mit einer hohen Komplikationsrate verbunden: So kann es zu Drucknekrosen und Perforationen des Ösophagus kommen. Auch tritt in mehr als 50% der Fälle eine erneute Blutung auf, wenn der Ballon entfernt wird. Der transiente Einsatz

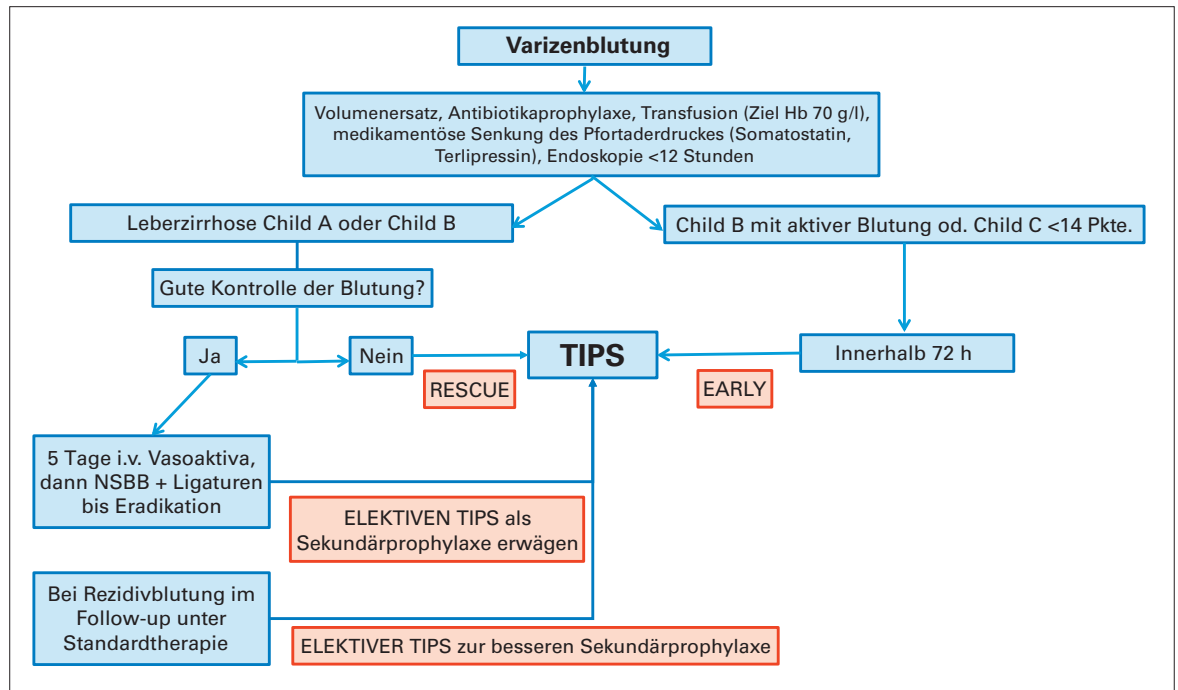


Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Varizenblutung (in Anlehnung an den Baveno-VI-Consensus-Workshop [8]).

Hb: Hämoglobin; TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt; Pkte.: Punkte; NSBB: nichtselektive β -Blocker.

neuerer selbstexpandierbarer, gecoverter Metallstents ist mit einer geringeren Rate von Komplikationen verbunden [8].

TIPS

Indikationen

Heutzutage ist die Implantation eines TIPS die Therapie der Wahl für rezidivierende oder therapieresistente akute Varizenblutungen [10]. Während die TIPS-Anlage zunächst nur als Notfalleingriff praktiziert wurde, wird der «early TIPS» heute innerhalb der ersten 72 Stunden nach aktiver Blutung zunehmend häufiger bei Hochrisikopatienten, die ein hohes Risiko eines Therapieversagens haben (Child-Pugh C <14 oder B mit aktiver Blutung während der Endoskopie trotz vasoaktiver Medikation), in Betracht gezogen. Diese Strategie führt zur Verminderung von Rezidivblutungen und Steigerung des Langzeitüberlebens verglichen mit den Strategien, die TIPS nur als Ultima-Ratio-Notfalltherapie beim Versagen medikamentöser und endoskopischer Therapien einsetzen [11].

Darüber hinaus wird gemäss den Baveno-VI-Guidelines die Anlage eines TIPS empfohlen, wenn der Einsatz eines nichtselektiven β -Blockers kontraindiziert ist oder eine Rezidivblutung trotz adäquater medikamentöser und endoskopischer Therapie auftritt. Studien zeigten, dass der TIPS als Sekundärprophylaxe die Rezidivblutungen signifikant senken konnte, dar-

aus aber kein Überlebensvorteil resultierte, sodass bei der Wahl der adäquaten Therapieform auch individuelle Gegebenheiten wie die Häufigkeit und Schwere der Blutungen oder das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie berücksichtigt werden müssen [12–14].

Weitere Indikationen zur TIPS-Anlage ist die Behandlung des refraktären Aszites portalhypertensiver Genese. Hier konnten Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien zeigen, dass die TIPS-Anlage der Parazentese überlegen war [15, 16]. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten ist hierbei jedoch entscheidend, da sich postinterventionell ein Leberversagen entwickeln kann, vermutlich durch die Reduktion der portalen Perfusion der Leber. Daher sollten Patienten mit schlechter Leberfunktion nicht als Kandidaten für eine TIPS-Anlage bei refraktärem Aszites in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Leberversagens nach TIPS sind ein Bilirubin >51,3 $\mu\text{mol/l}$ und niedrige Thrombozytenzahlen (>75 G/l) [5].

Auch wenn der TIPS aktuell noch nicht routinemässig für das Hepatorenale Syndrom (HRS) empfohlen wird, liegen zunehmend Daten vor, die seine Anwendung bei Patienten mit einem HRS und kompensierter Leberfunktion beschreiben [17].

Die Inzidenz von Blutungen aus gastralen Varizen ist niedriger als die aus Ösophagusvarizen. Die Blutungen sind in der Regel jedoch schwerer und mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet [18].

Bei akuten Blutungen aus gastral Varizen, bei denen mittels medikamentöser und endoskopischer Therapie keine Blutstillung erzielt werden konnte, stellte der TIPS ebenfalls eine gute Therapieoption dar. Die Erfolgsrate zum Erreichen einer Hämostase wurde in zwei Studien mit 90–96% beziffert [19, 20]. Auch in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Blutungen aus gastral Varizen kann der TIPS zum Einsatz kommen. In der randomisierten, kontrollierten Studie von Lo et al., in der die TIPS-Anlage mit dem endoskopischen Verschluss der Varizen mittels Injektion von Cyanoacrylat verglichen wurde, erfuhren nur 11% der TIPS-Patienten eine Rezidivblutung gegenüber 38% der endoskopisch therapierten Patienten [21].

Daten zur Effektivität von TIPS bei Blutungen infolge einer portalen hypertensiven Gastropathie (PHG) sind rar. Hier sollte der TIPS nur zur Anwendung kommen, wenn der Patient auf die Therapie mit nichtselektiven β -Blockern nicht anspricht [22].

Keine Indikation für einen TIPS ist das GAVE-Syndrom («gastric antral vascular ectasia», Wassermelonenmagen). Hier konnte der TIPS keine verlässliche Reduktion der Blutungen erzielen, was vermuten lässt, dass das GAVE-Syndrom nicht direkt in Beziehung mit einer portalen Hypertension steht [23].

Kontraindikationen und Komplikationen

Die häufigste Komplikation nach Anlage eines TIPS ist das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 5% und 35% angegeben. In den meisten Fällen kann diese mit

eiwearmer Diät und Lactulosegabe beherrscht werden [24].

Eine weitere, eher seltene Komplikation, die sich durch die Umleitung des Blutes in den systemischen Kreislauf ergibt, ist die Exazerbation der hyperdynamen Kreislaufsituation bei Zirrhosepatienten mit Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes, Rechtsherzdruckes, kardialen Index und pulmonalarteriellen Widerstandes. Dies kann bei Patienten mit einer bereits limitierten kardialen Reserve nach TIPS zu einer akuten Dekompensation führen. Daher sollte bei Patienten mit einer eingeschränkten Rechtsherzfunktion kein TIPS zur Anwendung kommen [25].

Der grösste Blutfluss zur Leber erfolgt über die Pfortader. Nur ca. 20% fliessen über die Arteria (A.) hepatica zur Leber. Bei einer Flussumleitung des Pfortaderblutes über den TIPS erhöht sich kompensatorisch der Fluss in der A. hepatica. Ist diese arterielle hepatische Pufferfunktion insuffizient, kann es in seltenen Fällen zu einem Leberversagen kommen [26].

Kontraindikationen und Komplikationen, die mit der Einlage eines TIPS einhergehen, sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Technik

In den meisten Zentren wird der Eingriff in tiefer Analgosedation mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Der Zugang erfolgt kathetertechnisch transjugulär mit Sondierung der Lebervenen. Über den transjugulären Zugang wird nach Platzierung eines Katheters in eine Lebervene eine Punktionsnadel einge-

Tabelle 2: Absolute und relative Kontraindikationen zur Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).

Absolute Kontraindikationen	– Rechtsherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz
	– Trikuspidalinsuffizienz
	– Pulmonalarterielle Hypertonie (mPAP >45 mm Hg)
	Dilatation der intrahepatischen Gallenwege / nicht behandelte biliäre Obstruktion
	Multiple Leberzysten
	Unkontrollierte systemische Infektion, Sepsis
	Terminale Leberinsuffizienz:
	– bei elektivem TIPS zur Sekundärprophylaxe der Blutung: Child-Pugh Score >11
	– bei «early» und «rescue» TIPS bei Blutungen: Child-Pugh-Score >13 oder MELD-Score («Model for End-Stage Liver Disease») >20 Punkte
	– bei therapierefraktärem Aszites
Ausgedehnte primäre oder sekundäre Lebertumoren	
Relative Kontraindikationen	Moderate pulmonalarterielle Hypertonie (mittlerer pulmonalarterieller Druck [mPAP] >35 mm Hg)
	Kavernöse Transformation der Pfortader*
	Schwere Koagulopathie und/oder Thrombozytopenie (<20 000/mm ³)**
	Spontane hepatische Enzephalopathie in der Anamnese (nicht während einer Blutungs- oder Infekzepisode)
	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus und Alter ≥70 (erhöhtes Risiko einer hepatischen Enzephalopathie)
Zentraler Lebertumor	

* In ausgewählten Fällen kann ein transhepatischer oder transsplenischer Zugang gewählt werden.

** Bei klarer Indikation und nicht septischem Zustand kann ein TIPS unter Ersatz von Blutprodukten versucht werden.

Tabelle 3: Intra-, peri- und postinterventionelle Komplikationen der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).

Intra- und periinterventionell	Hämatoperitoneum
	Hämatom der Leber
	Biliäre Peritonitis
	Hämobilie
	Arterioportale Fistel
	Leberinfarkt
	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie
Postinterventionell	Rechtsherzdekompensation
	Hepatische Enzephalopathie
	Signifikante Verschlechterung der Leberfunktion
	Hämolytische Anämie bei Intra-Stent-Hämolyse
	TIPS-Dysfunktion (Stenose)
	TIPS-Infektion
	TIPS-Thrombose: bei Thrombophilie oder Stentdeformation (Knickungsbildung, Stentcrush)

führt. Diese kann mittels Ultraschall sichtbar gemacht werden, ebenso die Pfortader und deren Aufzweigungen. Durch eine kombiniert angiographisch-sonographische Eingriffsführung kann die Lagebeziehung zwischen Nadel und rechtem Pfortaderast in der Regel sicher dargestellt werden. Die Punktion erfolgt unter ständiger Ultraschallkontrolle, um eine Fehlpunktion (Perforation der Leberkapsel / extrahepatische Punktion, Gallenblasenpunktion) zu vermeiden. Aufgrund der Lagebeziehung der Lebergefäße zueinander wird in der Mehrzahl der Fälle von der rechten Lebervene in den rechten Pfortaderast oder von der mittleren Lebervene in den linken Pfortaderast punktiert. Die er-

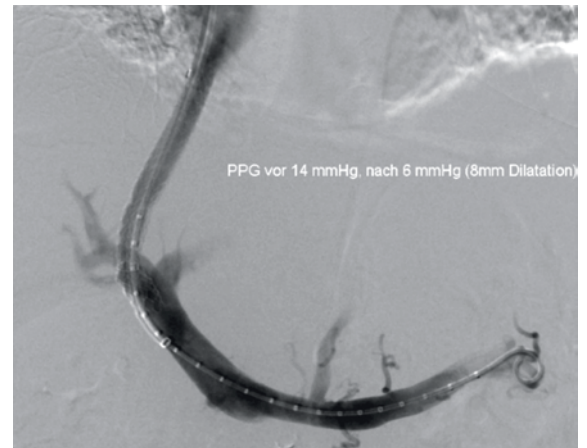


Abbildung 2: Angiographische Darstellung der neu geschaffenen Verbindung zwischen Lebervene und Pfortaderast in liegendem Messkatheter zur Bestimmung des portalen Druckgradienten. PPG: portosystemischer Druckgradient.

folgreiche Punktion zeigt sich anhand des kräftigen Blutrückflusses aus der Punktionsnadel und wird zusätzlich unter Durchleuchtung mittels Kontrastmittelinjektion verifiziert. Anschliessend wird ein Führungsdraht über die Nadel eingeführt und über die Pfortader in die Vena mesenterica superior oder Vena lienalis vorgeschoben. Nach Entfernen der Punktionsnadel wird über den Führungsdraht ein Katheter eingebracht, mit dem die Pfortadergefäße und gegebenenfalls vorhandene Umgehungskreisläufe durch Kontrastmittelinjektion dargestellt werden können und eine Druckmessung erfolgen kann. Die neu geschaffene Verbindung zwischen Lebervene und Pfortaderast

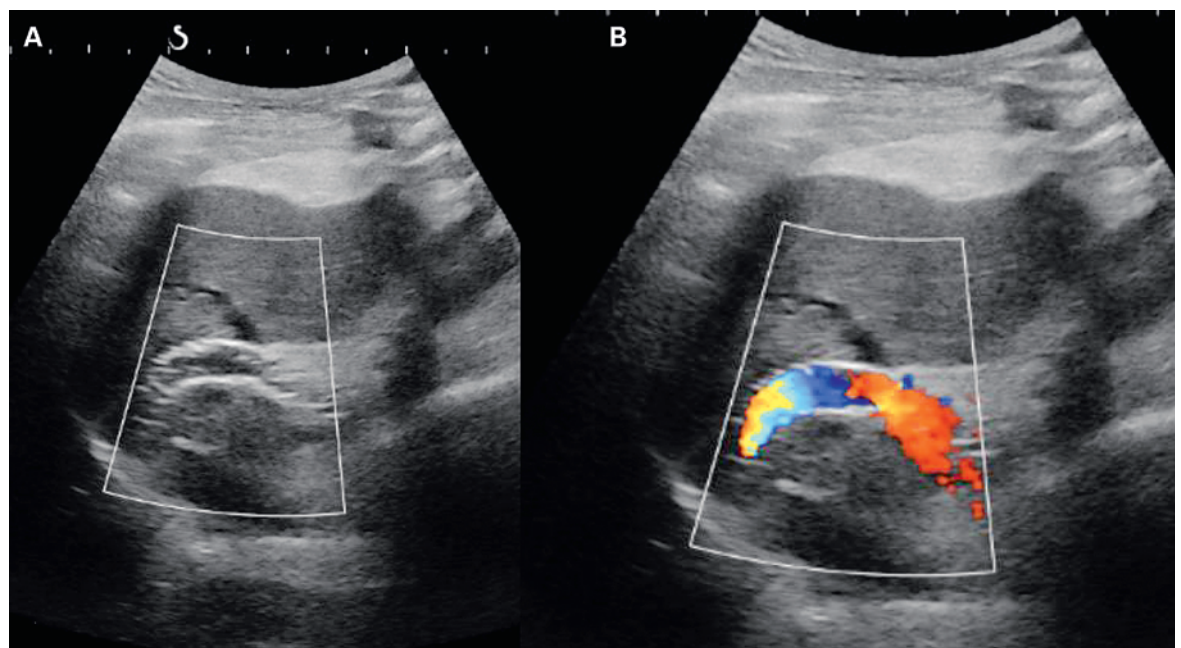


Abbildung 3: Sonographische Kontrolle des TIPS-Stents **A)** im B-Bild-Modus, **B)** in der farbkodierten Duplexsonographie. TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt.

Korrespondenz:
Dr. med. Ulrike Hügel
Universitätsklinik für
Angiologie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 10
CH-3008 Bern
ulrike.huegel[at]insel.ch

durch das Leberparenchym wird mit einem Ballonkatheter dilatiert. Anschliessend wird ein ePTFE-gelagerter Stent (Viatorr®; ePTFE = expandiertes Polytetrafluorethylen) eingebracht. Der Stent wird soweit dilatiert, bis die gewünschte Reduktion des portosystemischen Druckgradienten (<12 mm Hg) erreicht ist (Abb. 2). Zur Kontrolle der TIPS-Funktion müssen unter anderem regelmässig Ultraschallkontrollen (Abb. 3) durchgeführt werden, da überschüssende Inti-

maproliferation sowie eine erhöhte Thrombosierungsneigung zu einer Stenosierung des Stentes führen können [27, 28].

Zusammenfassung

Die Implantation eines TIPS stellt eine minimalinvasive, effiziente und sichere Methode zur Behandlung von Komplikationen der portalen Hypertension dar. Bei Varizenblutungen kann er sowohl in der akuten Blutungsphase zur Anwendung kommen, wenn medikamentöse oder endoskopische Therapieansätze versagen, aber auch in der Sekundärprophylaxe bei fortgeschrittene Leberzirrhose, wenn eine β -Blocker-Therapie und endoskopische Bandligaturen rezidivierende Varizenblutungen und rezidivierenden Aszites portalhypertensiver Genese nicht verhindern.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08494>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Chronische Lebererkrankungen führen zu einer portalen Hypertension, deren Komplikationen, wie Varizenblutungen, eine hohe Mortalität aufweisen.
- Die kathetertechnische Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist eine minimalinvasive, sichere und effektive Therapieform.
- Die Indikation für einen TIPS besteht bei einer akuten Varizenblutung, wenn medikamentöse und endoskopische Therapieformen versagen.
- Bei fortgeschrittener Leberzirrhose kann der TIPS zur Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen und Aszitesbildung zum Einsatz kommen.
- Die Entscheidung zur Anlage eines TIPS sollte stets interdisziplinär erfolgen.