

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktoren für Shunt-Dysfunktion und Mortalität nach Anlage
eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen
Shunts (TIPS) bei Patienten mit portaler Hypertension –
Erfahrungen aus 25 Jahren an der Charité

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Pick

aus Berlin

Datum der Promotion: 4. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Vorwort	6
Abstract auf Deutsch und Englisch	7
1. Einleitung	11
1.1 Bedeutung des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).....	11
1.2 Leberzirrhose.....	12
1.2.1 Ätiologie und Symptomatik	12
1.2.2 Portale Hypertension	12
1.2.2.1 Pathophysiologie	12
1.2.2.2 Klinische Manifestationen und Therapien der portalen Hypertension.....	13
1.2.3 TIPS: grundlegende Prinzipien und Ablauf	18
1.2.3.1 TIPS-Dysfunktion	21
1.2.3.2 Mortalität nach TIPS-Anlage	22
2. Herleitung der Aufgabenstellung	24
3. Material und Methoden	25
3.1 Studiendesign und Population	25
3.2 Prozedurale Parameter der TIPS-Anlage an der Charité.....	28
3.3 Statistische Methoden	31
3.3.1 Deskriptive Statistik	31
3.3.2 Time-to-Event-Analysen	31
3.3.2.1 TIPS-Dysfunktion	31
3.3.2.2 Mortalität nach TIPS-Anlage	32

4. Ergebnisse	33
4.1 Studienpopulation.....	33
4.2 Prozedurale Daten	34
4.3 TIPS-Dysfunktion	40
4.4 Mortalität nach TIPS-Anlage	46
5. Diskussion	55
5.1 Studienpopulation.....	55
5.2 Prozedurale Daten	55
5.3 TIPS-Dysfunktion	56
5.4 Mortalität nach TIPS-Anlage	60
5.5 Limitationen und Übertragbarkeit der Ergebnisse	62
5.6 Ausblick	63
6. Zusammenfassung	64
8. Literaturverzeichnis	67
Eidesstattliche Erklärung	74
Lebenslauf	75
Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Flowchart Inklusion der Studienpopulation</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse TIPS-Dysfunktion je nach MELD-Score</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse TIPS-Dysfunktion je nach Stent-Art</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse TIPS-Dysfunktion je nach TIPS-Indikation</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 5: Boxplots Alter der Patienten mit und ohne TIPS-Dysfunktion</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach TIPS-Indikation....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach MELD-Score</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach erneutem Auftreten von Aszites >30 Tage post-TIPS</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach Auftreten von TIPS-Dysfunktion.....</i>	<i>50</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht der erfassten Parameter.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 2: Deskriptive Statistik: Übersicht der Patientencharakteristika, prozeduralen Daten, Komplikationen sowie Outcome nach TIPS-Anlage</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 3: Patienten mit vs. ohne den Endpunkt TIPS-Dysfunktion im Vergleich</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 4: Patienten mit vs. ohne das Ereignis Tod im Vergleich</i>	<i>50</i>

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Acute on chronic liver failure
AKI	Acute kidney injury
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
BMS	Bare metal stent
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	Hepatorenales Syndrom
INR	International Normalised Ratio
IQA	Interquartilsabstand
IQR	Interquartile range
KI 95%	95%-Konfidenzintervall
MELD	Model For End-Stage Liver Disease
NSBB	Nicht-selektive Beta-Blocker
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSDG	Portosystemischer Druckgradient
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylen
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Vorwort

Die hier vorgelegte Arbeit beruht auf einer Datenauswahl (gemäß der in ‚Material und Methoden‘ definierten Ein- und Ausschlusskriterien), aus einem großen, im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Datensatz. Weitere Publikationen der Arbeitsgruppe werden den gleichen Datensatz nutzen, jedoch mit möglicherweise anderen Ein- und Ausschlusskriterien. Die erste Publikation *„25 years of experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): changes in patient selection and procedural aspects“* ist bisher unveröffentlicht, aber bereits eingereicht beim Journal *Insights into Imaging* am 26.10.2021¹.

Abstract auf Deutsch und Englisch

Ziel der Arbeit:

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist ein kathetergestütztes, minimalinvasives Verfahren zur Senkung der portalen Hypertension. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, TIPS-Dysfunktion und Mortalität nach TIPS-Anlage in einem für die TIPS-Intervention großen Patientenkollektiv zu analysieren. Prädiktive Faktoren für beide Ereignisse sollten identifiziert werden.

Material und Methodik:

Es erfolgte die retrospektive Datenanalyse aller an der Charité-Universitätsmedizin durchgeführten TIPS-Anlagen im Zeitraum von 1993 bis 2018. Aus Patientenakten wurden für jeden Patienten demographische, klinische, laborchemische und prozedurale Daten der TIPS-Anlage erfasst und statistisch ausgewertet. Die Analysen von TIPS-Dysfunktion und Mortalität erfolgten als Kaplan-Meier-Analysen mit den Endpunkten „TIPS-Dysfunktion“ bzw. „Tod“. Die Analyse für den Endpunkt „TIPS-Dysfunktion“ wurde unter Berücksichtigung der Mortalität durchgeführt. Die jeweiligen prädiktiven Faktoren wurden mittels Cox-Proportional-Hazards-Modellen analysiert.

Ergebnisse:

Nach Ein- und Ausschlusskriterien wurden 577 Patienten in die Auswertung inkludiert. Der mediane MELD-Score bei TIPS-Anlage war 13 (Interquartilsabstand, IQA 10-17). Die mit 57 % (327 Patienten) häufigste TIPS-Indikation war refraktärer/rezidivierender Aszites. Bei 345 (60%) Patienten wurden unbeschichtete Stents implantiert, in 138 Fällen (24%) beschichtete Gefäßendoprothesen. Die primäre und sekundäre technische Erfolgsrate lag bei 74% und 66%.

Bei 230 Patienten (40%) trat eine TIPS-Dysfunktion auf. Prädiktoren für TIPS-Dysfunktion waren die Verwendung unbeschichteter Stents (Hazard Ratio, HR 1,49; p=0,031), ein MELD-Score ≥ 18 (HR 1,69; p=0,010) sowie die TIPS-Indikation „Aszites und Sekundärprävention Varizenblutung“ (HR 2,02; p=0,028). Zudem hatte das Alter einen tendenziellen Einfluss auf das Risiko einer TIPS-Dysfunktion (HR 1,01; p=0,055).

108 (19%) Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Die kumulative Mortalität nach 1, 2 und 5 Jahren lag bei 13%, 18% und 23%. Prädiktoren eines erhöhten Mortalitätsrisikos waren ein MELD-Score ≥ 18 (HR 2,28; $p=0,005$), die TIPS-Indikation „akute Varizenblutung“ (HR 4,75; $p<0,001$), TIPS-Dysfunktion (HR 2,16; $p=0,001$) und das erneute Auftreten von Aszites >30 Tage post-TIPS (HR 1,68; $p=0,029$).

Schlussfolgerung:

TIPS-Dysfunktion stellt einen zentralen optimierbaren Risikofaktor für die Mortalität nach TIPS-Anlage dar. Patienten mit einem MELD-Score ≥ 18 , Patienten mit der TIPS-Indikation „Aszites und Sekundärprävention Varizenblutung“ sowie (grenzwertig signifikant) ältere Patienten waren Hochrisiko-Patienten für TIPS-Dysfunktion. Diese Patienten könnten vom routinemäßigen Einsatz beschichteter Stents sowie engmaschigen Nachsorgeterminen zur Früherkennung von Thrombosen/Stenosen und daraus resultierenden TIPS-Revisionen profitieren.

Patienten mit einem MELD-Score ≥ 18 hatten ein erhöhtes Risiko für TIPS-Dysfunktion und Mortalität. Die Indikation zur TIPS-Anlage sollte frühzeitiger, also bei Patienten mit noch moderater Leberfunktion, gestellt werden. TIPS-Anlagen bei akuter Varizenblutung sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Risiko-Scores könnten zukünftig helfen, die Patientenselektion für TIPS-Anlagen in dieser Akutsituation zu optimieren.

Aim:

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement is a catheter-based, minimally invasive procedure for portal decompression. This study aimed to investigate postinterventional TIPS dysfunction and mortality in a large, unselected patient population and to identify risk factors for predicting these events.

Materials and Methods:

Retrospective data analysis was carried out for all consecutive TIPS procedures performed at Charité-Universitätsmedizin Berlin between 1993 and 2018. For statistical analysis, demographic, clinical and laboratory data as well as procedural parameters of TIPS insertion were extracted from patient records. Kaplan-Meier analysis of TIPS dysfunction and mortality was performed using “TIPS dysfunction” and “death” as endpoints. Analysis of TIPS dysfunction was adjusted for mortality. Risk factors were analyzed using a Cox proportional hazards model.

Results:

Our retrospective study included 577 patients. The median MELD score was 13 (interquartile range, IQR 10-17). The most common indication for TIPS was recurrent/refractory ascites (327 of 577 patients or 57%). Bare metal stents were implanted in 345 (60%) and PTFE-covered stent grafts in 138 (24%) patients.

TIPS dysfunction occurred in 230 (40%) patients. Predictors of TIPS dysfunction were implantation of bare metal stents (hazard ratio, HR 1.49; $p=0.031$), MELD scores ≥ 18 (HR 1.69; $p=0.010$) and TIPS performed for the combination of ascites and secondary prevention of variceal hemorrhage (HR 2.02; $p=0.028$). Age had a marginal effect on TIPS dysfunction (HR 1.01; $p=0.055$).

108 (19%) patients died during follow-up. The cumulative mortality rate at 1, 2 and 5 years was 13%, 18% and 23%, respectively. A higher mortality risk was associated with MELD scores ≥ 18 (HR 2.28; $p=0.005$), TIPS placement for acute variceal bleeding (HR 4.75; $p<0.001$), TIPS dysfunction (HR 2.16; $p=0.001$), and recurrence of ascites >30 days post-TIPS (HR 1.68; $p=0.029$).

Conclusions:

TIPS dysfunction is a central modifiable risk factor for post-TIPS mortality. Patients with MELD scores ≥ 18 , patients with TIPS placement for the combination of ascites and secondary prevention of variceal hemorrhage as well as older patients (marginally significantly) had a higher risk for TIPS dysfunction. They may benefit from routine use of covered stent grafts and close follow-up monitoring to ensure prompt TIPS revision.

Patients with MELD scores ≥ 18 were at higher risks of both TIPS dysfunction and death. TIPS placement should be considered earlier, when liver function is still moderate. TIPS placement for acute variceal hemorrhage is associated with high post-TIPS mortality. Risk scores could help optimize patient selection for emergency TIPS placement in the future.

1. Einleitung

1.1 Bedeutung des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS)

Jedes Jahr wird in Deutschland bei über 200.000 Patienten¹ eine Leberzirrhose diagnostiziert². Damit einhergehend sind beträchtliche Einschränkungen der Lebensqualität und Lebenserwartung für die Betroffenen, sowie erhebliche Kosten für das Gesundheitswesen. Über 23.500 Patienten mit Leberzirrhose versterben in Deutschland pro Jahr an den Folgen und Komplikationen dieser Erkrankung³. Während grundsätzlich eine Lebertransplantation eine kurative Therapieoption darstellt, erhält angesichts des Mangels an Spenderorganen nur ein Teil der Leberzirrhotiker jemals ein Spenderorgan, selbst wenn sie prinzipiell für eine Transplantation in Frage kämen⁴. Vor diesem Hintergrund kommt alternativen bzw. Wartezeit überbrückenden (*bridge to transplant*), symptomatischen Therapien der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen eine entscheidende Rolle zu. Dies gilt insbesondere für die portale Hypertension und ihre Folgen, die von zentraler Bedeutung für die Morbidität, Mortalität und Hospitalisierungsrate der Patienten mit Leberzirrhose sind⁵.

Eine wichtige therapeutische Rolle kommt dem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) zu. Beim TIPS handelt es sich um ein technisch anspruchsvolles, kathetergestütztes Verfahren der interventionellen Radiologie zur Behandlung einer portalen Hypertension. Der TIPS schafft eine transparenchymale Kurzschlussverbindung zwischen Pfortadersystem und venösem Abflussgebiet der Leber (portosystemischer Shunt). Dies reduziert den Druck im Pfortadergebiet und damit das Risiko von Komplikationen der portalen Hypertension⁶. Zu den häufigsten Indikationen für eine TIPS-Anlage gehören therapierefraktärer und rezidivierender Aszites, Sekundärprävention bei Zustand nach Varizenblutung, aktive, endoskopisch nicht kontrollierbare Varizenblutungen sowie das hepatorenale Syndrom⁷.

Der TIPS zeichnet sich im Vergleich zu chirurgischen Verfahren durch eine geringere Invasivität bei zugleich effektiver Senkung des portosystemischen Druckgradienten (PSDG) aus⁸. Dies macht den TIPS zur einer wirksamen Therapieoption auch für Risiko-Patienten. Jedoch bleibt ein Vorkommen an TIPS-Dysfunktionen (im Sinne eines durch Stenose oder Thrombose verminderten Shuntflusses), bei bis zu 80% der Patienten, ein limitierender Faktor für ein optimales Langzeit-Outcome^{8,9}.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Diese bezieht sich, sofern nicht explizit anders angegeben, immer zugleich auf alle Geschlechter.

Die Kenntnis von prädiktiven Faktoren für Shunt-Dysfunktion und Mortalität nach TIPS-Anlage kann zu einer verbesserten Selektion der Patienten beitragen, die von einem TIPS profitieren. Insgesamt kann dies die Sicherheit der Intervention, die patientenindividuelle Prognose sowie den effektiven Einsatz von Ressourcen im Gesundheitswesen verbessern. Ziel dieser Arbeit ist es, Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko für eine Shunt-Dysfunktion sowie ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko nach TIPS-Anlage zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine umfangreiche retrospektive Datenanalyse aller, im Zeitrahmen von 1993 bis 2018, an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführten TIPS-Anlagen vorgenommen. Die Arbeit fasst dadurch die Erkenntnisse aus 25 Jahren TIPS-Anlagen an der Charité zusammen.

1.2 Leberzirrhose

1.2.1 Ätiologie und Symptomatik

Bei der Leberzirrhose handelt es sich um das gemeinsame Endstadium multipler, überwiegend chronischer Lebererkrankungen². Sie beinhaltet einen irreversiblen, fibrosierenden Parenchymbau². Häufigste Ursache einer Leberzirrhose in Deutschland ist der chronische Alkoholabusus, gefolgt von chronischer Fettleberhepatitis, chronischen viralen Hepatitiden (Hepatitis B und C), anderen exogen-toxischen Ursachen, Stoffwechselerkrankungen und Autoimmunprozessen².

Die Zirrhose bewirkt neben der portalen Hypertonie, auf die im Folgenden weiter eingegangen wird, einen zunehmenden Funktionsverlust der Leber. Die eingeschränkte hepatische Syntheseleistung führt zu einer Vielzahl an Komplikationen, unter anderem zu Störungen der Blutgerinnung, der Blutzuckerregulation und des Eiweißhaushalts². Bei fehlender hepatischer Metabolisierungs- und Entgiftungsfunktion kann es zur systemischen Akkumulation von Medikamenten, Hormonen und Stoffwechselprodukten kommen². Der verminderte Abbau von Harnstoff kann zur Hyperammoniakämie mit dem klinischen Bild der Hepatischen Enzephalopathie (HE) führen, die mit Vigilanzstörungen bis hin zum Koma einhergehen kann^{10,11}.

1.2.2 Portale Hypertension

1.2.2.1 Pathophysiologie

Die portale Hypertension ist in Deutschland in den meisten Fällen intrahepatisch durch eine Leberzirrhose bedingt². Diese häufige und schwere Komplikation entsteht durch den bei Leberzirrhose gesteigerten, intrahepatischen, vaskulären Widerstand gegenüber dem portalen

Blutfluss⁷. Zudem trägt ein, durch Vasodilatation vermittelter, erhöhter portalvenöser Einstrom zur portalen Hypertension bei^{12,13}.

Weitere, in Deutschland selten bis kaum vorkommende, intrahepatische Ursachen einer portalen Hypertension sind die parasitäre Schistosomiasis sowie das sinusoidale Okklusionssyndrom, bei dem es, z.B. durch toxische Einflüsse im Rahmen von Radio- oder Chemotherapie, zu nicht-thrombotischen Verschlüssen der kleinen Lebergefäße kommt^{2,5}. Zudem können auch prähepatische (z.B. partielle Pfortader- oder Milzvenenthrombose) oder posthepatische (z.B. Budd-Chiari-Syndrom, Rechtsherzinsuffizienz, Perikarditis constrictiva) Ursachen eine portale Hypertension bedingen^{2,5}.

1.2.2.2 Klinische Manifestationen und Therapien der portalen Hypertension

Aszites

Aszites steht für die intraperitoneale Ansammlung freier Flüssigkeit, die als Exsudat und Transsudat aus dem Gefäßsystem nach extravasal austritt^{14,15}. Sie stellt die häufigste Ursache einer Dekompensation bei Leberzirrhose dar und betrifft jedes Jahr 5 bis 10% der bislang kompensierten Leberzirrhosen⁷. Die Pathogenese von Aszites ist komplex und bis heute Forschungsgegenstand¹⁵. Treibender Faktor für die Ausbildung von Aszites sind, neben dem hohen Druck im Pfortadersystem, auch inflammatorische Prozesse^{14,15}. Des Weiteren kommt es durch eine renale Natriumretention, die durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und einen erhöhten Sympathikotonus bedingt ist, zu einer nachfolgenden Volumenüberladung⁷. Arterielle Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt paradoxerweise zu einem relativen intravasalen Volumenmangel, was die gesteigerte renale Natriumretention im Sinne eines *Circulus vitiosus* aufrechterhält¹⁶.

Da ein klinisch feststellbarer Aszites mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose einhergeht, ist bei dieser Form der Dekompensation eine Listung zur Lebertransplantation zu erwägen, idealerweise bevor renale Funktionsstörungen auftreten⁷. Konservative, symptomatische Therapieansätze beinhalten u.a. eine Ernährung mit moderatem Salzkonsum, ohne Zusalzen der Speisen (empfohlene Aufnahme von 4,6 bis maximal 6,9g NaCl pro Tag)⁷. Je nach Natriumhaushalt (bei Hyponatriämie <125mmol/l) ist eine Trinkmengenschränkung auf maximal 1,5 Liter pro Tag empfehlenswert¹⁷. Zudem kommen, unter Überwachung des Elektrolythaushaltes, Diuretika in Form von Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton) zum Einsatz^{7,17}. Diese können, bei Bedarf, mit Schleifendiuretika wie Furosemid kombiniert werden^{7,17}. Bei größeren Aszitesmengen sind großvolumige Parazentesen indiziert, die

insbesondere ab einer Punktionsmenge von >5 Litern durch eine Substitution von Humanalbumin begleitet werden sollten, um hämodynamisch wirksamen Volumenverschiebungen in den Extravasalraum entgegenzuwirken¹⁷. Die Erfolgsquote der konservativen Therapie mit Diuretika und Salzrestriktion liegt bei bis zu 90 % der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites¹⁷.

Rezidivierender Aszites liegt vor, wenn trotz adäquater diuretischer Therapie und Salzrestriktion mehr als drei Episoden von Aszites innerhalb eines Jahres auftreten¹⁷. Ein therapierefraktärer Aszites liegt definitionsgemäß vor, wenn dieser medikamentös nicht beherrschbar oder innerhalb kürzester Zeit wiederkehrend ist^{7,17}. Diagnostische Kriterien sind die mindestens einwöchige intensive Diuretika-Therapie unter Salzrestriktion (s.o.), ohne adäquates Ansprechen (<0,8 kg Gewichtsverlust innerhalb von vier Tagen, renale Natriumexkretion < Natriumaufnahme) und erneute Aszites-Zunahme innerhalb von vier Wochen nach initialer Regredienz⁷. Eine Fortführung der diuretischen Therapie soll bei Feststellung eines refraktären Aszites nur in Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden (z.B. bei hoher Natriumexkretion unter diuretischer Therapie >30mmol / Tag)¹⁸.

Rolle des TIPS

Eine TIPS-Anlage ist wiederholten großlumigen Parazentesen vorzuziehen⁷. Ein TIPS reduziert innerhalb von vier bis sechs Wochen die Hypervolämie und verbessert die Nierenfunktion und Natriumexkretion^{19,20}. Zudem kann eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden²¹. Für rezidivierenden und refraktären Aszites zeigen mehrere randomisierte Studien und darauffolgende Metaanalysen eine überlegene Asziteskontrolle gegenüber der konservativen Therapie mit Parazentesen^{22,23,24,25,26,27}. Dies geschieht jedoch auf Kosten einer höheren Inzidenzrate an HE^{25,26,27}. Die Datenlage bezüglich einer zusätzlichen Mortalitätssenkung bleibt in diesen Studien widersprüchlich¹⁷. Die TIPS-Anlage wird daher aktuell gemäß Leitlinie bei refraktärem Aszites mit der Rationale einer besseren Aszites-Kontrolle, jedoch ohne sichergestellten Effekt auf das Überleben empfohlen¹⁷. Für rezidivierenden Aszites basiert die TIPS-Empfehlung auf einem Vorteil sowohl in Bezug auf die Aszites-Therapie, als auch auf das Überleben⁷.

Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) repräsentiert eine (potentiell reversible) Nierenfunktionsstörung, die als Folge einer dekompensierten Leberzirrhose mit Aszites entsteht^{7,17,28}. Ursächlich sind komplexe inflammatorische Prozesse und hämodynamische Veränderungen, die insgesamt eine renale Minderperfusion bedingen^{6,16}. Diagnostische Kriterien

für das HRS sind das Vorliegen einer Leberzirrhose (oder alkoholischer Fettleber) mit Aszites, ein Serum-Kreatinin Wert $>1,5$ mg/dl, der Ausschluss anderer Ursachen der renalen Dysfunktion sowie ein unauffälliges Urinsediment¹⁷. Historisch sind zwei Formen zu unterscheiden: Das HRS Typ I ist definiert als „schnelles HRS“ mit einem raschen Anstieg des Serum-Kreatinins auf $>2,5$ mg/dl innerhalb von zwei Wochen¹⁷. Das HRS Typ II hingegen zeigt einen langsamer fortschreitenden Verlauf mit Serum-Kreatinin-Werten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl¹⁷. Das HRS Typ II geht oft mit refraktärem Aszites einher¹⁷. Neuere Publikationen gehen dazu über, das HRS zusätzlich zu einer Funktionsstörung, auch inklusive möglicher, struktureller Nierenschädigungen zu betrachten²⁹. Dementsprechend gibt es Bestrebungen, die historische Definition der HRS-Typen der Definition des akuten Nierenversagen anzugleichen: Anstelle des HRS Typ I würde die Bezeichnung HRS mit akutem Nierenversagen (*acute kidney injury, AKI*) treten³⁰. Anstelle des HRS Typ II würden alle renalen Störungen im Rahmen eines HRS, die nicht als *acute kidney injury* klassifizieren, als *non-AKI-HRS* subsummiert werden³⁰.

Die medikamentöse Therapie des HRS Typ I bzw. des *AKI-HRS* besteht in der Gabe vasoaktiver Medikamente (z.B. Terlipressin), um eine arterielle Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zu erwirken^{6,16}. Zudem besteht die Indikation zur Gabe von Humanalbumin, da die Kombinationstherapie die Wirksamkeit der vasoaktiven Medikamente nachweislich steigert³¹. Bei Nicht-Ansprechen auf die medikamentöse Therapie werden Nierenersatzverfahren (temporär) empfohlen⁷. Für die Therapie des HRS Typ II bzw. *non-AKI-HRS* ist bekannt, dass das HRS nach Absetzen der Medikamente häufig rezidiert⁷. Zudem ist die Datenlage bezüglich der positiven Langzeiteffekte einer medikamentösen Therapie, insbesondere nach einer möglichen Lebertransplantation, nicht klar^{32,33}. Eine HRS-spezifische pharmakologische Therapie wird somit nicht empfohlen. Die Therapie erfolgt in diesem Fall analog zur Therapie des refraktären Aszites¹⁷.

Für Patienten mit HRS ist eine Lebertransplantation die beste therapeutische Option^{6,16}. Für Patienten mit HRS Typ II bzw. *non-AKI-HRS* wird TIPS empfohlen⁷.

Varizenblutungen

Varizen stellen Aussackungen venöser Gefäße dar, die bei portaler Hypertension auf dem Boden des vermehrten Blutflusses in portokavalen Umgehungskreisläufen entstehen². Das Blut in den Umgehungskreisläufen fließt entlang des Weges des geringsten Widerstandes zwischen Pfortader und den Hohlvenen². Dieser kann über die Ösophagusvenen, die paraumbilikal Venen, sowie über die Rektum- und Colonvenen verlaufen². Das Vorhandensein von Varizen geht insgesamt mit einem Blutungsrisiko von 5 bis 15% pro Jahr einher⁷. Zur Blutung kommt es, wenn der hohe

Blutdruck in den Varizen eine Wandruptur verursacht⁷. Das Blutungsrisiko steigt dabei mit dem Ausprägungsgrad der Varizen⁷. Dieser nimmt mit der Schwere der Lebererkrankung und dem Grad des PSDG zu⁷. Ab einem PSDG >10mmHg wird von klinisch relevanter, portaler Hypertension ausgegangen, wobei Werte >12mmHg ein hohes Risiko für Ösophagusvarizenblutungen widerspiegeln^{8,34}. Somit haben Patienten mit schwerer Leberzirrhose (v.a. Child C) nicht nur ein erhöhtes Varizenvorkommen und Blutungsrisiko, sondern auch ein höheres Risiko einer schweren Blutung, da die Lebersyntheseleistung stärker eingeschränkt und damit auch die Blutgerinnung zunehmend kompromittiert ist⁷.

Ösophagusvarizenblutungen haben eine hohe Mortalität (15-25% je Blutungsepisode) und eine hohe Rezidivrate von 60 bis 70% innerhalb von 2 Jahren, wenn keine Sekundärprophylaxe erfolgt⁷. Eine diagnostische Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) zum Varizen-Screening wird bei der Erstdiagnose jeder (dekompensierten) Leberzirrhose sowie im Verlauf einmal jährlich empfohlen⁷. Ziel ist die Detektion von Varizen und eine fortlaufende Einschätzung des Blutungsrisikos. Präsentieren sich in der ÖGD Varizen mit Zeichen eines erhöhten Blutungsrisikos, besteht die Indikation zur primärprophylaktischen Behandlung^{35,36}. Endoskopisch sichtbare Zeichen eines Blutungsrisikos können rötliche Flecken, sogenannte *cherry spots* oder *red wale signs* sein, die Ausdruck eines Erosionsvorganges sind³⁷. Eine Primärprophylaxe ist bei fortgeschrittener Lebererkrankung (Child C) bereits bei geringgradig ausgeprägten Ösophagusvarizen indiziert^{27,2}.

Als Primärprophylaxe steht eine medikamentöse Option mit nicht-selektiven Beta-Blockern (NSBB) wie Propanolol zur Verfügung, die den Pfortaderdruck senkt³⁵. Alternativ ist eine endoskopische Therapie mittels Gummibandligatur (*Banding*) oder Verödung möglich³⁵. Diese senkt den Pfortaderdruck nicht, sondern entfernt rupturgefährdete Varizenabschnitte. Beim *Banding* werden mit dem Endoskop die Varizen angesaugt und mit einem Gummiband ligiert³⁸. Die ligierten Varizenabschnitte sind somit verschlossen, nekrotisieren und fallen im Verlauf ab. Als Primärprävention von Varizenblutungen sind die Therapie mit NSBB und das *Banding* grundsätzlich gleichwertig^{36,39}. Die Art der Primärtherapie wird individuell festgelegt, in Abhängigkeit der jeweiligen Nebenwirkungs- und Komplikationsprofile, Patientenpräferenzen, Kontraindikationen und Komorbiditäten⁷. In der Sekundärprävention nach stattgehabter Varizenblutung wird die Kombinationstherapie aus *Banding* und NSBB empfohlen⁷. Sie ist der jeweiligen Monotherapie in der Reduktion erneuter Blutungsereignisse überlegen⁷.

Akute Varizenblutungen sind akut lebensbedrohliche Krankheitsbilder, die eine schnelle (zunächst medikamentöse und endoskopische) Therapie erfordern^{7,35}. Primäres Ziel ist die hämodynamische

Stabilisierung des Patienten und die Blutstillung³³. Neben einer adäquaten Kreislaufstabilisation erfolgt schon bei Verdacht auf Varizenblutung die intravenöse Gabe von vasoaktiven Substanzen, wie Terlipressin, um den Pfortaderdruck rasch zu senken⁶. Der zugrunde liegende Mechanismus ist eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, die gegebenenfalls bereits eine Blutstillung auslöst⁶. Eine antibiotische Abschirmung mittels z.B. Ceftriaxon wird prophylaktisch empfohlen und hat einen mortalitätssenkenden Effekt³⁴.

Nach der Stabilisierung des Patienten wird die zeitnahe diagnostische und therapeutische ÖGD (innerhalb von 12 Stunden) empfohlen³⁵. Ist ein *Banding* akut blutender Varizen nicht möglich oder erfolgreich, kann endoskopisch eine Sklerosierung des blutenden Gefäßes oder eine Histoacrylinjektion erfolgen⁶. Unkontrollierbare Blutungen können für maximal 24 Stunden mittels Tamponade zur Überbrückung bis zu einer definitiven Therapie gestillt werden⁷.

Rolle des TIPS

TIPS gilt als *Rescue*-Therapie der Wahl bei endoskopisch nicht kontrollierbarer akuter Varizenblutung (zwei frustrane endoskopische Therapieversuche innerhalb von 24 Stunden) und bei hämodynamisch relevanter Rezidiv-Blutung innerhalb von fünf Tagen³⁵. Dies betrifft 10-15% der akuten Varizenblutungen³⁴.

Ein früh-elektiver TIPS innerhalb von 24 bis 72 Stunden zur Sekundärprophylaxe nach Varizenblutung wird (mit PTFE-Stent) bei Hochrisiko-Patienten (Child C, <14 Punkte) empfohlen, wobei die genaue Definition von Hochrisiko-Patienten Gegenstand wissenschaftlicher Debatte bleibt^{8,35}.

Grundsätzlich wird ein TIPS in der Sekundärprophylaxe von Varizenblutung als gleichwertige Alternative zur endoskopischen Therapie empfohlen³⁵. Während frühere randomisierte Studien und Metaanalysen von einer vergleichbaren Blutungskontrolle und Überlebensrate (bei höherer Inzidenz von HE) wie bei endoskopischer Therapie ausgegangen sind⁴⁰⁻⁴⁴, deuten neuere Daten sogar auf eine deutlich bessere Blutungskontrolle bei TIPS-Patienten hin^{35,45,46}.

Weitere klinische Manifestationen

Neben Aszites, hepatorenalem Syndrom und gastroösophagealen Varizen gibt es weitere, seltener Komplikationen der portalen Hypertension, darunter der hepatische Hydrothorax und das hepatopulmonale Syndrom². Zudem gibt es weitere vaskuläre Komplikationen, z.B. die

hypertensive Gastropathie². Aufgrund des nachrangigen Vorkommens im Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit wird auf diese Komplikationen nicht im Detail eingegangen.

Invasive Therapie der portalen Hypertension

Die einzige kurative Therapie der zuvor genannten Komplikationen der portalen Hypertension ist die Lebertransplantation². Aufgrund des relativen Organmangels in Deutschland zum einen und der oft mangelnden Transplantationseignung (vorliegende Kontraindikationen, z.B. maligne Erkrankungen, aktiver Alkoholabusus) vieler Patienten zum anderen, stellt dies nur für einen Teil der Patienten mit portaler Hypertension ein realistisches Prozedere dar⁴.

Es stehen grundsätzlich auch chirurgische Verfahren zur portalen Dekompression zur Verfügung, mit denen ein Teil des Blutes aus der Pfortader, unter ausreichender Perfusion der Leber, umgeleitet wird². Zu diesen Verfahren gehören der portocavale Shunt, der mesenterico-cavale Shunt sowie der distale splenorenale Shunt (*Warren-Shunt*)⁴⁷. Neben der höheren Invasivität dieser Maßnahmen besteht ein Nachteil der chirurgischen Shunts darin, dass sie bei einer eventuellen Lebertransplantation nicht mit der Leber entfernt, sondern aufwändig chirurgisch revidiert werden müssen⁴⁸. Chirurgische Shunts sollen daher nur noch nachrangig zur TIPS-Anlage als *Ultima Ratio* bei Zustand nach Varizenblutung und Versagen endoskopischer Therapien erwogen werden³⁵.

1.2.3 TIPS: grundlegende Prinzipien und Ablauf

Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS^{17,35} wird eine TIPS-Anlage zusammenfassend empfohlen

- bei refraktärem und rezidivierendem Aszites (konservative Therapie ausgeschöpft)
- bei hepatorenalem Syndrom (konservative Therapie ausgeschöpft)
- als Sekundärprophylaxe bei Zustand nach Varizenblutung (als mindestens gleichwertige Alternative zur endoskopisch-medikamentösen Therapie)
- als Notfall- und frühelektive Therapie bei akut blutender, endoskopisch nicht kontrollierbarer Varizenblutung.

Daneben gibt es eine Reihe weiterer, seltenerer Indikationen im Rahmen der portalen Hypertension⁷.

Der TIPS kann als definitive Therapie oder als *bridge to transplant* fungieren¹⁴. Während kein Effekt auf das post-Transplantations-Überleben durch eine vorhergehende TIPS-Anlage

beschrieben ist, verbessert die TIPS-Anlage die Lebensqualität transplantationsgelisteter Patienten, sowie das Wartezeit-Überleben (bis zur Transplantation) und somit das Gesamtüberleben⁴⁹.

Indikationsstellung und Kontraindikationen

Bei der TIPS-Anlage handelt es sich um eine komplexe Intervention, die mit einer signifikanten Strahlenexposition und Komplikationen einhergehen kann⁵⁰⁻⁵². Die Indikation zur TIPS-Anlage wird daher nach gründlicher Abwägung interdisziplinär in Absprache zwischen Gastroenterologen und Radiologen sowie ggfs. weiteren mitbehandelnden Fachrichtungen, wie der Chirurgie, gestellt⁵³.

Grundsätzliche Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage sind gemäß Leitlinie (bei anatomischer Durchführbarkeit) eine bereits bestehende Rechtsherzinsuffizienz, eine Herzinsuffizienz (definierter Schwellenwert ist eine Ejektionsfraktion $<40\%$), sowie eine schwere pulmonale Hypertonie (kein definierter Schwellenwert des pulmonalarteriellen Drucks)¹⁷. Diese Kontraindikationen beruhen darauf, dass es durch das Shuntvolumen des TIPS zu einer (vorübergehenden) Volumenmehrbelastung des Herzens kommt und dies bei kardiopulmonaler Vorbelastung zur Dekompensation führen kann¹⁷. Da der TIPS einen Teil des Herzzeitvolumens an der Leber vorbeischiebt, entgeht dieser Anteil des Blutes der hepatischen Entgiftungsfunktion, was per se zu einem erhöhten HE-Risiko führt. Daher gilt das Vorliegen einer manifesten akuten oder chronischen HE ebenfalls als absolute Kontraindikation⁵⁴. Der TIPS führt aufgrund des Shuntflusses zudem zu einer relativ verminderten Durchblutung der Leber, was die Leberfunktion (vorübergehend) weiter verschlechtert⁵⁵. Dies trägt zur Erklärung bei, warum ein Gesamt-Serumbilirubin von >5 mg/dl und ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) Kontraindikationen darstellen¹⁷. Bezüglich des HCC geht es auch darum, Punktionen sowie einen Verlauf des Stent-Trakts im malignen Gewebe zu vermeiden, um eine Streuung des Karzinoms zu verhindern¹⁷. Grundsätzlich sind, unter Abwägung der peri- und postinterventionellen Prognose, ein fortgeschrittenes metastasiertes Tumorleiden, sowie Multimorbidität mit begrenzter Lebenserwartung ebenfalls Kontraindikationen^{17,54}. Ausnahmen sind im Rahmen individueller (auch palliativer) Therapieansätze möglich¹⁷.

Relative Kontraindikationen sind Bilirubin-Werte >3 mg/dl bzw. eine sehr fortgeschrittene Leberinsuffizienz (Child C, ≥ 14 Punkte)^{17,35}. Die Handhabung der relativen Kontraindikationen variiert je nach Zentrum. Grundsätzlich erfolgt in Fällen fortgeschrittener Leberzirrhose eine

individuelle Indikationsstellung unter Berücksichtigung akuter bzw. dauerhafter Leberfunktionsstörungen und weiterer prognostischer Faktoren⁵⁵.

Prinzipieller Ablauf einer TIPS-Anlage

Im Folgenden wird schematisch der grundsätzliche Ablauf einer TIPS-Anlage dargestellt. Auf die Technik und Durchführung wird dezidiert im Teil „Material und Methoden“ eingegangen.

Zur Planung der TIPS-Anlage erfolgt bei elektiven Eingriffen eine Schnittbildgebung des Abdomens^{54,56}. Diese ermöglicht die Beurteilung der anatomischen Durchführbarkeit einer TIPS-Anlage, insbesondere einer ausreichenden Parenchymdeckung der Pfortaderäste⁵². Die Darstellung der (durch zirrhotische Umbauvorgänge häufig atypisch konfigurierten) Gefäßanatomie dient zudem als Planungsgrundlage für den späteren TIPS-Trakt^{55,57}. Im Falle größerer Aszitesmengen ist eine Parazentese vor der TIPS-Anlage indiziert⁵⁸. Dies reduziert die Gefahr einer unerwünschten Mobilität der Leber während der Intervention, erwirkt einen für die Intervention günstigen Winkel zwischen Vena cava inferior und Lebervenen und senkt das Blutungsrisiko⁵⁸. Eine prä- bzw. periinterventionelle antibiotische Abschirmung, z.B. mit Cefotaxim oder Vancomycin, ist möglich⁵⁸.

Eine TIPS-Anlage kann sowohl in Analgosedierung als auch in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden⁵⁶. Über die Vena jugularis erfolgt kathetergestützt die Sondierung einer Lebervene⁵⁴. Die rechte Lebervene eignet sich in der Regel topographisch am besten für die Pfortaderpunktion⁵⁸. Bildgebungsgestützt erfolgt die transparenchymale Punktion eines Pfortaderastes und das Einbringen eines (oder mehrerer) Stents in den Shuntrakt⁵⁴. Häufig sind mehrere Punktionsversuche nötig⁵³. Als Stents standen ursprünglich ausschließlich unbeschichtete *Bare metal stents* (BMS) zur Verfügung⁵⁹. Mittlerweile stellen kostenintensivere Polytetrafluorethylenbeschichtete Stent-Grafts (PTFE-Stents), die einer Neointimahyperproliferation der Gefäße und damit einer TIPS-Dysfunktion entgegenwirken sollen, eine Alternative dar⁵⁶. Ob beschichtete Stents routinemäßig oder nur bei bestimmten Indikationen verwendet werden, variiert zwischen den Zentren^{59,60}.

Nach TIPS-Anlage erfolgen Nachsorgetermine in regelmäßigen Zeitintervallen, um klinische Hinweise für eine TIPS-Dysfunktion oder -komplikation zu prüfen, sowie den TIPS sonografisch und ggfs. angiografisch darzustellen⁵⁴.

Ergeben die Nachsorge-Untersuchungen einen Hinweis auf eine TIPS-Dysfunktion wird die Indikation zur TIPS-Revision geprüft⁵⁶. Diese beinhaltet - je nach Ursache der Dysfunktion - eine

erneute Dilatation des TIPS (perkutane transluminale Angioplastie, PTA), eine TIPS-Verlängerung und/oder eine Stabilisierung des TIPS durch Einbringen weiterer Stents⁶⁰. In seltenen Fällen ist das Einbringen eines Reduktions- bzw. Okklusionsstents nötig, um das Lumen und damit den Fluss über den TIPS-Trakt zu reduzieren oder gänzlich zu unterbinden⁶¹. Dies kann notwendig sein bei TIPS-getriggelter Rechtsherzbelastung, hepatischer Minderperfusion, rezidivierendem oder aggraviertem Auftreten von HE post-TIPS⁶¹.

Komplikationen

Zu den wichtigsten, periinterventionellen Komplikationen gehören vor allem die punktionsbedingten Verletzungen von intrahepatischen arteriellen Gefäßen, Gallengängen, der Leberkapsel sowie extrahepatischen Organen (wie Gallenblase, Niere oder Darm) und Pleura^{54,55}. Blutungen können intrahepatisch, in die freie Bauchhöhle (Hämatoperitoneum) sowie ins Gallengangsystem (Hämobilie) auftreten^{54,55}. Weitere nicht TIPS-spezifische prozedurale Komplikationen sind zudem Nervenverletzungen, Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen, allergische Reaktionen und Infektionen⁵³.

Durch die relative Volumenmehrbelastung des rechten Herzens nach TIPS-Anlage kann es zum Rechtsherzversagen sowie einer pulmonalen Hypertonie kommen¹⁷. Je nach Shuntvolumen kann die TIPS-Anlage zur Verschlechterung der Leberfunktion, bis hin zum akuten Leberversagen führen^{17,55}. Eine HE tritt in 15 bis 48% nach TIPS-Anlage auf^{55,56,62}. Einer HE wird durch Stuhl- und Darmflora-regulierende Maßnahmen, insbesondere die Gabe von Lactulose und ggfs. Rifaximin entgegen gewirkt¹⁰.

1.2.3.1 TIPS-Dysfunktion

Probleme der Shunt-Durchgängigkeit limitieren die klinische Wirksamkeit des TIPS⁸. Meist basiert eine TIPS-Dysfunktion auf einer Hyperproliferation der Neointima-Gewebeschicht, die den Stenttrakt überwuchert^{63,64}. Dies führt zur Stenosierung bis hin zum Stent-Verschluss. Entzündungsreaktionen durch Gallelecks in den Stent-Trakt können zudem thrombotische TIPS-Verschlüsse verursachen⁶⁵.

Die in der Frühphase der TIPS-Intervention ausschließlich genutzten BMS wiesen eine relativ hohe Rate an TIPS-Dysfunktionen auf (50% innerhalb eines Jahres, 80% nach zwei Jahren), einhergehend mit hohen Re-Interventionsraten^{9,66}. 2004 wurde der PTFE-beschichtete *Viatorr*® Stent-Graft für TIPS-Anlagen zugelassen⁶⁷. Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)^{9,66,68,69} sowie mehrere Metaanalysen^{70,71} haben seitdem ein signifikant geringeres Risiko

für TIPS-Dysfunktion bei der Verwendung beschichteter Stents im Vergleich zu BMS gezeigt. Retrospektive Datenauswertungen einzelner Zentren kommen zu denselben Ergebnissen⁷²⁻⁷⁷. Die Leitlinie der DGVS zu „Komplikationen der Leberzirrhose“ empfiehlt auf Basis der Studienergebnisse für Patienten mit Aszites prinzipiell den Einsatz beschichteter Stents¹⁷. Für Patienten mit Varizenblutung gibt die Leitlinie „Gastrointestinale Blutung“ eine offene Empfehlung für beschichtete Stents ab³⁵. Dabei berufen sich die Leitlinien auf die geringere Reinterventionsrate mit PTFE-beschichteten Stents, lassen jedoch die insgesamt höheren Kosten außer Acht⁷⁸.

Abgesehen von der Stent-Art gibt es wenig Daten bezüglich weiterer Risikofaktoren für Shunt-Dysfunktion. Einzig das Patientenalter, ein niedriger Body-Mass-Index (<30 kg/ m²), ein hoher PSDG post-TIPS sowie klinisch nicht erfolgreiche TIPS-Anlagen wurden bisher in retrospektiven Studien als mögliche Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion identifiziert⁷⁴. Der MELD-Score wurde in einer retrospektiven Studie als möglicher Prädiktor erfasst, ohne Benennung eines kritischen Grenzwertes⁷⁹. Zudem hat die Erfahrung des durchführenden Interventionsradiologen möglicherweise einen protektiven Einfluss⁷³.

Die Datenlage bezüglich TIPS-Dysfunktionen im langfristigen zeitlichen Verlauf ist zudem begrenzt. Nur wenige retrospektive Studien analysieren Daten aus langen Beobachtungszeiträumen. Nur zwei Studien beziehen sich auf Beobachtungszeiträume über 20 Jahre^{72,80}. Daten aus umfangreichen Patientenkollektiven mit hohen Fallzahlen und langen Beobachtungszeiträumen könnten daher dazu beitragen, aussagekräftige Erkenntnisse zu Risikofaktoren einer TIPS-Dysfunktion zu erzielen, die über die verwendete Stent-Art hinausgehen.

1.2.3.2 Mortalität nach TIPS-Anlage

Bezüglich Prädiktoren für das (Langzeit-)Überleben nach TIPS-Anlage gibt es eine Vielzahl an Studien, wovon der Großteil retrospektive mono- oder multizentrische Datenanalysen sind^{72,75,77,80-86}.

Die Verwendung beschichteter Stents führt möglicherweise, neben einer besseren Shunt-Durchgängigkeit, zu einem Überlebensvorteil nach TIPS-Anlage^{9,87}. Jedoch bleibt die Datenlage bisheriger RCTs sowie retrospektiver Datenanalysen widersprüchlich^{9,69,72,75,77,87}.

Der MELD-Score dient indirekt der Quantifizierung der Schwere von Leberfunktionsstörungen. Er wurde als prognostischer Parameter zur Abschätzung der Mortalität nach elektiver TIPS-Anlage

entwickelt⁸⁸. Zahlreiche retrospektive Studien bestätigen die signifikante Assoziation zwischen einem höheren MELD-Score und einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach TIPS-Anlage^{80,83,89,90}. Als Grenzwert wurde in einigen Studien ein MELD-Score ≥ 18 identifiziert^{91,92}. Diese Patienten haben im Vergleich zu Patienten mit einem MELD-Score von 0-10 und 11-17 ein signifikant höheres Sterblichkeitsrisiko nach TIPS-Anlage^{91,92}. Der Child-Pugh-Score als weiterer Indikator für die Schwere einer Lebererkrankung wurde zudem in einigen Studien als Prädiktor einer erhöhten Mortalität nach TIPS-Anlage identifiziert^{9,83,84,86}. Ein Child-Pugh-Score ≥ 14 wird daher wie zuvor benannt von der DGVS als relative Kontraindikation für eine TIPS-Anlage gewertet³⁵.

Ein Gesamt-Serum-Bilirubin-Wert über 3 mg/dl scheint zudem als eigenständiger Risikofaktor mit einer erhöhten Mortalität nach TIPS-Anlage einherzugehen⁸², und gilt daher laut aktueller Leitlinie der DGVS für die dekompensierte Leberzirrhose als relative Kontraindikation für eine TIPS-Anlage¹⁷. Jede weitere Erhöhung um 1 mg/dl erhöht zudem das Risiko der 30-Tages-Mortalität um weitere 40%⁸⁵, sodass wie zuvor beschrieben ein Gesamt-Serum-Bilirubin-Wert > 5 mg/dl laut Leitlinie eine absolute Kontraindikation darstellt¹⁷. Diese Ergebnisse beruhen allerdings auf einzelnen retrospektiven Datenanalysen aus mono- oder multizentrischen Studien, was ihre Aussagekraft mindert^{82,85}. Zusätzliche Studien sind somit für ein besseres Verständnis dieses Risikofaktors notwendig.

Weitere, in einzelnen Studien identifizierte Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach TIPS-Anlage sind ein höheres Patientenalter^{77,81}, das Vorhandensein einer HE prä-TIPS^{82,84} bzw. einer HE im ersten Monat post-TIPS⁸⁶ sowie die TIPS-Indikation. Die TIPS-Indikationen „akute, endoskopisch nicht beherrschbare Varizenblutung“⁸² und „Aszites“⁷⁵ waren ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die zum Teil hochselektiven Ein- und Ausschlusskriterien schränken die Aussagekraft der bisherigen Studien zur Mortalität nach TIPS-Anlage ein. Analysen basierend auf unselektierten, großen Patientenkollektiven können daher helfen, die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen oder zu widerlegen sowie weitere Risikofaktoren für die Mortalität nach TIPS-Anlage zu definieren.

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Die portale Hypertension mit ihren klinischen Manifestationen ist ein entscheidender Faktor für Morbidität, Hospitalisierungsrate und Mortalität der Patienten mit Leberzirrhose⁵. Ihrer Therapie kommt daher eine entscheidende Rolle im Management der Leberzirrhose zu. Die Anlage eines TIPS kann die portale Hypertension effektiv senken, ist jedoch gleichzeitig ein aufwändiges, relativ kostenintensives und potentiell komplikationsreiches Verfahren^{54,55}. Patienten, die für eine TIPS-Anlage in Frage kommen, sind aufgrund ihrer bereits eingeschränkten Leberfunktion grundsätzlich vulnerabel. Für sie müssen die Risiken jeder Intervention besonders sorgfältig gegen den erzielbaren Nutzen abgewogen werden. Für den TIPS wird das Outcome, neben der Mortalität, maßgeblich durch die Shunt-Durchgängigkeit bestimmt^{8,93}. Das Auftreten von TIPS-Dysfunktion ist mit erhöhten Reinterventionsraten, erhöhter Morbidität und gegebenenfalls sogar erhöhter Mortalität nach TIPS-Anlage assoziiert^{66,9,87}. Die Kenntnis von Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion und Mortalität nach TIPS-Anlage ist daher nötig, um die Patienten zu identifizieren, die nachhaltig von einem TIPS profitieren.

Für die Mortalität nach TIPS-Anlage wurden einzelne Prädiktoren bereits publiziert. Aufgrund der kleinen, partiell hochselektierten, überwiegend retrospektiven Literaturdaten sind die Ergebnisse dieser Studien bisher nur eingeschränkt übertragbar. Für TIPS-Dysfunktion konnten bislang, abgesehen von der Stent-Art, keine weiteren eindeutigen Risikofaktoren identifiziert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einem sehr großen Patientenkollektiv (n=577) mit teils sehr langen Beobachtungszeiträumen (Median 13 Monate, Spannweite 1 bis 262 Monate), aussagekräftige Ergebnisse zu Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion und Mortalität nach TIPS-Anlage zu erhalten.

Neben einer gezielten Patientenselektion für TIPS-Anlagen könnten die Erkenntnisse zukünftig genutzt werden, um einen Risiko-Score für das Auftreten einer TIPS-Dysfunktion für die klinische Anwendung zu entwickeln. Modifizierbare Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion könnten zukünftig gezielter adressiert und optimiert werden. In der Nachbetreuung der Patienten eröffnet die Kenntnis der Risikofaktoren zudem die Möglichkeit einer dem individuellen Risikoprofil angepassten Nachsorge, anstatt eines *One-size-fits-all*-Ansatzes. Diese Ansätze einer personalisierten Medizin können die Intervention insgesamt sicherer machen und den zielgerichteten Einsatz von Ressourcen verbessern.

3. Material und Methoden

Vor Beginn der Datenerhebung wurde das Studienvorhaben der Ethikkommission der Charité vorgelegt und von dieser befürwortet (Ethikantrag-Nummer EA4/085/17).

3.1 Studiendesign und Population

Die vorliegende Arbeit stellt eine klinische retrospektive Längsschnittstudie aller Patienten mit TIPS-Anlage an der Charité-Universitätsmedizin Berlin dar, die im Zeitraum Juni 1993 (erste an der Charité durchgeführte TIPS-Anlage) bis einschließlich Dezember 2018 erfolgten. Alle Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes an einem der Charité-Standorte (Charité Campus Virchow-Klinikum, Charité Campus Mitte und Charité Campus Benjamin Franklin), eine TIPS-Anlage erhielten, sind Teil des Patientenkollektivs.

Die Einschlusskriterien waren

- TIPS-Anlage an der Charité erfolgt
- Akte für stationären Krankenhausaufenthalt der TIPS-Anlage an der Charité vorhanden (analog oder digital)
- Follow-up-Zeitraum von mindestens 30 Tagen.

Ausschlusskriterien waren neben einer nicht an der Charité erfolgten TIPS-Anlage auch eine unzureichende Patientendokumentation (keine Akte zur TIPS-Anlage vorhanden) sowie ein Follow-up-Zeitraum von weniger als 30 Tagen.

Die Patienten wurden nachbeobachtet bis zu folgenden Endpunkten:

- dem Ende des Beobachtungszeitraumes,

oder, falls vorher eingetreten:

- Tod
- Lebertransplantation (TIPS-Anlage im Sinne eines *bridge to transplant*)
- Datum des letzten Rekanalisierungsversuches (bei nicht rekanalisierbaren TIPS-Thrombosen)
- iatrogener TIPS-Verschluss
- letzter Patientenkontakt innerhalb des Beobachtungszeitraumes (*lost to follow-up*).

Die Datenakquise wurde wie folgt durchgeführt: Im standortübergreifend an der Charité genutzten EDV-Programm der Radiologie „Centricity RIS / PACS“ erbrachte die Stichwortsuche mit den Begriffen „transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt“ bzw. „TIPS“ eine Arbeitsliste

aller Patienten, deren radiologische Anforderung einen dieser Termini enthielt. Durch Sichtung sämtlicher Einträge der Arbeitsliste erfolgte der Einschluss der Patienten, die tatsächlich an der Charité eine TIPS-Intervention erhalten hatten. Im nächsten Schritt erfolgte die Durchsicht der Patientenakten dieser Patienten. Für Patienten mit TIPS-Anlage in den Jahren 1993 bis 2005 lagen keine digitalisierten Akten vor, sodass die analogen Alt-Akten für den stationären Aufenthalt der TIPS-Anlage sowie der folgenden stationären Aufenthalte aus dem Zentralarchiv der Charité angefordert und in Papierform durchgesehen wurden. Insgesamt wurden etwa 720 Altakten gesichtet. Für die Patienten mit TIPS-Anlage in den Jahren 2005 bis einschließlich 2018 lagen digitale Patientenakten vor, die mit dem Softwareprogramm SAP eingesehen wurden.

Für jeden der Patienten wurden demographische Parameter sowie Ausgangs- und Verlaufswerte für insgesamt 50 laborchemische, klinische und prozedurale Daten erfasst (siehe Tabelle 1). Für die TIPS-Indikation „Aszites“ wurde in der vorliegenden Arbeit nicht zwischen refraktärem und rezidivierendem Aszites unterschieden, da eine eindeutige Zuordnung in eine dieser Kategorien retrospektiv in vielen Fällen nicht möglich war. Die letzten vor der TIPS-Anlage erfassten Laborwerte wurden notiert. Die Schwere der Lebererkrankung wurde mittels MELD- und Child-Pugh-Score berechnet, sofern die Scores nicht direkt vermerkt waren. Für den MELD-Score wurde folgende Formel benutzt⁸⁸:

$$\text{MELD-Score} = 10 \times (0,957 \times \ln(\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643).$$

Erhobene prozedurale Parameter beinhalteten die Art der Indikationsstellung (elektiv bzw. notfallmäßig), eventuelle vorhergehende Versuche einer TIPS-Anlage, die genutzte Navigationstechnik, Art und Anzahl der eingesetzten Stents sowie den PSDG vor und nach der TIPS-Anlage. Frühkomplikationen innerhalb der ersten 30 Tage, danach auftretende Spätkomplikationen sowie das Auftreten von TIPS-Dysfunktion wurden erfasst. Die radiologisch-prozeduralen Parameter Stent-Positionierung (z.B. proximal, Abstand zur Vena cava oder distal, Relation zur Pfortaderbifurkation) sowie die Stent-Gefäß-Eintrittswinkel ließen sich zum einen retrospektiv nicht immer sicher objektivieren und waren zum anderen insbesondere bei TIPS-Anlagen vor 2005 (analoge Akten oft ohne Bildmaterial vorhanden) nicht standardmäßig einsehbar. Sie wurden somit für die vorliegende Arbeit nicht berücksichtigt. Selbiges gilt für den Parameter Erfahrung des durchführenden Interventionsradiologen.

Tabelle 1: Übersicht der erfassten Parameter

Demographische Grundparameter	Laborchemische Parameter (letzter verfügbarer Wert vor TIPS-Anlage)	Klinische Parameter	Prozedurale Parameter
<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter • Grunderkrankung • Komorbiditäten • TIPS-Indikation • Vorhandensein einer aktiven Listung zur Lebertransplantation zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage • Datum des letzten Patientenkontakts • Endpunkt des Follow-ups • Falls zutreffend: Todesdatum und -ursache 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Bilirubin (gesamt) • Serum-Kreatinin • Serum-Albumin • International Normalised Ratio (INR) • Quick • PTT • Thrombozyten • Alanin-Aminotransferase (ALT) • Aspartat-Aminotransferase (AST) • MELD-Score • Child-Pugh-Score 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein Hepatischer Enzephalopathie (HE) prä-TIPS • Vorhandensein Aszites prä-TIPS • Performance-Status (<i>ECOG-Status</i>) • Antibiotika-Gabe vor/während/nach TIPS-Anlage • Frühkomplikationen • Klinisch Anhalt für erneuten Aszites in den ersten 30 Tagen post-TIPS • Art und Schwere der Komplikationen in den ersten 30 Tagen post-TIPS • Spätkomplikationen: • Erneute Varizenblutung >30 Tage post-TIPS • Erneuter Aszites >30 Tage post-TIPS • Neu aufgetretene oder aggravierte 	<ul style="list-style-type: none"> • TIPS-Anlage elektiv/Notfall • Anzahl vorhergehender TIPS-Versuche • Durchführung Parazentese prä-TIPS • Durchführung in Analgosedierung/Intubationsnarkose • Navigations-Technik (Ultraschall, Fluoroskopie, <i>Conebeam-Computertomographie</i>) • Art der/des verwendeten Stents • Anzahl der Stents • Länge der Stent-Strecke gemäß radiologischem Interventionsbericht (kumulative Länge der einzelnen eingesetzten Stents) • PSDG prä-TIPS • PSDG post-TIPS • PSDG-Differenz

		HE >30 Tage post-TIPS <ul style="list-style-type: none"> • Datum und portosystemischer Druckgradient (PSDG) der Verlaufskontrollen im gesamten Follow-up • Vorhandensein TIPS-Dysfunktion • Notwendigkeit TIPS-Revision • Notwendigkeit TIPS-Reduktion • Notwendigkeit TIPS-Verschluss 	<ul style="list-style-type: none"> • PSDG bei angiografischen Verlaufskontrollen • Durchführung einer Varizenembolisation • Technischer Erfolg der TIPS-Anlage • Falls nicht technisch erfolgreich: Ursache des Misserfolges • Strahlendosis • Art der Antikoagulation
--	--	--	--

3.2 Prozedurale Parameter der TIPS-Anlage an der Charité

Vorbereitung

Die Indikation zur TIPS-Anlage stellen an der Charité Hepatologen, Radiologen und Chirurgen gemeinsam im Rahmen einer interdisziplinären Fallbesprechung⁵³.

Als vorbereitende Bildgebung wird bei elektiven Eingriffen eine 3-Phasen-Computertomographie oder Magnetresonanztomographie der Leber durchgeführt. Präinterventionelle Parazentesen erfolgen bei Bedarf⁵³. Bei großvolumigen Parazentesen >5 Liter erfolgt die intravenöse Substitution von Humanalbumin gemäß Leitlinie^{17,53}. Hochgradige Thrombozytopenien (<20.000/Mikroliter) sowie Gerinnungsstörungen (INR >5) werden korrigiert⁵³.

Technik und Durchführung der TIPS-Anlage

Die TIPS-Anlage wird standardmäßig in Analgosedierung durchgeführt⁵³. In Ausnahmefällen kann jedoch eine Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose notwendig sein.

Für die TIPS-Anlage an der Charité wird ein TIPS-Set des Herstellers *Cook Medical* (Cook Group, Bloomington Indiana, USA) verwendet⁵³. Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt ultraschallgestützt über die (meist rechtsseitige) Vena jugularis interna, in der die Katheterschleuse

eingebraucht wird. Von dort wird ein Katheter durch den rechten Vorhof und die untere Hohlvene bis ins Lebervenensystem vorgeschoben.

Nach Sondierung der vorzugsweise rechten Lebervene wird das Pfortadersystem als Zielstruktur dargestellt⁵³. Hierfür stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Eine häufig genutzte Technik ist der Ultraschall, wobei die Lebervene mit dem einliegenden Punktionsset in einer Ebene mit der portalvenösen Zielstruktur dargestellt wird⁵³. Eine weitere häufige Navigationsmöglichkeit ist die Durchleuchtung mit indirekter (durch kraftvolle Handinjektion von Kontrastmittel oder Kohlenstoffdioxid in Wedge-Position) oder direkter Portografie (selten indiziert)⁵³. Eine durchleuchtungsgestützte Punktion, die sich an anatomischen *Landmarks* orientiert, ist ebenfalls möglich⁵³. Zudem steht die *Conebeam*-Computertomographie mit der Möglichkeit einer präzisen, dreidimensionalen Darstellung der Gefäßanatomie zur Verfügung⁵³. Dies ermöglicht die genaue Festlegung und Visualisierung des Punktionstraktes sowie die Integration eines entsprechenden *Overlay* in die Durchleuchtungsnavigation⁵³. Auch bei dieser Technik sind allerdings Limitationen wie z.B. die atmungsbedingte Lageänderung der Leber zu berücksichtigen.

Basierend auf einer der o.g. Navigationstechniken, erfolgt die Punktion des zumeist rechten Pfortaderhauptstammes (oder seines anterioren bzw. posterioren Astes) durch das Leberparenchym hindurch⁵³. Die Punktion geht idealerweise 2 bis 3 cm vom Lebervenenstern entfernt aus und penetriert die Pfortader bifurkationsnah⁵³. Dies hat den Vorteil guter Strömungsverhältnisse im Shunt und minimiert das Risiko einer extraparenchymalen (nicht gedeckten) Pfortaderpunktion⁵⁸.

Es folgt das Einbringen eines Sondierungsdrahtes und eines 5F-Pigtail-Messkatheters⁵³. Die korrekte Lage des Katheters in einem Portalvenenast wird durch eine Darstellung des Portalsystems mittels Kontrastmittel in der Durchleuchtung und in der Digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) bestätigt⁵³. Im Rahmen der portalen Venografie lassen sich zudem vorhandene Varizen darstellen⁵³. Anschließend erfolgt die Messung und Dokumentation des portosystemischen Druckgradienten (PSDG) prä-TIPS-Anlage, der als Ausgangswert dient⁵³. Dafür wird der Druck in der Pfortader sowie in der Vena cava inferior oder im rechten Vorhof mehrfach gemessen und die Werte gemittelt⁵³. Liegt der PSDG über der Norm (definiert als >12 mmHg), bestätigt dies die TIPS-Indikation⁵³. Zu berücksichtigen ist, dass beim Vorhandensein spontaner portosystemischer Shunts (z.B. splenorenal) der PSDG falsch-niedrige Werte annehmen kann⁵⁸.

Auf Basis der Portografie wird die Länge des Stent-Traktes (mit einliegendem Pigtail-Messkatheter) ausgemessen⁵³. Der Stent-Trakt verläuft vom Punktionsort im Pfortadersystem bis zum Übergang der Lebervenen in die Vena cava inferior⁵³. Entsprechend der Länge wird ein oder ggfs. mehrere Stents als Shuntverbindung eingebracht und mit Hilfe eines Ballonkatheters dilatiert, bis ein ausreichender Shunt-Fluss darstellbar ist⁵³. In der Regel werden Stents mit einem Durchmesser von 8-10mm platziert^{53,58}. In Abhängigkeit von TIPS-Indikation und Ausgangs-PSDG kann für einen geringeren Shuntfluss zunächst auf kleinere Durchmesser, z.B. 8mm dilatiert werden⁵³. Bei diesem Vorgehen ist zu beachten, dass die radialen Kräfte einiger Stents nicht selten im Verlauf zur selbstständigen Entfaltung auf den maximalen Durchmesser führen⁹⁴. An der Charité wurden standardmäßig BMS verwendet⁵³. Ausnahmen waren bestimmte Indikationen, wie ein junges Patientenalter oder die Revision okkludierter Shunts⁵³. Die Implantation der *Viatorr*® Endoprothese hat in der Charité in den letzten Jahren stetig zugenommen.

Nach Einbringen des bzw. der Stents wird die Druckreduktion im Pfortadersystem mittels erneuter Messung des PSDG objektiviert⁵³. In einer abschließenden, portalen Venografie kann der Shuntfluss beurteilt und die Rückbildung von Varizen geprüft werden⁵³. Im Zuge der TIPS-Anlage kann zusätzlich eine Embolisation von noch vorhandenen Varizen erfolgen⁵³. Dies erfolgt an der Charité insbesondere bei der Indikation akute Varizenblutung, seltener bei Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung oder Aszites.

Der technische Erfolg der Intervention ist an der Charité definiert als das Einbringen eines TIPS mit konsekutiver Senkung des PSDG auf ≤ 12 mmHg⁵³. Eine Antikoagulation erfolgt mittels periinterventioneller Heparin- und postinterventioneller Vollheparinisierung für 72 Stunden⁵³. Das Antikoagulationsschema variierte jedoch über die Jahre und in Abhängigkeit des behandelnden Arztes. Auch in der Literatur finden sich keine Standards bei den verschiedenen hepatologischen und radiologischen Fachgesellschaften.

Nachsorge und Revision

Nach der TIPS-Anlage werden TIPS-Patienten, unter Belassen eines Shaldon-Katheters, für 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht⁵³. Bei hämodynamisch stabilen Verhältnissen erfolgt die Verlegung auf die Normalstation⁵³. Die Intervalle der Follow-up Termine an der Charité sind Tag 1 (Ultraschallkontrolle des TIPS-Flussprofils), sowie Monat 3, 6 und 12; anschließend alle 12 Monate⁵³.

Eine TIPS-Revision ist an der Charité indiziert bei in der Bildgebung darstellbarer Thrombose oder Stenose des TIPS, klinischen Hinweisen auf eine TIPS-Dysfunktion und/oder bei einem gemessenen PSDG über 12mmHg in der TIPS-Darstellung⁵³. Bei Shuntfluss-assoziierten Komplikationen (HE, Rechtsherzbelastung) ist die TIPS-Reduktion (selten -Okklusion) indiziert⁵³.

3.3 Statistische Methoden

Die erfassten Daten wurden im Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel in pseudonymisierter Form gesammelt und in Form einer umfangreichen Tabelle aufbereitet.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit der Software SPSS (Version 25, IBM, Chicago, Illinois). Eine Konsultation am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité erfolgte bei Frau Juliane Hardt und Herrn Dr. Konrad Neumann vor Beginn der Datenerhebung zwecks Planung der Methodik sowie während und nach der statistischen Auswertung der Daten.

3.3.1 Deskriptive Statistik

Die Angabe der Lage- und Streuungsmaße erfolgt je nach Skalenniveau und Verteilung der Daten. Für normalverteilte metrische Daten wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung (*standard deviation*, SD) angegeben, für nicht-normalverteilte metrische und ordinalskalierte Daten der Median sowie der Interquartilsabstand (IQA). Zusätzlich erfolgte die Angabe des Minimums und Maximums. Für nominalskalierte Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (Prozentwerte) berechnet. Alle Ergebnisse wurden in Tabellen dargestellt.

3.3.2 Time-to-Event-Analysen

3.3.2.1 TIPS-Dysfunktion

Die Auswertung des *primären Endpunkts* „Zeit bis TIPS-Dysfunktion“ wurde in der vorliegenden Arbeit mittels Time-to-Event-Analyse (Ereigniszeitanalyse) mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen durchgeführt. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Der Einfluss der einzelnen Prädiktoren wurde mittels Hazard Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervallen (KI 95%) quantifiziert. TIPS-Dysfunktion wurde definiert als in der Bildgebung sichtbare Stenose oder Thrombose des TIPS und/oder einem gemessenen PSDG über 12mmHg in der angiografischen TIPS-Darstellung. Die Time-to-Event-Analyse für den Endpunkt „TIPS-Dysfunktion“ wurde unter Berücksichtigung der Mortalität durchgeführt, indem als abhängige Variable ein kombinierter Endpunkt aus dem Eintreten der Ereignisse „TIPS-Dysfunktion/Tod“ zugeordnet wurde. Diese Methodik wurde angewandt, da es sich bei den Ereignissen „Tod“ und „TIPS-

Dysfunktion“ um konkurrierende Risiken handelt, die sich gegenseitig ausschließen. Tritt das Ereignis „Tod“ ein, schließt dies im Folgenden das Auftreten des interessierenden Ereignisses „TIPS-Dysfunktion“ aus. Das hier angewandte Vorgehen zur Berücksichtigung der Mortalität entspricht dem statistischen Vorgehen bei Time-to-Event-Analysen in der Onkologie, bei denen das rezidivfreie Überleben mittels des kombinierten Endpunkts „Auftreten eines Rezidivs/Tod“ analysiert wird⁹⁵.

Die Zeit bis zu dem Ereignis „TIPS-Dysfunktion/Tod“ wurde als nicht-zensierte Ereigniszeit zugeordnet. Alle Patienten ohne das Ereignis wurden zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts zensiert. Lebertransplantationen sowie iatrogen verschlossene oder nicht rekanalisierbar thrombosierte TIPS wurden ebenfalls zensiert. Zunächst wurde jede mögliche Einflussvariable einzeln getestet. Variablen mit einem p-Wert $<0,1$ wurden in eine multiple Cox-Regression aufgenommen. Für kategoriale Variablen wurde hierfür der Logrank-Test angewandt, für nicht-kategoriale Variablen eine Cox-Regression. Die Ausprägungen kategorialer Variablen mit sehr niedriger Anzahl wurden in der Ausprägung „Andere“ (z.B. für einzelne, seltene TIPS-Indikationen) zusammengefasst. Die Variablen mit p-Wert $<0,1$ wurden in eine multiple Regressionsanalyse eingegeben und erneut auf Signifikanz getestet. Das Signifikanzniveau der multiplen Regressionsanalyse war $\alpha=0,05$.

Im Folgenden wird der Endpunkt „Zeit bis TIPS-Dysfunktion/Tod“ kurz als „TIPS-Dysfunktion“ bezeichnet.

3.3.2.2 Mortalität nach TIPS-Anlage

Zudem erfolgte die Auswertung des *sekundären Endpunktes* "Zeit von TIPS-Anlage bis Tod“. Allen Patienten, die beim letzten Kontakt lebten, wurde eine zensierte Ereigniszeit zugeordnet. Eine Time-to-Event-Analyse wurde analog zum Vorgehen beim primären Endpunkt „TIPS-Dysfunktion“ durchgeführt. Jede potentielle Einflussvariable wurde zunächst einzeln getestet. Die in dieser Testung signifikanten ($p <0,1$) Variablen wurden in eine multiple Cox-Regressionanalyse aufgenommen. Das Signifikanzniveau der multiplen Testung wurde als $p <0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

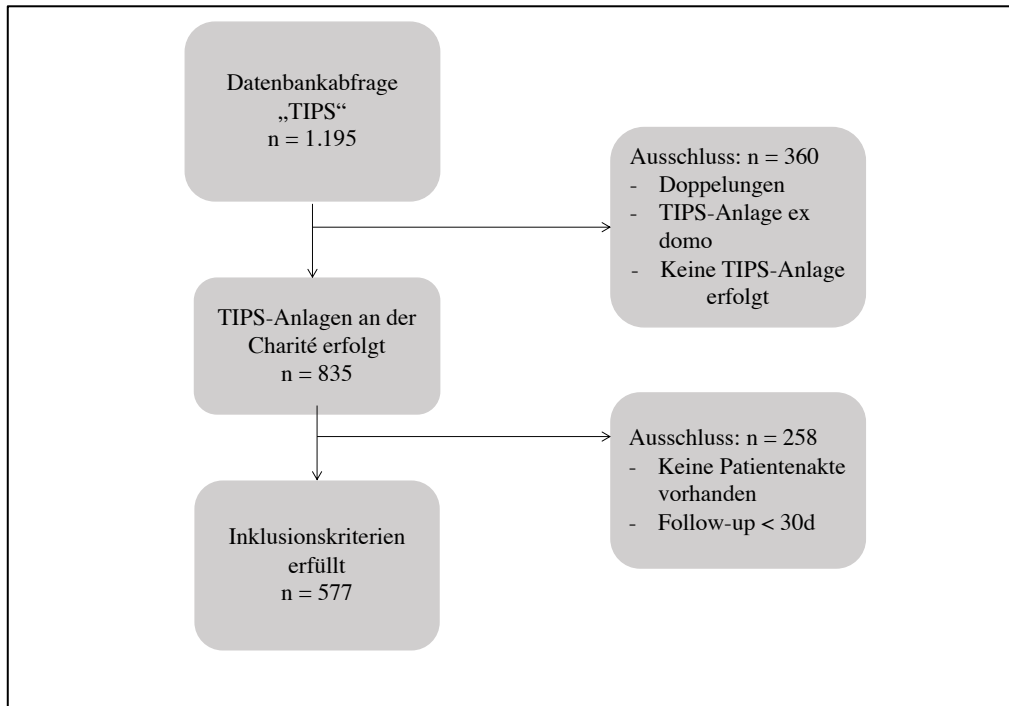


Abbildung 1: Flowchart Inklusion der Studienpopulation

Von initial 1.195 gescreenten Patienten erhielten 835 Patienten an der Charité eine TIPS-Anlage. 258 von ihnen erfüllten nicht das für die vorliegende Arbeit definierte Mindest-Follow-up von 30 Tagen und/oder es lag keine Akte für den Krankenhausaufenthalt der TIPS-Anlage vor. Sie wurden somit von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die restlichen 577 Patienten erfüllten die Inklusionskriterien (TIPS-Anlage an der Charité erhalten, Akte vorhanden, >30 Tage Follow-up) und bilden das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Tabelle 2 stellt eine Übersicht der Patientencharakteristika des Studienkollektivs dar.

Die Mehrheit (67%) der TIPS-Patienten war männlich. Das Durchschnittsalter bei TIPS-Anlage lag bei 56 Jahren. Die der Leberzirrhose zugrunde liegende Erkrankung war bei zwei Drittel (66%) der Patienten Alkoholabusus. Die zweithäufigste Ursache waren chronische Hepatitiden (Hepatitis B und C, 11%) gefolgt von einer Kombination von Alkoholabusus und viraler Hepatitis (4%).

Während die Schwere der Lebererkrankungen zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage von leicht (Child Pugh A; MELD-Score 6) bis schwer (Child-Pugh C; MELD-Score 40) reichte, lag beim Großteil der Patienten das Stadium Child-Pugh B vor, der mediane MELD-Score betrug 13.

4.2 Prozedurale Daten

Von 577 TIPS-Anlagen waren 393 (74%) technisch erfolgreich. Bei 41 Patienten gab es vorhergehende frustrane TIPS-Anlagen in der Vorgeschichte. Bei nochmaligem Versuch lag die sekundäre technische Erfolgsrate innerhalb des Studienkollektivs bei 66%. Angaben zum primären und sekundären technischen Erfolg fehlten bei 4% bzw. 10%.

Für die meisten Patienten (n=327 oder 57%) wurde die Indikation zur TIPS-Anlage aufgrund eines rezidivierenden oder refraktären Aszites gestellt. Zweithäufigste TIPS-Indikation (n=134, 23%) war die Sekundärprävention nach Varizenblutung. 38 TIPS-Anlagen (7%) erfolgten bei aktiver, endoskopisch nicht kontrollierbarer Varizenblutung, 35 TIPS-Anlagen (6%) bei einer Kombination aus Aszites und Sekundärprävention einer Varizenblutung. Bei 15 Patienten (3%) lag die Indikation HRS vor. Andere Indikationen waren selten (insgesamt 4%).

Fast alle TIPS-Anlagen (92%) erfolgten als elektive Intervention. In 8% der Fälle handelte es sich um einen notfallmäßigen Eingriff, meist im Rahmen einer akuten, endoskopisch nicht kontrollierbaren Varizenblutung.

Der Großteil der TIPS-Anlagen erfolgte nach präinterventionell durchgeführter Parazentese (68%). Die Pfortaderpunktion erfolgte meist ultraschallgesteuert (68%) und in der Regel über die rechte Lebervene (79% aller Eingriffe). 17% der TIPS-Anlagen erfolgten unter Durchleuchtungskontrolle bei Orientierung an anatomischen Leitstrukturen. Andere Navigationstechniken waren selten (3%).

Bei 345 von 577 Patienten (60%) wurden BMS implantiert. PTFE-beschichtete Stents wurden nur bei etwa einem Viertel (n=138, 24%) der Patienten eingebracht. 386 Patienten erhielten einen einzigen Stent, 122 Patienten zwei Stents oder mehr. Bei 69 Patienten war keine Information zur Stent-Anzahl verfügbar. Der PSDG wurde im Durchschnitt von 22 mmHg auf 10 mmHg gesenkt.

Frühkomplikationen innerhalb der ersten 30 Tage traten bei 211 Patienten (36%) auf. Die häufigsten dieser Komplikationen (in absteigender Häufigkeit) waren das Auftreten einer HE (82 Patienten oder 14% aller Patienten), eine nicht ausreichende klinische Wirksamkeit des TIPS (n=48, 8%) sowie ein TIPS-Frühverschluss (n=40, 7%).

Komplikationen über die ersten 30 Tage hinaus traten bei 473 (82%) der Patienten in Form von TIPS-Dysfunktion, unzureichendem klinischem Ansprechen (erneuter Aszites, erneute Varizenblutung), dem Auftreten einer HE oder der Notwendigkeit einer TIPS-Revision, TIPS-Reduktion oder -Okklusion auf. Die häufigste Langzeitkomplikation war das Auftreten einer HE

(n=339, 59%). Nur 104 Patienten (18%) hatten einen vollständig komplikationslosen Verlauf nach TIPS-Anlage. Der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten betrug im Median 13 Monate. In einzelnen Fällen wurden Patienten über mehrere Jahre (bis zu 22 Jahre) nachbeobachtet.

Zu (erneutem) Aszites trotz TIPS-Anlage kam es insgesamt bei 222 Patienten (38%), davon bei 125 innerhalb der ersten 30 Tage. Zu einer (erneuten) Varizenblutung nach TIPS-Anlage kam es bei 71 Patienten (12 %). 339 Patienten (59%) entwickelten nach TIPS-Anlage eine HE. Eine TIPS-Reduktion war bei 41 Patienten (7%) notwendig. Ein iatrogener TIPS-Verschluss musste bei 7 Patienten (1%) vorgenommen werden. Eine detaillierte Analyse der hier deskriptiv aufgeführten Komplikationen (und möglicher Prädiktoren) wurde in einer parallel verfassten Dissertation aus der Arbeitsgruppe durchgeführt.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik: Übersicht der Patientencharakteristika, prozeduralen Daten, Komplikationen sowie Outcome nach TIPS-Anlage

Parameter	Häufigkeit (%)
TIPS-Anlagen an der Charité erfolgt	835
Inklusionskriterien erfüllt	577 (69%)
Exkludiert (Follow-up-Zeitraum <30 Tage und/oder keine ausreichende Patientendokumentation vorhanden)	258 (31%)
Deskriptive Statistik des Studienkollektivs (n=577)	
Demographische Parameter	
Geschlecht	
weiblich	188 (33%)
männlich	389 (67%)
Alter bei TIPS-Anlage	Durchschnitt: 56 Jahre (± 12 Standardabweichung, <i>standard deviation, SD</i>) Median: 57 (Spannweite: 11-86; Interquartilsabstand, IQA: 48-64)
Grunderkrankung	
Alkoholabusus	381 (66%)
Virale Hepatitiden	63 (11%)
Kombination aus Alkoholabusus & viraler Hepatitis	22 (4%)
Budd-Chiari-Syndrom	17 (3%)
Primär Biliäre Zirrhose	14 (2%)
Andere	69 (12%)
Keine Angaben vorhanden	11 (2%)

Laborparameter prä-TIPS	
INR	Durchschnitt: 1,37 ± 0,39 Median: 1,31 (Spannweite: 0,85-8,17; IQA: 1,18-1,5)
Kreatinin im Serum [mg/dl]	Durchschnitt: 1,29 ± 0,97 Median: 1,03 (Spannweite: 0,36-11,95; IQA: 0,78-1,4)
Gesamt-Bilirubin im Serum [mg/dl]	Durchschnitt: 2,05 ± 2,50 Median: 1,27 (Spannweite: 0,2-29,4; IQA: 0,8-2,2)
MELD-Score	Durchschnitt: 13,99 ± 5,22 Median: 13 (Spannweite: 6-40; IQA: 10-17)
Child-Pugh-Score	
A	113 (20%)
B	362 (63%)
C	89 (15%)
Keine Angaben vorhanden	12 (2%)
TIPS-Indikation	
Sekundärprävention Varizenblutung	134 (23%)
Aszites	327 (57%)
Akute Varizenblutung	38 (7%)
Kombination Aszites & Sekundärprävention Varizenblutung	35 (6%)
Andere	43 (7%)
Keine Angaben vorhanden	-
Prozedurale Daten	
Art der TIPS-Anlage	
Elektiv	533 (92%)
Notfall	44 (8%)
Keine Angaben vorhanden	-
Frühere frustrane TIPS-Versuche	
Nein	533 (92%)
Ja	41 (7%)
Keine Angaben vorhanden	3 (1%)
Parazentese prä-TIPS erfolgt	
Nein	162 (28%)
Ja	376 (65%)
Keine Angaben vorhanden	39 (7%)
Navigationstechnik	
Orientierung an anatomischen Referenzpunkten	98 (17%)
Ultraschall (transabdominell)	393 (68%)
Andere	31 (3%)
Keine Angaben vorhanden	55 (10%)
Ziel-Lebervene	
Links	5 (1%)
Mitte	46 (8%)
Rechts	453 (79%)

Keine Angaben vorhanden	73 (13%)
PSDG prä-TIPS	Durchschnitt: 21,56 ± 5,92 Median: 21 (Spannweite: 3-47; IQA: 18-25)
PSDG post-TIPS	Durchschnitt: 9,88 ± 4,02 Median: 10 (Spannweite: 0-33; IQA: 7-12)
PSDG-Differenz	Durchschnitt: 11,69 ± 4,95 Median: 11 (Spannweite: 1-35; IQA: 8-15)
Stent-Art	
PTFE-beschichtet	138 (24%)
BMS	345 (60%)
Kombination aus BMS und PTFE	24 (4%)
BMS mit Paclitaxel-beschichtetem Ballon	1 (0,2%)
Keine Angaben vorhanden	69 (12%)
Technischer Erfolg	
primär	393 (74%) Von 533 Patienten ohne vorherige Versuche einer TIPS-Anlage hatten 119 (22%) keinen technischen Erfolg beim ersten Versuch zu 21 (4%) waren keine Angaben vorhanden
sekundär (bei nochmaligem Versuch)	27 (66%) Von 41 Patienten mit vorhergehenden frustranen Versuchen hatten 10 (24%) keinen technischen Erfolg zu 4 (10%) waren keine Angaben vorhanden
Komplikationen	
Wiederauftreten von Aszites ≤30 Tage post-TIPS	
Nein	440 (76%)
Ja	125 (22%)
Keine Angaben vorhanden	12 (2%)
Auftreten von Frühkomplikationen (≤30 Tage post-TIPS)	
Nein	366 (63%)
Ja	211 (36%)
Ja, mehrere Komplikationen	53 (25% von 211)
Art der Frühkomplikation	
HE	82 (14% von 577 Patienten)
Unzureichender klinischer Effekt des TIPS	48 (8%)
Frühverschluss	40 (7%)
Punktion der Leberkapsel	14 (2%)
Renale Dysfunktion	13 (2%)
Blutung	10 (2%)
Leberversagen	2 (0,4%)

Andere	47 (8%)
Auftreten von Langzeit-Komplikationen (>30 Tage post-TIPS) insgesamt, aus	
- TIPS-Dysfunktion	
- Wiederauftreten von Aszites	
- erneute Varizenblutung	
- HE	
- Notwendigkeit einer TIPS-Reduktion	
- Notwendigkeit TIPS-Verschluss	
Nein	104 (18%)
Ja	473 (82%)
Wiederauftreten von Aszites (>30 Tage post-TIPS)	
Nein	321 (56%)
Ja	222 (38%)
Keine Angaben vorhanden	34 (6%)
Zeit zwischen TIPS-Anlage und Ereignis [Tage]	Durchschnitt: 392 Tage Median: 121 Tage (Spannweite: 5-5727; IQA: 48-344) (Für 251 Observationen)
Erneute Varizenblutung (>30 Tage post-TIPS)	
Nein	473 (82%)
Ja	71 (12%)
Keine Angaben vorhanden	33 (6%)
Neu aufgetretene oder aggravierte HE (>30 Tage post-TIPS)	
Nein	204 (35%)
Ja	339 (59%)
Keine Angaben vorhanden	34 (6%)
Notwendigkeit TIPS-Reduktion	
Nein	501 (87%)
Ja	41 (7%)
Keine Angaben vorhanden	35 (6%)
Notwendigkeit TIPS-Verschluss	
Nein	535 (93%)
Ja	7 (1%)
Keine Angaben vorhanden	35 (6%)
Langzeit-Outcome	
Auftreten von TIPS-Dysfunktion	
Nein	311 (54%)
Ja, insgesamt (1)	230 (40%)
Ja, mehrfach	97 (43% von (1))
Keine Angaben vorhanden	36 (6%)

Zeit zwischen TIPS-Anlage und Ereignis [Tage]	Durchschnitt: 400 Tage Median: 232 Tage (Spannweite: 1-3,523; IQA: 108-513)
Follow-up-Zeitraum [Tage]	Durchschnitt: 927 Tage ± 1280 Median: 402 (Spannweite: 3-7871; IQA: 109-1193)
Follow-up-Zeitraum [Monate]	Durchschnitt: 31 Monate ± 43 Median: 13 (Spannweite: 1-262; IQA: 4-41)
Endpunkt der Nachbeobachtung	
Tod	108 (19%)
<i>Lost to follow-up</i>	384 (67%)
Lebertransplantation	59 (10%)
TIPS-Verschluss (nicht rekanalisierbar)	25 (4%)
Iatrogener TIPS-Verschluss	7 (1%)

4.3 TIPS-Dysfunktion

Deskriptive Statistik

40 Patienten (7%) hatten einen Frühverschluss des TIPS in den ersten 30 Tagen. TIPS-Dysfunktion trat insgesamt bei 230 Patienten (40%) auf, im Median nach 4 Monaten. Fast die Hälfte der Patienten mit TIPS-Dysfunktion erlitt dies mehrfach (43% oder 97 Patienten). Die Patienten mit TIPS-Dysfunktion erhielten eine TIPS-Revision. Bei 25 Patienten (4%) war die Revision frustriert und der TIPS-Verschluss auch im Verlauf nicht rekanalisierbar.

Time-to-Event-Analyse für den Endpunkt „TIPS-Dysfunktion“

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientengruppen mit und ohne das Ereignis TIPS-Dysfunktion im Vergleich. Die Tabelle stellt zudem die Signifikanz aller getesteten Parameter in der uni- und multivariaten Testung dar. In der univariaten Analyse hatten das Alter, das Geschlecht, die TIPS-Indikation, der MELD-Score, das Serum-Kreatinin prä-TIPS, das Vorliegen einer Pfortaderthrombose prä-TIPS sowie die Stent-Art signifikante ($p < 0,1$) Assoziationen mit dem Auftreten von TIPS-Dysfunktion. Diese wurden in die multiple Regressionsanalyse aufgenommen. In der multivariaten Testung lagen die Ergebnisse für Geschlecht, Kreatinin sowie Pfortaderthrombose über dem Signifikanzniveau. Sie hatten somit in der Gesamtanalyse keinen signifikanten Einfluss. Signifikante Assoziationen ($p < 0,05$) zeigten sich zwischen dem Auftreten von TIPS-Dysfunktion und den Variablen MELD-Score (≥ 18), TIPS-Indikation („Kombination von Aszites und Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung“) sowie Stent-Art (BMS). Das Alter hatte in der multivariaten Analyse einen grenzwertig signifikanten Einfluss ($p = 0,055$).

Das Risiko für TIPS-Dysfunktion steigt mit jedem Jahr, das die Patienten bei TIPS-Anlage älter sind, um ein Prozent an (HR 1,01). Diese Assoziation ist grenzwertig signifikant ($p = 0,055$). Patienten mit einem MELD-Score ≥ 18 haben gegenüber Patienten mit einem MELD-Score ≤ 10 ein um fast 70% gesteigertes Risiko für das Ereignis TIPS-Dysfunktion (HR 1,69). Die Verwendung von BMS steigert das Risiko für TIPS-Dysfunktion, im Vergleich zu PTFE-beschichteten Stents, um 49% (HR 1,49). Die TIPS-Indikation „Kombination von Aszites und Sekundärprävention einer Varizenblutung“ ist mit einem doppelt so hohen Risiko für TIPS-Dysfunktion assoziiert (HR 2,02) als die Referenz-Indikation „Sekundärprävention einer Varizenblutung“. Für die Prädiktoren, die in der multiplen Cox-Regression signifikant waren, sind in den folgenden Abbildungen die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, sofern es sich um kategoriale Variablen handelt (*Abbildung 2 - Abbildung 4*). Für nicht-kategoriale Prädiktoren sind Box Plots dargestellt (*Abbildung 5*).

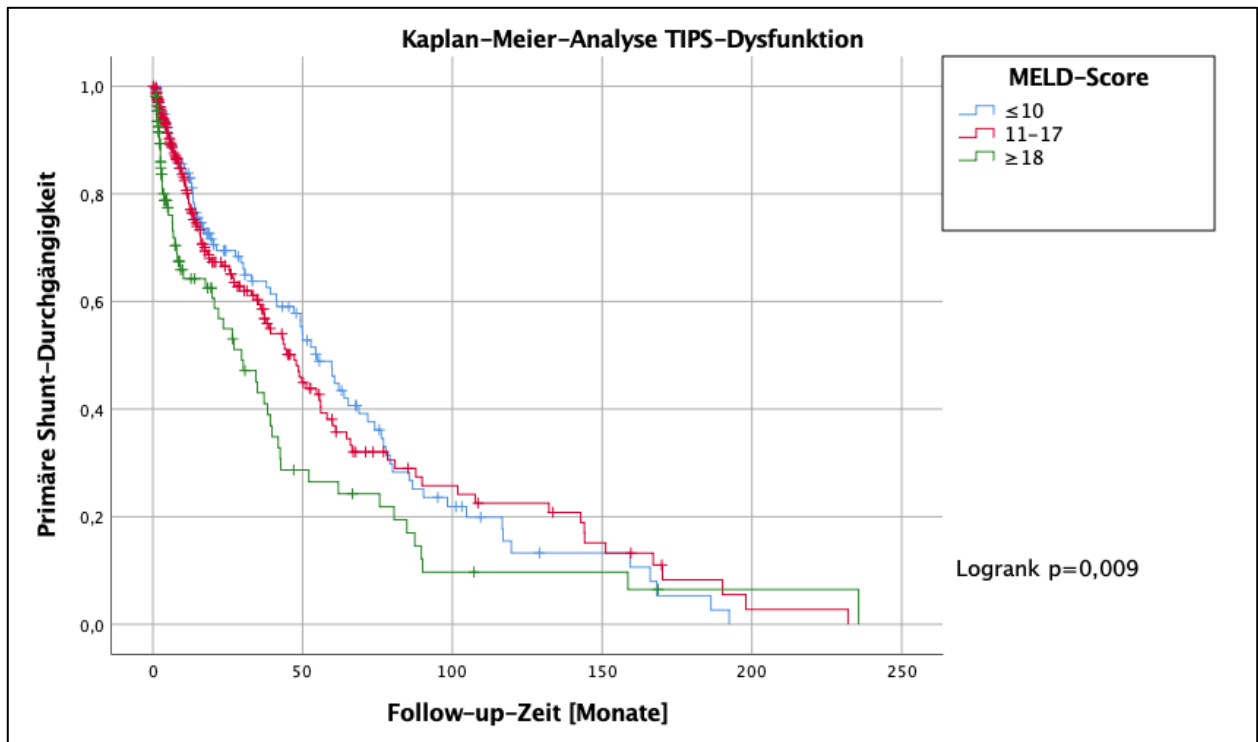


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse TIPS-Dysfunktion je nach MELD-Score

In multivariater Analyse HR 1,69 (KI 95% 1,13-2,51) für Patienten mit MELD-Scores ≥ 18 gegenüber Patienten mit MELD-Scores ≤ 10 (siehe Tabelle 3)

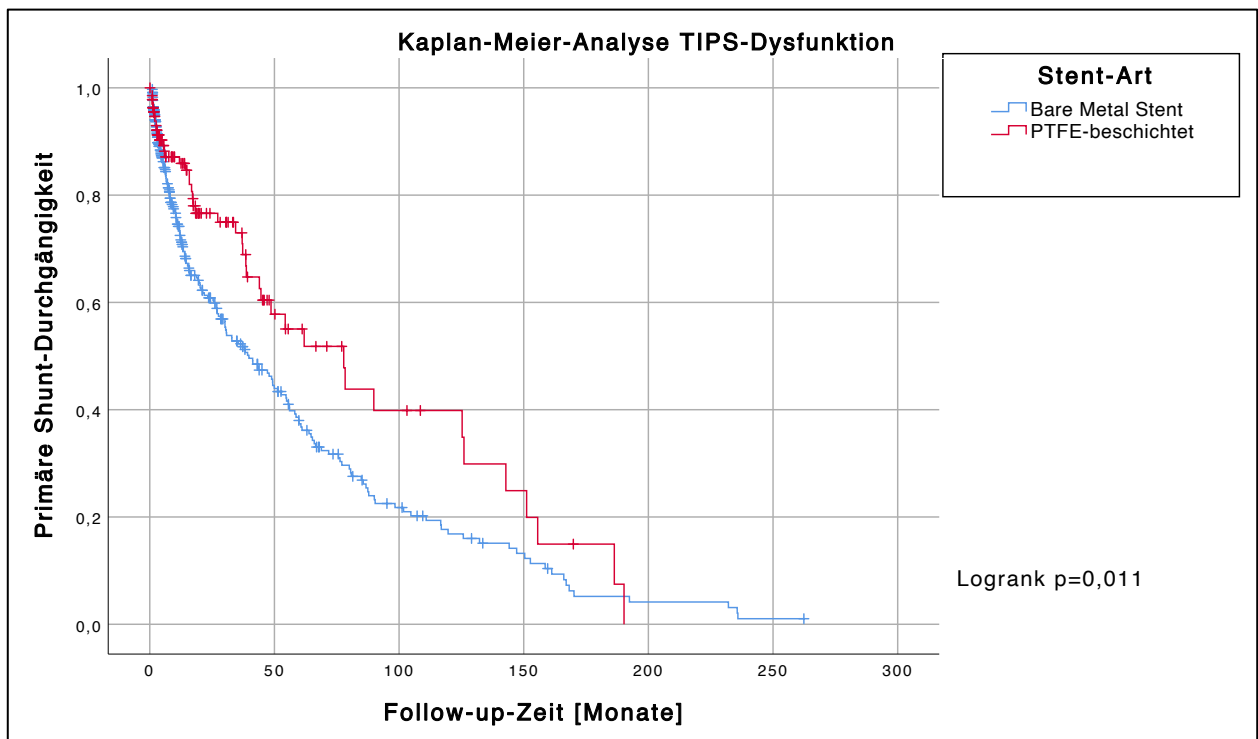


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse TIPS-Dysfunktion je nach Stent-Art

In multivariater Analyse HR 1,49 (KI 95% 1,04-2,15) für BMS gegenüber PTFE-beschichteten Stents (siehe Tabelle 3)

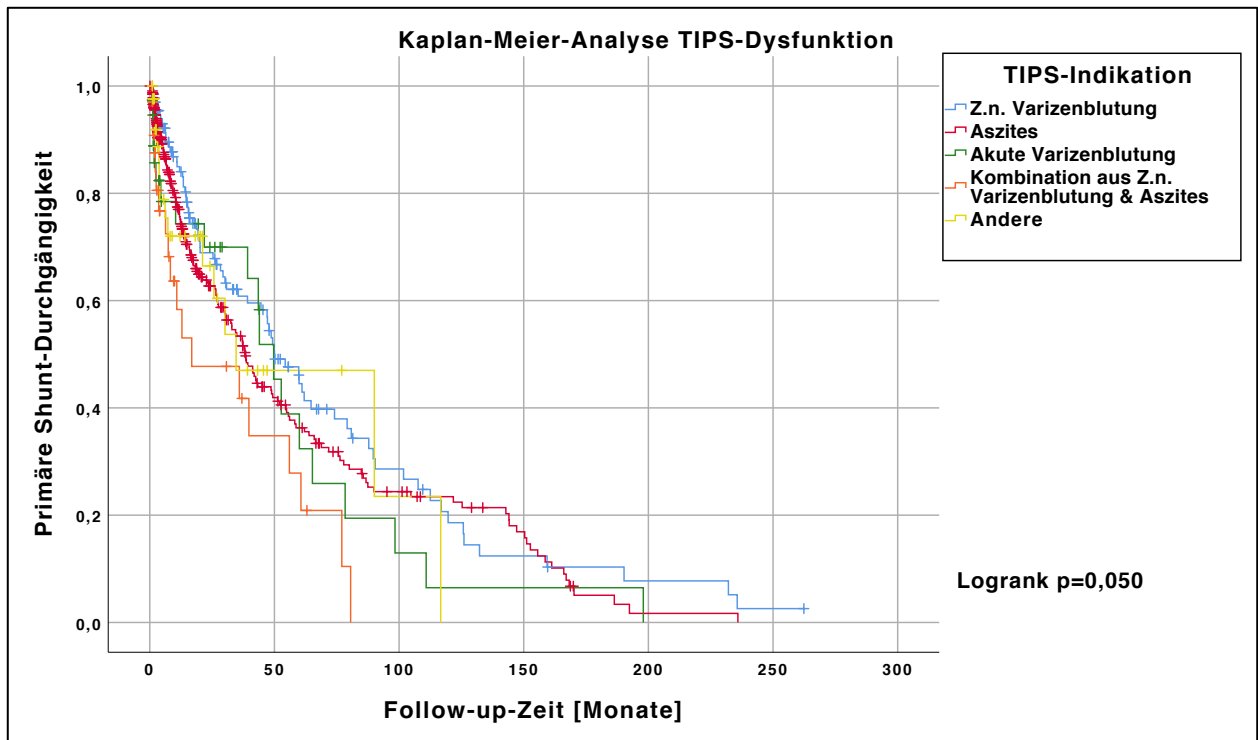


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse TIPS-Dysfunktion je nach TIPS-Indikation

In multivariater Analyse HR 2,02 (KI 95% 1,08-3,77) für kombinierte TIPS-Indikation „Sekundärprävention Varizenblutung und Aszites“ gegenüber „Sekundärprävention Varizenblutung“ (siehe Tabelle 3)

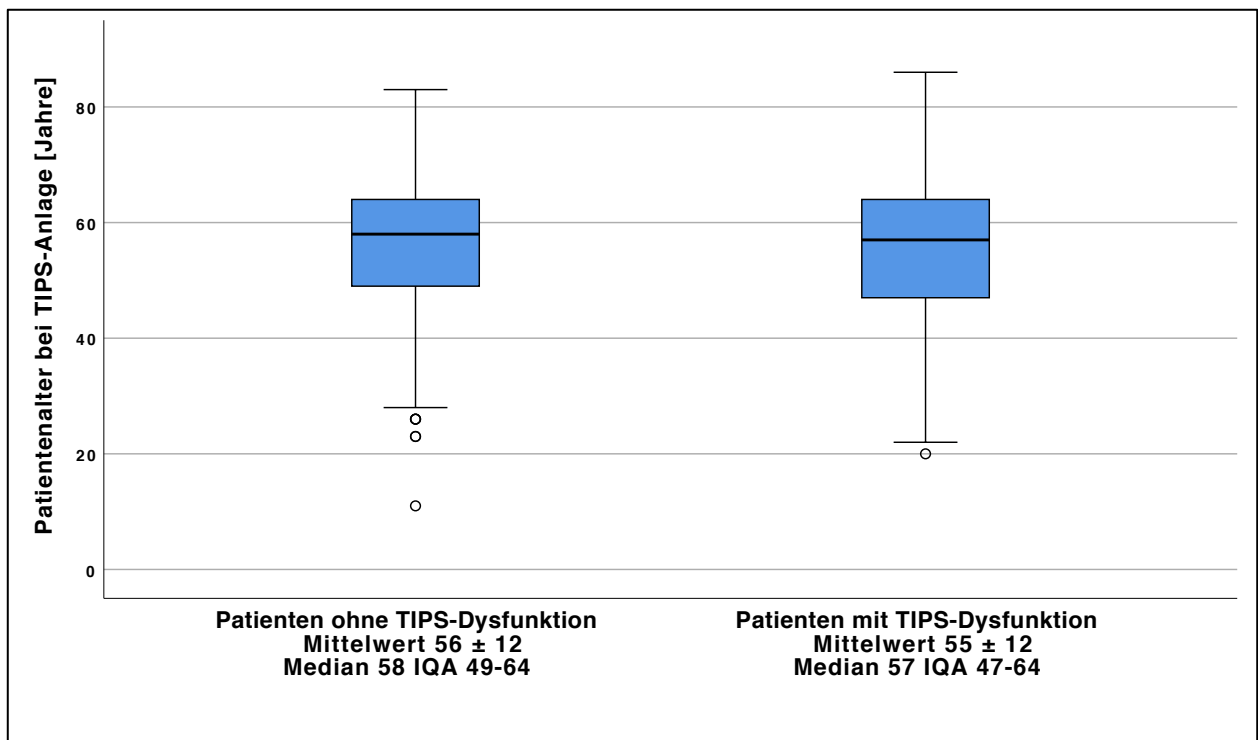


Abbildung 5: Boxplots Alter der Patienten mit und ohne TIPS-Dysfunktion

In multivariater Analyse HR 1,01 (KI 95% 1,00-1,03) bei einem grenzwertigen Signifikanzniveau von $p=0,055$ (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3: Patienten mit vs. ohne den Endpunkt TIPS-Dysfunktion im Vergleich

Patienten mit vs. ohne den Endpunkt TIPS-Dysfunktion im Vergleich						
Deskriptive Statistik				Univariate Analyse	Multivariate Analyse	
Parameter (abhängige Variable)	Anzahl	TIPS-Dysfunktion (%)	Keine TIPS-Dysfunktion (%)	P-Wert univariate Testung Signifikanz-niveau <0,1	Hazard Ratio, HR (95% - Konfidenzintervall, KI 95%)	P-Wert multivariate Analyse Signifikanzniveau <0,05
Geschlecht				0,047		
Männlich	389	216 (73)	173 (61)	-	Referenz	-
Weiblich	188	79 (27)	109 (39)	-	0,74 (0,53-1,02)	0,068
Alter		55 ± 12	56 ± 12	0,008	1,01 (1,00-1,03)	0,055
Grund-erkrankung				0,207		
Alkohol-abusus	381	210 (72)	171 (62)	-	-	-
Virale Hepatitis	63	29 (10)	34 (12)	-	-	-
Alkohol & virale Hepatitis	22	9 (3)	13 (5)	-	-	-
BCS	17	7 (2)	10 (4)	-	-	-
PBC	14	4 (1)	10 (4)	-	-	-
Andere	69	31 (11)	38 (14)	-	-	-
MELD-Score		14 ± 5	14 ± 5	0,009	1,04 (1,01-1,07)	0,003
≤10				-	Referenz	
11-17				-	1,23 (0,88-	0,220

					1,71)	
≥18				-	1,69 (1,13-2,51)	0,010
Child-Pugh-Score				0,599		
A	113	60 (21)	53 (19)	-	-	-
B	362	179 (63)	183 (66)	-	-	-
C	89	47 (16)	42 (15)	-	-	-
TIPS-Indikation				0,050		
Sekundärprävention Varizen-Blutung (1)	134	74 (25)	60 (21)	-	Referenz	-
Aszites (2)	327	167 (57)	160 (57)	-	1,25 (0,88-1,80)	0,223
Akute Varizen-Blutung	38	20 (7)	18 (6)	-	1,74 (0,92-3,28)	0,086
Kombination 1 & 2	35	19 (6)	16 (6)	-	2,02 (1,08-3,77)	0,028
Andere	43	15 (5)	28 (10)	-	1,43 (0,71-2,85)	0,318
Art der TIPS-Anlage				0,770		
Notfall	44	24 (8)	20 (7)	-	-	-
Elektiv	533	271 (92)	262 (93)	-	-	-
Pfortaderthrombose						
Nein	524	265 (90)	259 (92)	0,031	-	0,958
Ja	53	30 (10)	23 (8)	-		
Navigations-technik				0,131		
Durchleuch-	98	45 (17)	53 (20)	-	-	-

tung mit Orientierung an anatomischen Landmarks						
Ultraschall	393	201 (76)	192 (74)	-	-	-
Andere	31	17 (6)	14 (5)	-	-	-
Ziel-Lebervene				0,530		
Rechts	453	232 (90)	221 (90)	-	-	-
Mitte	46	25 (10)	21 (9)	-	-	-
Links	5	2 (1)	3 (1)	-	-	-
PSDG				-		
prä-TIPS		21 ± 6	22 ± 6	0,316	-	-
post-TIPS		10 ± 4	10 ± 4	0,687	-	-
Differenz		11 ± 5	12 ± 5	0,415	-	-
Stent-Art				0,011		
PTFE	138	44 (19)	94 (38)	-	Referenz	
BMS	345	192 (81)	153 (62)	-	1,49 (1,04-2,15)	0,031
Stent-Anzahl				0,206		
1 Stent	386	177 (71)	209 (81)	-	-	-
>1 Stent	122	72 (29)	50 (19)	-	-	-
INR		1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,5	0,635	-	-
Kreatinin		1,4 ± 1,1	1,2 ± 0,8	0,018	-	0,407
Bilirubin		2,0 ± 2,7	2,1 ± 2,3	0,736	-	-
fett gedruckte Werte = signifikant (gemäß der in Zeile 3 definierten Signifikanzniveaus)						

4.4 Mortalität nach TIPS-Anlage

Deskriptive Statistik

108 Patienten (19%) verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Zwei der Todesfälle standen in Zusammenhang mit der TIPS-Anlage. Dies entspricht 0,3% der Patienten und 1,9% der Todesfälle. Beide Patienten entwickelten post-TIPS ein am ehesten ischämisch bedingtes Leberversagen. In einem Fall kam es nach einer Fehlpunktion mit Verletzung von Gallengängen und einer Leberarterie zu einem konsekutiven Leberversagen. In dem zweiten Fall kam es zu einem akuten Leberversagen bei fraglichem Pfortaderverschluss nach TIPS-Anlage. Zur arteriellen Perfusion vor TIPS-Anlage war der Patientenakte keine Angaben zu entnehmen.

Time-to-Event-Analyse für den Endpunkt "Tod"

Abbildung 6 zeigt die Überlebensfunktion aller eingeschlossenen Patienten nach TIPS-Anlage. Das kumulative Überleben nach TIPS-Anlage betrug im Median 192 Monate (16 Jahre). Die kumulative Mortalität lag nach einem Jahr bei 13%, nach 2 Jahren bei 18% und nach fünf Jahren bei 23%.

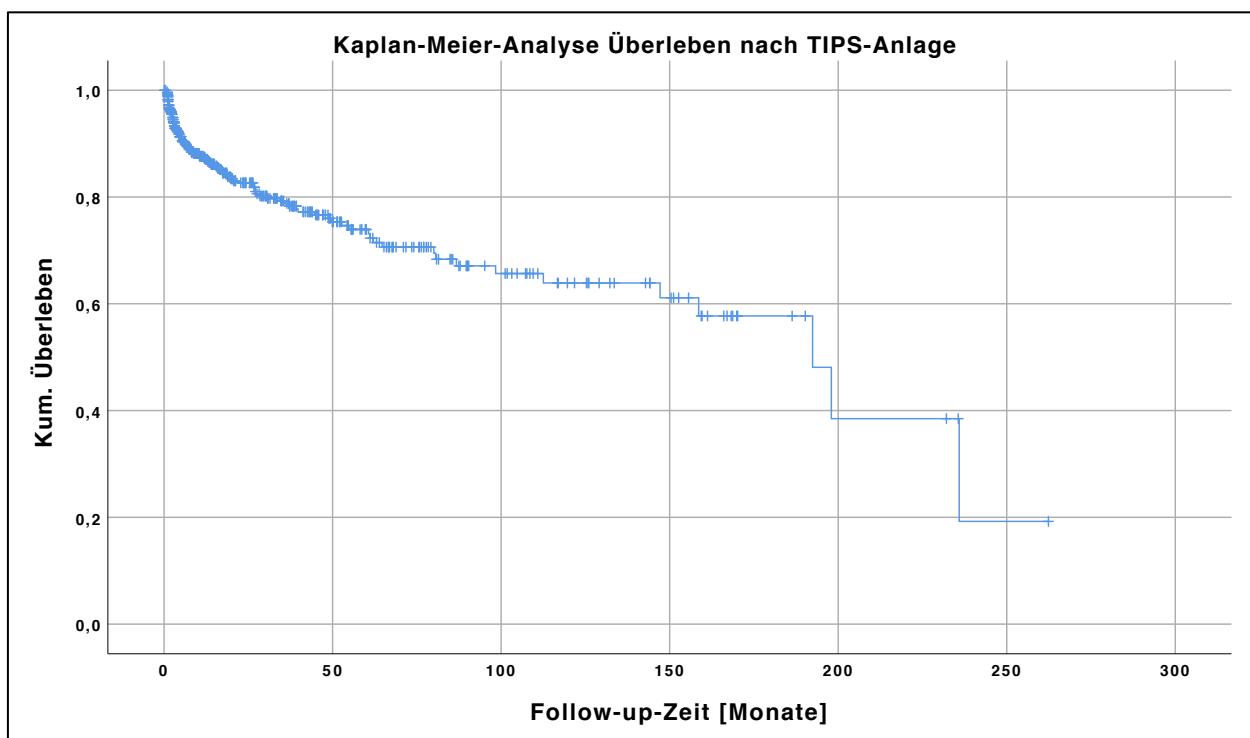


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage

Tabelle 4 zeigt die Patientengruppen mit und ohne das Ereignis Tod im Vergleich. Zugleich stellt sie eine Übersicht aller für die Time-to-Event-Analyse uni- und multivariat getesteten Parameter, inklusive der Ergebnisse, dar. In der univariaten Testung zeigten die Parameter Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, MELD-Score, Child-Pugh-Score, Serum-Kreatinin prä-TIPS, Serum-Gesamt-Bilirubin prä-TIPS, TIPS-Indikation, die Art der TIPS-Anlage (elektiv vs. notfallmäßig), das Auftreten von Frühkomplikationen (innerhalb der ersten 30 Tage), das Auftreten von HE und Aszites post-TIPS, TIPS-Dysfunktion und die Notwendigkeit einer TIPS-Reduktion eine signifikante Assoziation ($p < 0,1$) mit dem Ereignis "Tod" nach TIPS-Anlage. Das Vorliegen einer Pfortaderthrombose vor TIPS-Anlage wies ein grenzwertiges Signifikanzniveau auf. Diese Variablen wurden in die multivariate Analyse inkludiert. In der multivariaten Analyse hatten der MELD-Score (≥ 18), die TIPS-Indikation ("akute Varizenblutung") sowie das Auftreten einer TIPS-Dysfunktion und das Auftreten von Aszites post-TIPS (> 30 Tage post-TIPS) einen signifikanten ($p < 0,05$) Einfluss auf die Mortalität nach TIPS-Anlage. Die übrigen Variablen lagen in der multivariaten Testung über dem Signifikanzniveau. Ein MELD-Score ≥ 18 geht mit einem mehr als doppelt so hohen Mortalitätsrisiko nach TIPS-Anlage einher als ein MELD-Score ≤ 10 (HR 2,28). Das Auftreten von TIPS-Dysfunktion und erneutem Aszites ist mit einem um 116% bzw. 68% gesteigerten Mortalitätsrisiko (HR 2,16 bzw. HR 1,68) assoziiert. Die TIPS-Indikation „akute Varizenblutung“ ist mit einem fast fünffach gesteigerten Mortalitätsrisiko (HR 4,75) im Vergleich zur Sekundärprävention Varizenblutung assoziiert. Für die genannten Prädiktoren, die in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten, sind die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (*Abbildung 7 - Abbildung 10*).

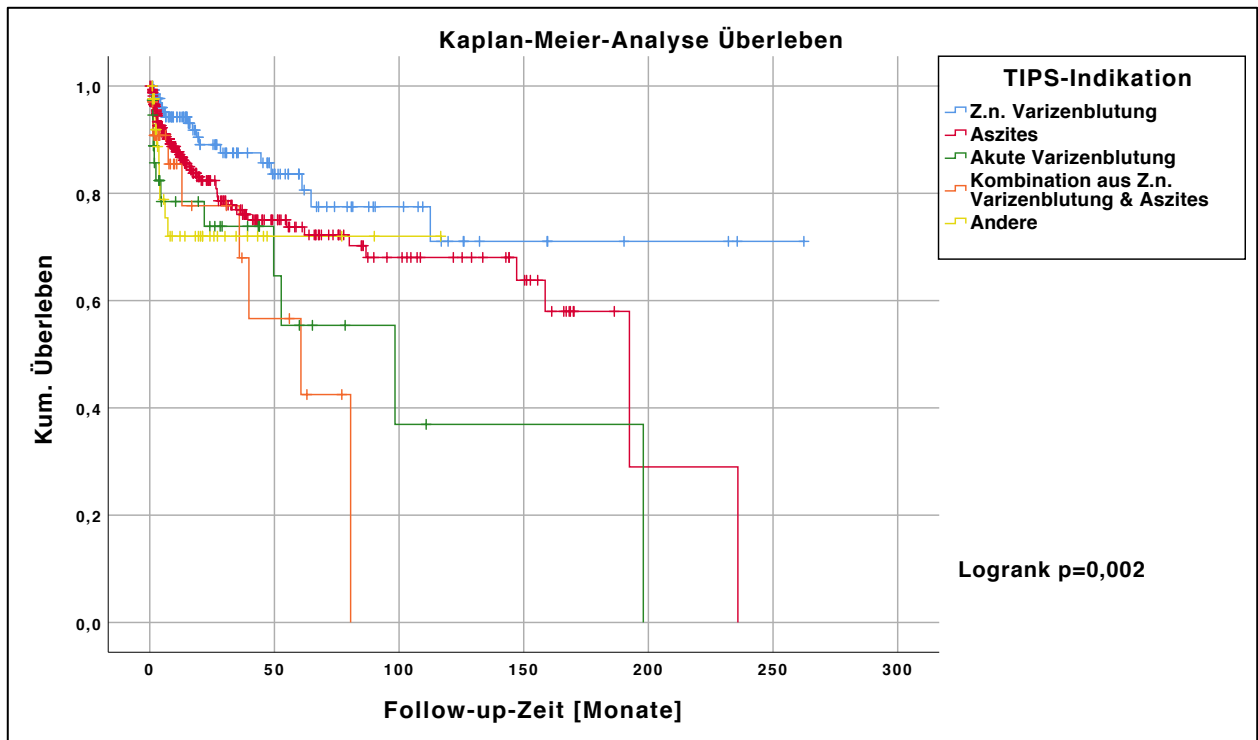


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach TIPS-Indikation
 In multivariater Analyse HR 4,75 (KI 95% 2,04-11,10) für „Akute Varizenblutung“ gegenüber „Sekundärprävention Varizenblutung“ (siehe Tabelle 4)

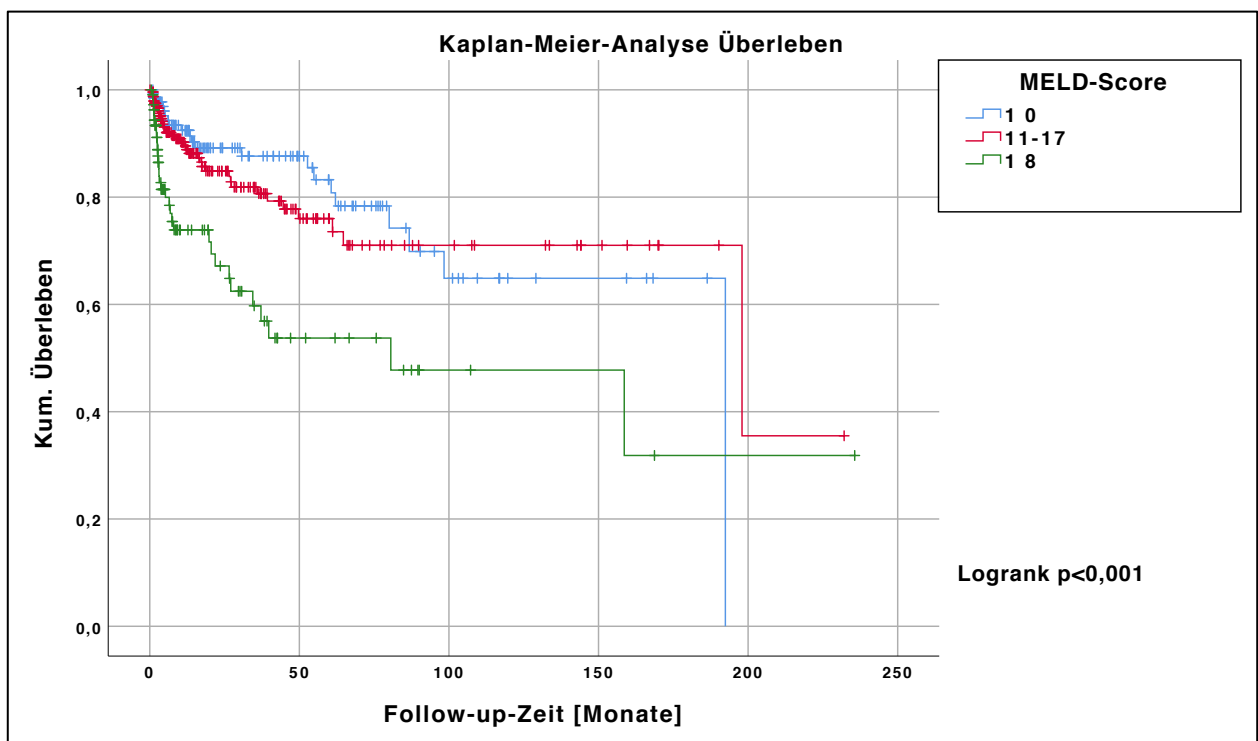


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach MELD-Score
 In multivariater Analyse HR 2,28 (KI 95% 1,28-4,09) für Patienten mit MELD-Scores ≥ 18 gegenüber Patienten mit MELD-Scores ≤ 10 (siehe Tabelle 4)

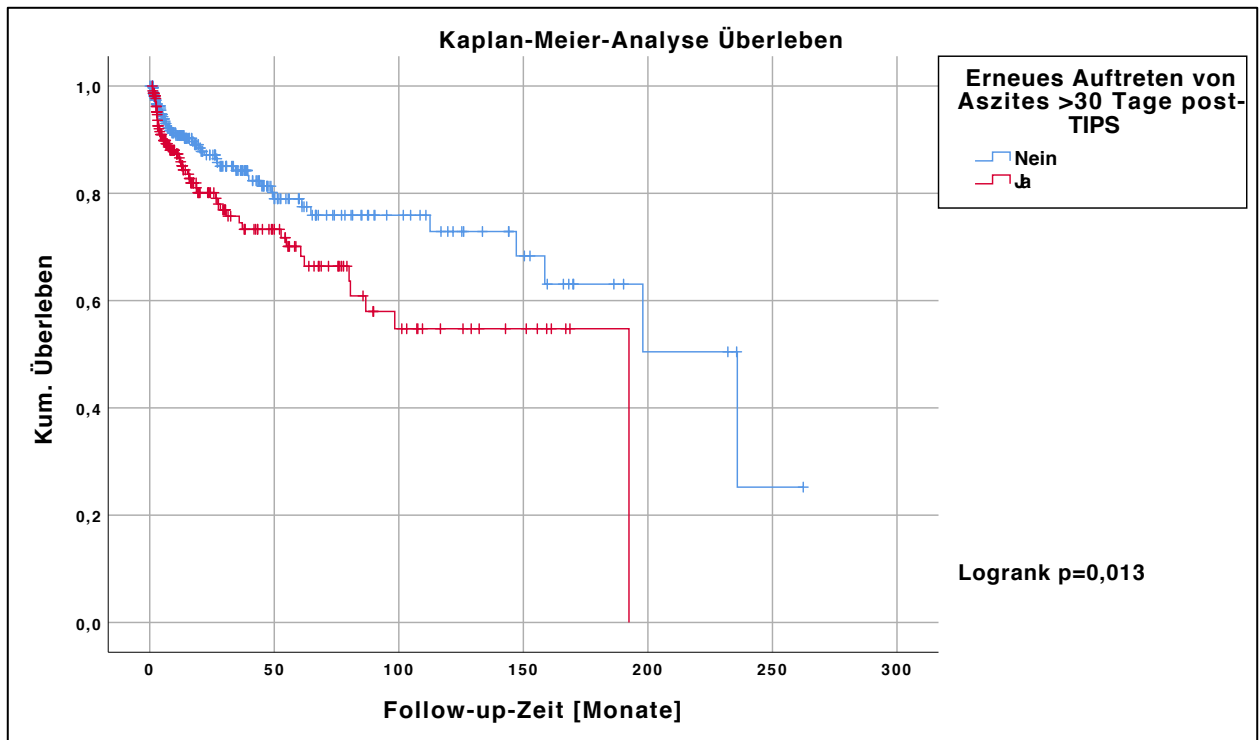


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach erneutem Auftreten von Aszites >30 Tage post-TIPS

In multivariater Analyse HR 1,68 (KI 95% 1,06-2,67) für Patienten mit erneutem Aszites (siehe Tabelle 4)

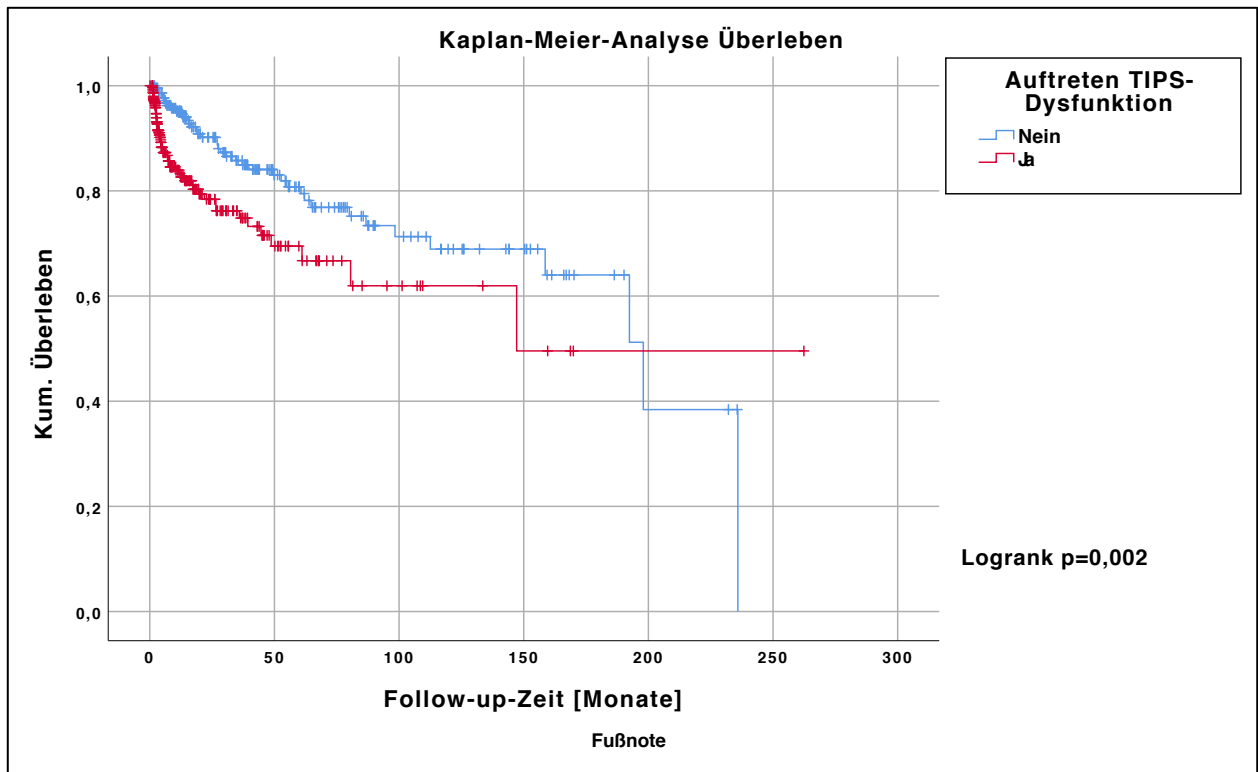


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse Überleben nach TIPS-Anlage je nach Auftreten von TIPS-Dysfunktion

In multivariater Analyse HR 2,16 (KI 95% 1,35-3,47) für Patienten mit TIPS-Dysfunktion (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Patienten mit vs. ohne das Ereignis Tod im Vergleich

Patienten mit vs. ohne das Ereignis Tod im Vergleich						
Deskriptive Statistik				Univariate Analyse	Multivariate Analyse	
Parameter (abhängige Variable)	Anzahl	Tod (%)	Kein Tod (%)	P-Wert univariate Testung Signifikanz-niveau <0,1	Hazard Ratio, HR (95% - Konfidenzintervall, KI 95%)	P-Wert univariate Analyse Signifikanz-niveau <0,05
Geschlecht				0,077		

Männlich	389	80 (75)	309 (66)	-	Referenz	-
Weiblich	188	26 (25)	162 (34)	-	0,79 (0,46-1,34)	0,380
Alter		56 ± 12	55 ± 12	0,026	1,01 (0,99-1,03)	0,173
Grund- erkrankung				0,006		
Alkohol- abusus	381	64 (62)	317 (69)	-	Referenz	-
Virale Hepatitis	63	16 (15)	47 (10)	-	1,90 (0,96-3,77)	0,065
Alkohol & Hepatitis	22	3 (3)	19 (4)	-	1,06 (0,32-3,50)	0,930
Budd-Chiari- Syndrom (BCS)	17	1 (1)	16 (4)	-	0,44 (0,05-3,82)	0,457
PBC	14	2 (2)	12 ²⁰	-	1,64 (0,20-13,34)	0,642
Andere	69	18 (17)	51 (11)	-	1,65 (0,87-3,12)	0,125
MELD-Score		16 ± 6	14 ± 5	<0,001		
≤ 10	139	21 (23)	118 (29)	-	Referenz	-
11- 17	244	37 (41)	207 (51)	-	0,93 (0,53-1,64)	0,796
≥ 18	110	32 (36)	78 (19)	-	2,28 (1,28-4,09)	0,005
Child-Pugh- Score				0,003		
A	113	17 (17)	96 (21)	-	Referenz	-
B	362	59 (57)	303 (66)	-	1,15 (0,54-2,47)	0,715
C	89	27 (26)	62 (13)	-	1,62 (0,58-4,56)	0,360
TIPS- Indikation				0,002		

Sekundärprävention Varizenblutung (1)	134	17 (16)	117 (25)	-	Referenz	-
Aszites (2)	327	59 (56)	268 (57)	-	1,65 (0,85-3,18)	0,137
Akute Varizenblutung	38	12 (11)	26 (6)	-	4,75 (2,04-11,10)	<0,001
Kombination aus 1 & 2	35	9 (8)	26 (6)	-	2,24 (0,85-5,94)	0,104
Andere	43	9 (8)	34 (7)	-	2,27 (0,91-5,67)	0,078
Art der TIPS-Anlage				0,007		
Notfall	44	15 (14)	29 (6)	-	1,29 (0,28-5,89)	0,747
elektiv	533	91 (86)	442 (94)	-	Referenz	-
Pfortaderthrombose				0,100		
Nein	524	93 (88)	431 (92)	-	Referenz	-
Ja	53	13 (12)	40 (8)	-	1,01 (0,44-2,29)	0,986
Hepatische Enzephalopathie (HE) prä-TIPS				0,276		
Nein	519	93 (88)	426 (90)	-	Referenz	-
Ja	58	13 (12)	45 (10)	-	1,38 (0,80-2,39)	0,244
Navigations-technik				0,370		
Durchleuchtung mit Orientierung an anatomischen	98	18 (18)	80 (19)	-	-	-

<i>Landmarks</i>						
Ultraschall	393	79 (78)	314 (75)	-	-	-
Andere	31	5 (5)	26 (6)	-	-	-
Ziel-Lebervene				0,445		
Rechts	453	93 (92)	360 (89)	-	-	-
Mitte	46	7 (7)	39 (10)	-	-	-
Links	5	1 (1)	4 (19)	-	-	-
Portosystemischer Druckgradient (PSDG)						
prä-TIPS		22 ± 6	22 ± 6	0,621	-	-
post-TIPS		10 ± 4	10 ± 4	0,292	-	-
Differenz		11 ± 5	12 ± 5	0,847	-	-
Stent-Art				0,140		
PTFE	138	18 (20)	120 (31)	-	-	-
BMS	345	74 (80)	271 (69)	-	-	-
Stent-Anzahl				0,724		
1 Stent	386	70 (73)	316 (77)	-	-	-
>1 Stent	122	26 (27)	96 (23)	-	-	-
INR		1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,451	-	-
Kreatinin		1,6 ± 1,5	1,2 ± 0,8	0,001	-	0,646
Bilirubin		2,8 ± 3,9	1,9 ± 2,0	<0,001	-	0,149
Auftreten Frühkomplikationen				0,008		
Nein	366	60 (57)	306 (65)	-	Referenz	-
Ja	211	46 (43)	165 (35)	-	1,11 (0,68-1,79)	0,685

Erneuter Aszites nach > 30 Tagen				0,013		
Nein	321	46 (49)	275 (61)	-	Referenz	-
Ja	222	48 (51)	174 (39)	-	1,68 (1,06-2,67)	0,029
HE nach > 30 Tagen				0,042		
Nein	204	29 (31)	175 (39)	-	Referenz	-
Ja	339	64 (69)	275 (61)	-	1,38 (0,80-2,39)	0,244
TIPS-Dysfunktion				0,002		
Nein	229	40 (43)	189 (43)	-	Referenz	-
Ja	308	54 (57)	254 (57)	-	2,16 (1,35-3,47)	0,001
TIPS-Reduktion notwendig				0,045		
Nein	501	84 (89)	417 (93)	-	Referenz	-
Ja	41	10 (11)	31 (7)	-	1,45 (0,70-3,01)	0,323
TIPS-Verschluss notwendig				0,526		
Nein	535	94 (100)	441 (98)	-	-	-
Ja	7	0 (0)	7 (2)	-	-	-
fett gedruckte Werte = signifikant (gemäß der in Zeile 3 definierten Signifikanzniveaus)						

5. Diskussion

5.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer detaillierten retrospektiven Datenanalyse eines nicht selektierten Patientenkollektivs (insgesamt 577 TIPS-Patienten), über einen Zeitraum von 25 Jahren an der Charité.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit unterlag keinen Ausschlusskriterien bezüglich TIPS-Indikationen, Schwere der Grunderkrankung, Nebenerkrankungen, Art und Indikation der TIPS-Anlage sowie Stent-Art. Dies resultiert in einem, im Vergleich zu anderen Studien, großen und heterogenen Patientenkollektiv^{76,77,96}. Alter, Geschlechterverteilung, Grunderkrankungen und Schwere der Lebererkrankung bei TIPS-Anlage unterscheiden sich im Durchschnitt bzw. Median jedoch wenig von vergleichbaren retrospektiven Auswertungen^{72,80,81,86}. Der deutliche Männerüberschuss (67%) des Patientenkollektivs ist kongruent mit der Epidemiologie der Leberzirrhose in Deutschland (und anderen Industrieländern) und erklärt sich vor allem durch das höhere Vorkommen von chronischem Alkoholabusus bei Männern als bei Frauen², sodass insgesamt von einer weitestgehend repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden kann.

Die Nachbeobachtungszeiträume der einzelnen Patienten variieren in der vorliegenden Studie stark (Spannweite 1 bis 262 Monate). Dies liegt zum einen am retrospektiven Studiendesign, in dem Patienten unterschiedlich lange nachbeobachtet werden konnten. Ein weiterer Faktor ist der Status der Charité als (über-)regionales Referenzzentrum für TIPS-Anlagen. Die Patienten, die aus peripheren Krankenhäusern zur TIPS-Anlage an die Charité kamen, wurden teilweise im Verlauf in heimatnahen Kliniken nachbeobachtet und an der Charité nicht mehr vorstellig. Ein zudem immer wieder in den Patientenakten beschriebenes Phänomen ist eine mangelnde Compliance, insbesondere bei Patienten mit aktivem Alkoholabusus, die dazu führt, dass Nachsorgetermine an der Charité nicht wahrgenommen wurden. Das Problem der Compliance sowie die Nachsorge in heimatnahen Krankenhäusern tragen wahrscheinlich zur insgesamt hohen Anzahl (67%) an Patienten bei, die in der Nachbeobachtung als *lost to follow-up* zensiert wurden.

5.2 Prozedurale Daten

Die primäre und sekundäre technische Erfolgsrate der TIPS-Anlagen an der Charité lag bei 74% und 66%. Sie ist damit in Relation zu anderen Publikationen vergleichsweise niedrig^{76,96}. So weist die retrospektive Studie von Hayek et. al⁹⁶ eine primäre und sekundäre technische Erfolgsrate von 93% und 98% auf. Diese Studie inkludierte allerdings nur Patienten mit BCS, sodass die Patienten

bei TIPS-Anlage deutlich jünger (im Durchschnitt 36 Jahre) und hepatisch gesünder (MELD-Scores 6 bis 25) waren, als die Patientenpopulation der Charité (Durchschnittsalter 56 Jahre; MELD-Scores 6 bis 40). Die in der vorliegenden Arbeit angegebenen Erfolgsraten sind daher möglicherweise repräsentativer, als die in Studien mit strengeren Ausschlusskriterien und weniger heterogenem Patientenkollektiv publizierten Erfolgsraten. Ähnlich verhält es sich mit der retrospektiven Studie von Sommer et. al⁷⁶, deren primäre technische Erfolgsrate von 97% sich auf ein Patientenkollektiv mit ausschließlich elektiven TIPS-Anlagen bezieht. Weiterhin ist zu beachten, dass viele Publikationen keine Angaben zum technischen Erfolg machen^{72,73,79,80}, sodass es möglicherweise insgesamt einen *reporting bias* für sehr gute Erfolgsraten gibt.

339 Patienten (59%) erlitten nach TIPS-Anlage mindestens eine Episode einer neu aufgetretenen oder aggravierten HE. Diese im Vergleich zur Literatur (15-48%^{54,56}) hohe Inzidenz ist möglicherweise auf einen zu hohen TIPS-Fluss in den ersten Jahren zurückzuführen. Maßnahmen, die einem exzessiven Shuntfluss entgegenwirken, wie das weniger starke Aufdilattieren von Stents auf ≤ 8 mm anstatt 10mm, werden zunehmend angewandt⁵⁹. Die niedrige Rate an notwendigen TIPS-Reduktionen in der vorliegenden Analyse (41 Patienten oder 7%) erklärt sich daraus, dass die HE im Großteil der Fälle medikamentös erfolgreich behandelt werden konnte.

5.3 TIPS-Dysfunktion

Eine TIPS-Dysfunktion trat im gesamten Beobachtungszeitraum bei 40% der Patienten des vorliegenden Studienkollektivs auf, davon bei fast der Hälfte der Patienten (43%) mehrfach. Diese Inzidenz ist etwas niedriger als in vergleichbaren retrospektiven Datenauswertungen, die sowohl TIPS-Anlagen mit beschichteten Stents als auch BMS inkludierten (Spannweite 39-50% innerhalb des ersten Jahres)^{73,76}. Möglicherweise trägt die hohe jährliche Interventionsrate an der Charité und die damit einhergehende Routine zur niedrigen Rate an TIPS-Dysfunktion bei. Erfahrene durchführende Interventionsradiologen (Durchführung von >20 TIPS-Anlagen pro Jahr) wurden in einer retrospektiven Studie als möglicher protektiver Faktor für TIPS-Dysfunktion identifiziert⁷³. Dieser Parameter ließ sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit retrospektiv meist nicht objektiv erheben und floss daher nicht in die vorliegende Arbeit ein.

Einflussfaktoren für die Durchgängigkeit eines TIPS sind, abgesehen von der Stent-Art, bislang kaum bekannt. Ergebnisse randomisierter Studien gibt es für diese Fragestellung nicht, die vorliegenden Erkenntnisse stammen aus mono- oder multizentrischen retrospektiven Datenanalysen. Eine große retrospektive Studie (361 TIPS-Anlagen in Beijing, China) hat einen hohen MELD-Score als möglichen Risikofaktor für TIPS-Dysfunktion identifiziert, allerdings

basierend auf einem Studienkollektiv mit sehr eng definierten Ein- und Ausschlusskriterien⁷⁹. Zudem kommt eine weitere retrospektive Studie (von 189 TIPS-Anlagen in Essen) wie beschrieben zu dem Ergebnis, dass die Durchgängigkeit (neben der Stent-Art) mit der Erfahrung des durchführenden Interventionsradiologen korreliert⁷³. In dieser Studie haben Alter, Geschlecht, Schwere der Grunderkrankung und die TIPS-Indikation keinen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen einer TIPS-Dysfunktion⁷³. Demgegenüber zeigte eine retrospektive Studie (174 TIPS-Anlagen in Oregon, USA), bei der nur TIPS-Anlagen mit PTFE-Stents inkludiert wurden, dass ein höheres Alter ein signifikanter Risikofaktor in Hinblick auf TIPS-Dysfunktion ist⁷⁴. Zusätzlich waren hier ein niedriger *Body Mass Index* sowie ein höherer PSDG nach TIPS-Anlage mit einer TIPS-Dysfunktion assoziiert⁷⁴. Außerdem waren klinisch nicht erfolgreiche TIPS-Anlagen (keine Aszites-Regredienz und/oder erneute Varizenblutung) mit einer TIPS-Dysfunktion assoziiert⁷⁴. Einschränkend ist zu erwähnen, dass diese Studie die TIPS-Dysfunktion als TIPS-Verschluss („*TIPS occlusion*“) definiert, sodass mutmaßlich Thrombosen und Stenosen mit Lumeneinengungen unter 100% nicht Bestandteil der Analyse waren⁷⁴. Somit handelte es sich um ein sehr eng definiertes Patientenkollektiv, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse begrenzt.

In der vorliegenden Analyse waren ein MELD-Score ≥ 18 bei TIPS-Anlage, die TIPS-Indikation „Kombination aus Varizenblutung und Aszites“ und die Implantation von BMS signifikant mit einem höheren Risiko für TIPS-Dysfunktion assoziiert. Das Alter hatte zudem einen kleinen und grenzwertig signifikanten Einfluss. Erwartungsgemäß war in der vorliegenden Studie die Verwendung von BMS signifikant mit einem erhöhten Risiko (HR 1,49) für Shunt-Dysfunktion assoziiert. Damit reihen sich die vorliegenden Ergebnisse in den weitestgehenden wissenschaftlichen Konsens bezüglich der besseren TIPS-Durchgängigkeit bei der Verwendung beschichteter Stents ein^{9,66,69}. Im Beobachtungszeitraum dieser Studie wurden an der Charité BMS standardmäßig verwendet. Dies liegt zum einen an den höheren Kosten für PTFE-Stents⁷⁸. Zum anderen gibt es noch keinen wissenschaftlichen Konsens, ob die bessere Durchgängigkeitsrate der PTFE-Stents auch zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt^{9,69,87}. Zwei RCTs stellten für PTFE-Stents signifikant weniger TIPS-Dysfunktion sowie erneutes Auftreten der klinischen Korrelate fest, als bei BMS, sowie einen möglicherweise damit einhergehenden Überlebensvorteil für die Patienten^{9,87}. Eine weitere RCT bestätigte ebenfalls die signifikant geringere Rate an TIPS-Dysfunktionen, fand jedoch keinen direkten Überlebensvorteil⁶⁹. Auch retrospektive Datenanalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich einer Mortalitätssenkung (kein Überlebensvorteil durch PTFE-Stents bei Li et. al⁷⁵; geringeres Mortalitätsrisiko durch PTFE-Stents bei Bucsecs et. al⁷² sowie Tan et. al⁷⁷).

In Anbetracht der hier beschriebenen Ergebnisse und der Empfehlungen der Leitlinie für PTFE-beschichtete Stents ist die zukünftig häufigere Verwendung von PTFE-Stents an der Charité (insbesondere für Risikogruppen) zu erwarten. Zu prüfen wäre in diesem Zusammenhang auch, ob die Verwendung PTFE-beschichteter Stents, trotz initial höherer Kosten, im Verlauf (z.B. durch weniger Hospitalisierungstage und niedrigere Reinterventionsraten) wirtschaftlicher ist als die Verwendung von BMS. Eine Studie zeigte in einer zwei Jahre nach TIPS-Anlage durchgeführten Kostenanalyse kumulativ höhere Kosten für PTFE-Stents⁹⁷. Daten für den Langzeit-Verlauf gibt es allerdings bisher nicht.

Der Einfluss des Patientenalters auf das Risiko für TIPS-Dysfunktion war in der vorliegenden Analyse nur grenzwertig signifikant ($p = 0,055$) und zudem sehr klein (HR 1,01). Eine weitere retrospektive Studie zeigt eine signifikante Assoziation zwischen Patientenalter und dem Risiko einer TIPS-Dysfunktion⁷⁴. Bisher konnten andere Studien keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen⁷³. Somit bleibt die Bedeutung des Patientenalters für die TIPS-Dysfunktion nicht eindeutig geklärt. Sollte das Alter auch in weiteren Studien als möglicher Prädiktor bestätigt werden, kann diese Erkenntnis helfen, das Outcome der TIPS-Anlage für ältere Patienten zu optimieren, etwa durch kürzere Nachsorgeintervalle oder die standardmäßige Verwendung von beschichteten Stents ab einem definierten Patientenalter.

In der vorliegenden Analyse war ein MELD-Score ≥ 18 ein signifikanter Risikofaktor für TIPS-Dysfunktion. Dies deckt sich mit dem Ergebnis der zuvor genannten umfangreichen retrospektiven Datenauswertung, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen MELD-Score und TIPS-Dysfunktion zeigte⁷⁹. Die Studie bezog sich allerdings auf ein stark selektiertes Patientenkollektiv (nur Patienten mit Hepatitis-B-assoziiertes Leberzirrhose, nur PTFE-Stents)⁷⁹. Die vorliegende Arbeit kann die Bedeutung des MELD-Scores für das Risiko einer TIPS-Dysfunktion in einem größeren, unselektionierten Studienkollektiv bestätigen. Zudem zeigt sie, dass der in früheren Studien beschriebene, für Mortalität prognoserelevante MELD-Grenzwert ≥ 18 auch für TIPS-Dysfunktion relevant ist^{91,92}. Für Patienten mit einem MELD-Score ≥ 18 kann die routinemäßige Verwendung PTFE-beschichteter Stents helfen, ihr Risikoprofil zu optimieren. Um das Fortschreiten der Leberzirrhose mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion möglichst zu verhindern bzw. zu verlangsamen, kommt der optimalen Therapie der Grunderkrankung bei diesen Patienten zudem eine wichtige Rolle zu. Engmaschige interdisziplinäre Nachsorgetermine können helfen, um eine fortlaufende Evaluation der Therapie und der Leberfunktion zu gewährleisten sowie die TIPS-Funktion zu überprüfen.

Die TIPS-Indikation „Kombination aus Sekundärprävention Varizenblutung und Aszites“ war in der vorliegenden Analyse signifikant mit einem deutlich erhöhten Risiko (HR 2,02) für TIPS-Dysfunktion assoziiert. Dieser Zusammenhang ist bisher nicht beschrieben worden. Eine mögliche Erklärung ist, dass diese kombinierte Indikation selten erfasst wird. Zum einen gibt es einen relativen Mangel an Studien, die auf einem unselektierten Patientenkollektiv (bei dem Patienten aller TIPS-Indikationen in die Analyse einbezogen werden) beruhen. Zum anderen gibt es in den Studien, die formal alle TIPS-Indikationen berücksichtigen, meist nur die separaten Kategorien Aszites *oder* (Zustand nach) Varizenblutung, sodass hier mutmaßlich die Patienten mit beiden klinischen Manifestationen einer der beiden Gruppen zugeordnet wurden^{73,76}.

Die Ursache für das relativ erhöhte Risiko für TIPS-Dysfunktion dieser Patienten ist nicht klar. Die Tatsache, dass diese Patientengruppe sowohl Aszites als auch eine stattgehabte Varizenblutung aufweisen, kann bedeuten, dass es sich um Patienten mit einem akut auf chronischen Leberversagen (*acute on chronic liver failure, ACLF*) handelt. Das ACLF ist ein Syndrom aus einer akut dekompensierten Leberzirrhose und daraus resultierendem (Mehr)Organversagen (z.B. Leber, Niere, Gerinnung)⁹⁸. Möglicherweise spielt also neben der reinen Schwere der Lebererkrankung (MELD-Score) auch die Dekompensationsdynamik der Leberzirrhose eine Rolle für das Auftreten von TIPS-Dysfunktion nach TIPS-Anlage. Obwohl die Abgrenzung des ACLF zur reinen Dekompensation zunächst akademisch erscheinen mag, ist sie auch klinisch relevant, da dieser Prozess mit drastischen Verschlechterungen der Prognose einhergeht: Während die kompensierte Leberzirrhose ein medianes Überleben von 10-15 Jahren hat, sinkt diese Zahl bei Dekompensation auf 3 bis 5 Jahre⁷. Das ACLF weist hingegen eine deutlich erhöhte Mortalität von >15% innerhalb von 4 Wochen auf⁹⁹. Auch in der vorliegenden Analyse war die TIPS-Indikation „Aszites und Sekundärprävention nach Varizenblutung“ indirekt mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (über das erhöhte Risiko einer TIPS-Dysfunktion). Die Pathophysiologie eines möglichen Zusammenhangs zwischen ACLF und TIPS-Dysfunktion wäre in zukünftigen Studien genauer zu untersuchen. Die mit einem ACLF einhergehenden systemischen, inflammatorischen und hämodynamischen Veränderungen allein erscheinen keine ausreichende Erklärung zu liefern.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass TIPS-Patienten mit multiplen klinischen Manifestationen der portalen Hypertension eine relevante Subgruppe sind, deren Erfassung bislang möglicherweise vernachlässigt wurde. In zukünftigen Studien kann eine konsequente Datenerhebung unter Berücksichtigung von Patienten mit mehreren simultan auftretenden TIPS-Indikationen hilfreich

sein, um zu prüfen, ob diese Patienten grundsätzlich besonders vulnerabel für die Ereignisse TIPS-Dysfunktion und Tod sind.

5.4 Mortalität nach TIPS-Anlage

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine niedrige Mortalität nach TIPS-Anlage. Die kumulative 1-, 2- und 5-Jahres-Mortalität lag bei 13%, 17% und 23% und ist damit insgesamt deutlich geringer als bei anderen retrospektiven Datenauswertungen, die eine Spannweite der 1-Jahres-Mortalität von 23% bis 40% aufwiesen^{72,76,80,86}. Diese Daten stammen jedoch aus monozentrischen Studien von Krankenhäusern, die mit maximal 20 TIPS-Anlagen pro Jahr relativ geringe Interventionszahlen aufweisen. Es ist bekannt, dass die Mortalität von TIPS-Patienten in Zentren mit >20 TIPS-Anlagen pro Jahr signifikant niedriger ausfällt als in Kliniken mit weniger Routine¹⁰⁰. Die hohe jährliche Interventionsrate an der Charité von im Durchschnitt 33 TIPS-Anlagen pro Jahr trägt daher möglicherweise zur niedrigen Mortalität bei.

Die TIPS-Indikation “akute Varizenblutung” war in der vorliegenden Analyse hochsignifikant ($p=0,001$) mit einem deutlich erhöhten Sterblichkeitsrisiko (HR 4,75) nach TIPS-Anlage assoziiert. Akut blutende Varizen stellen stets einen Notfall dar, der per se mit einer hohen Mortalität einhergeht und zudem keine optimale TIPS-Vorbereitung (Planungsbildgebung, präinterventionelle Optimierung von Gerinnung und anderen Laborparametern, gegebenenfalls Parazentese prä-TIPS) zulässt. Diese erschwerten Voraussetzungen, gepaart mit den oft instabilen Notfall-TIPS-Patienten, bergen grundsätzlich ein höheres Risiko für ein schlechteres periinterventionelles Outcome, das insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung bereits in anderen Publikationen beschrieben wurde^{101,102}. Bisher wurde dieses höhere Risiko jedoch nicht in Form von HR quantifiziert^{85,8}. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen den Bedarf an weiteren Subgruppenanalysen für notfallmäßige TIPS-Anlagen bei akuter Varizenblutung. Auf großen Fallzahlen basierende Studienergebnisse (z.B. im Rahmen multizentrischer Studien) können helfen, zukünftig klare Empfehlungen für ein einheitliches Vorgehen zu definieren, von dem sowohl Patienten als auch die Entscheidungsträger profitieren.

Bislang gibt es aufgrund kleiner Fallzahlen in den Studien zu TIPS-Anlagen bei akuter Varizenblutung kaum klar definierte Kriterien, bei welchen Patienten aufgrund infauster Prognose von einer TIPS-Anlage abgesehen werden sollte¹⁰². Einzig ein Child-Pugh-Score ≥ 14 wird als kritische Grenze in der Leitlinie beschrieben³⁵. Eine Publikation hat zudem kürzlich aufgezeigt, dass ein modifizierter MELD-Score (Hämoglobin-MELD) für Patienten mit Varizenblutung zu

einer besseren Abschätzung der 90-Tages-Mortalität beitragen kann⁸⁰. Aktuell handelt es sich in den meisten Fällen bei der Indikation zur notfallmäßigen TIPS-Anlage um Einzelfallentscheidungen, die innerhalb kürzester Zeit getroffen werden müssen.

In der vorliegenden Studie war ein MELD-Score ≥ 18 mit einer signifikant gesteigerten Mortalität nach TIPS-Anlage assoziiert. Die Assoziation zwischen einem höheren MELD-Score und einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach TIPS-Anlage war zu erwarten, da es sich beim MELD-Score um ein vielfach validiertes Mittel zur Prognoseabschätzung nach TIPS-Anlage handelt^{56,90,80,89,103}. Die vorliegende Analyse bestätigt den in der Literatur beschriebenen, prognoserelevanten MELD-Grenzwert von ≥ 18 ^{91,92}. Dieser Grenzwert wurde in zwei retrospektiven Studien, basierend auf einem jeweils kleinen Patientenkollektiv, identifiziert ($n=166$ ⁹¹ bzw. $n=73$ ⁹²). In einer dieser Studien wurden zudem nur elektive TIPS-Anlagen inkludiert⁹¹. Die vorliegende Arbeit bestätigt dieses Ergebnis nun auch für ein unselektioniertes und deutlich größeres Patientenkollektiv. Sollte ein MELD-Score ≥ 18 auch in weiteren Studien signifikanter Prädiktor einer erhöhten Mortalität sein, könnte dieser Grenzwert zukünftig in den Leitlinien berücksichtigt werden. Dies kann helfen, die Therapie für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung zu optimieren. Patienten mit einem MELD-Score ≥ 18 sind auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in doppelter Hinsicht vulnerabel: Ihr Mortalitätsrisiko nach TIPS-Anlage erscheint grundsätzlich erhöht, während sie zusätzlich ein erhöhtes Risiko für TIPS-Dysfunktion aufweisen, was das Mortalitätsrisiko ebenfalls indirekt erhöht. Dies zeigt, dass Patienten mit fortschreitender Lebererkrankung immer weniger von einem TIPS als definitive Therapie profitieren. Für sie kann die Intervention insbesondere als *bridge to transplant* sinnvoll sein. Während Patienten mit hohem MELD-Score trotz TIPS insgesamt ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko haben, ist bekannt, dass ein TIPS das Wartezeit-Überleben verlängert und damit die Möglichkeit einer kurativen Therapie erhöht, ohne einen negativen Effekt auf das post-Transplantations-Überleben zu haben⁴⁹. Demzufolge wäre insbesondere für Patienten mit hohem MELD-Score (≥ 18) bei TIPS-Indikation eine Prüfung der Transplantationseignung und idealerweise die Listung zur Transplantation anzustreben. Eine Herausforderung bleibt die optimale Betreuung und Senkung des Mortalitätsrisikos während der Wartezeit bis zur Transplantation sowie für Patienten, die für eine Transplantation grundsätzlich nicht in Frage kommen. Im vorliegenden Patientenkollektiv waren nur 16% ($n = 90$) der Patienten bei TIPS-Anlage für eine Transplantation gelistet und 10% ($n = 59$) des Patientenkollektivs wurden innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes transplantiert. Diese relativ niedrigen Zahlen sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer retrospektiver Datenauswertungen, die Transplantationsraten von 6 - 14% aufwiesen^{72,73,76,80,86} und

unterstreichen die Bedeutung ergänzender Strategien zur Senkung des Mortalitätsrisikos nach TIPS-Anlage.

Die Behandlung von modifizierbaren Risikofaktoren im Rahmen der Nachbetreuung, wie z.B. der TIPS-Dysfunktion, kann das Outcome und die Mortalität nach TIPS-Anlage senken. Eine TIPS-Dysfunktion und damit einhergehend das klinische Wiederauftreten von Aszites nach TIPS-Anlage waren in der vorliegenden Analyse signifikant mit einem deutlich erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert (HR 2,16 und HR 1,68). Ein Zusammenhang zwischen TIPS-Dysfunktion bei Verwendung von BMS und erhöhtem Mortalitätsrisiko wurde in zwei bisherigen RCTs indirekt beschrieben^{9,87}. TIPS-Dysfunktion (und das klinische Korrelat neu auftretender Aszites) als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität wurde zudem in zwei retrospektiven monozentrischen Studien identifiziert^{77,83}. Die Aussagekraft beider Studien war jedoch aufgrund ihrer kleinen Fallzahlen (n = 81 bzw. n= 136) limitiert. Eine Studie bezog sich zudem nur auf Patienten mit der TIPS-Indikation Aszites⁷⁷. Die vorliegende Analyse bestätigt den Zusammenhang basierend auf einem deutlich größeren Patientenkollektiv und unabhängig von der TIPS-Indikation. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Prävention und Früherkennung von TIPS-Dysfunktion (sowie deren klinischer Korrelate) nicht nur die Morbidität, sondern auch die Mortalität nach TIPS-Anlage verbessern kann.

5.5 Limitationen und Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit unterliegt den Limitationen einer retrospektiven Datenauswertung von Beobachtungsdaten, sodass ein gewisser *selection bias* bezüglich des Patientenkollektivs sowie reverse Kausalitäten grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden können. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung kann trotz gewissenhaften Aktenstudiums nicht ausgeschlossen werden, dass in seltenen Fällen Daten übersehen wurden. Dies ist insbesondere in Anbetracht des Mangels an einheitlicher Dokumentation (wie sie bei prospektiven Studien vorliegt) relevant, was partiell zu relevanten Datenfehlraten führen kann. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass sich innerhalb der 25 Jahre Beobachtungszeitraum die krankenhausesinternen Dokumentationsstandards hin zu einer umfangreicheren und zunehmend standardisierten Dokumentation geändert haben, sodass ein möglicher *reporting bias* zu Lasten länger zurückliegender TIPS-Interventionen denkbar ist. Auch sind prozedurale Optimierungen der TIPS-Anlage sowie eine wachsende Routine innerhalb der Charité als TIPS-Zentrum im Laufe des Beobachtungszeitraums möglich, die potentiell zu einem besseren Outcome bei den TIPS-Anlagen der letzten Jahre, im Vergleich zu den Anfangsjahren des Beobachtungszeitraumes, geführt haben könnten. Bezüglich der externen Validität der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist einschränkend der hohe Anteil der

Patienten in der Kategorie *lost to follow-up* zu beachten. Dieser betrifft möglicherweise insbesondere die Patientengruppen, die aufgrund mangelnder Compliance (aktiver Alkoholabusus, weite Anfahrt zur Charité) nicht regelhaft an den Nachbetreuungsterminen teilnahmen. Ob diese Rate vergleichbar mit anderen Studien ist, lässt sich angesichts der diesbezüglich oft fehlenden Angaben nicht abschließend beurteilen.

5.6 Ausblick

Neben den hier durchgeführten Analysen bieten die erhobenen Daten Potential für zukünftige weitergehende Auswertungen. Eine dezidierte Subgruppenanalyse der Patienten mit notfallmäßiger TIPS-Anlage bei akuter Varizenblutung kann zukünftig weitere Erkenntnisse liefern (z.B. zur Überprüfung des prädiktiven Wertes des Hämoglobin-MELD-Scores zur Prognoseabschätzung bei dieser Subgruppe des Patientenkollektivs). Darüber hinaus könnte die Anwendbarkeit von Scores zur Abschätzung der Prognose bei Patienten mit ACLF auf TIPS-Patienten, mit mehr als einer TIPS-Indikation, getestet werden. Ob radiologisch-prozedurale Parameter (z.B. der maximale Winkel des Stent-Verlaufs oder der Ein- und Austrittswinkel des Stents in Bezug zu Pfortader und Lebervene) als mögliche Outcome-Prädiktoren in Frage kommen, konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden. Grund dafür war der große Anteil an fehlendem Bildmaterial für TIPS-Anlagen vor 2005. Zukünftige Datenauswertungen von an der Charité nach 2005 erfolgten TIPS-Anlagen könnten helfen, den möglichen Einfluss dieser Parameter auf TIPS-Dysfunktion, Komplikationen sowie Mortalität nach TIPS-Anlage zu identifizieren.

6. Zusammenfassung

Der TIPS stellt eine effektive Therapie für die Komplikationen der portalen Hypertension dar⁵⁰. Ein entscheidender Faktor für die (Langzeit-)Wirksamkeit und ein optimales Outcome nach TIPS-Anlage bleibt, neben der Mortalität, das Auftreten einer Shunt-Dysfunktion⁶. Dennoch gibt es bisher, abgesehen von der Stent-Art (*Bare metal* versus PTFE-beschichtet), keinen wissenschaftlichen Konsens zu möglichen Prädiktoren für die TIPS-Dysfunktion. Kenntnisse über Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion und Mortalität nach TIPS-Anlage können helfen, die Patientenselektion für TIPS-Anlagen zu optimieren und das Outcome der Patienten insgesamt zu verbessern. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mögliche Prädiktoren für den *primären Endpunkt* TIPS-Dysfunktion und den *sekundären Endpunkt* Mortalität nach TIPS-Anlage zu identifizieren.

Zu diesem Zweck erfolgte eine retrospektive Datenanalyse aller an der Charité erfolgten TIPS-Anlagen im Zeitraum von 1993 bis einschließlich 2018. Von 835 TIPS-Anlagen wurden nach Anwendung der Einschlusskriterien (TIPS-Anlage an der Charité, Patientenakte zur TIPS-Anlage vorhanden, Follow-up-Zeitraum ≥ 30 Tage) 577 Patienten inkludiert. Aus digitalen und analogen Patientenakten wurden demographische, klinische, laborchemische und prozedurale Parameter erfasst und statistisch ausgewertet. Neben deskriptiver Statistik erfolgte die Analyse von TIPS-Dysfunktion und Mortalität als Time-to-Event-Analysen mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen. Die Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion und Mortalität wurden im Rahmen der Time-to-Event-Analysen univariat und multivariat getestet und als Hazard Ratios quantifiziert. Kaplan-Meier-Kurven wurden erstellt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Rate an TIPS-Dysfunktion von 40% der Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum und eine kumulative Mortalitätsrate von 13%, 17% und 23% nach 1, 2 und 5 Jahren. Die Raten an TIPS-Dysfunktion und Mortalität sind damit niedriger als in vergleichbaren retrospektiven Datenauswertungen, was auf protektiven Effekten der hohen jährlichen TIPS-Anlage-Raten an der Charité beruhen könnte^{73,100}.

Risikofaktoren für eine TIPS-Dysfunktion waren die Verwendung von *Bare metal stents*, ein MELD-Score ≥ 18 sowie die kombinierte TIPS-Indikation „Aszites und Sekundärprävention Varizenblutung“, die bisher nicht als Risikofaktor für TIPS-Dysfunktion beschrieben worden ist.

Das Alter zeigte zudem eine grenzwertig signifikante Assoziation mit einem leicht erhöhten Risiko für TIPS-Dysfunktion.

Die vorliegenden Daten erweitern das bisher begrenzte Wissen über Risikofaktoren für eine TIPS-Dysfunktion. Sie könnten zukünftig einen Beitrag dazu leisten, Risikopatienten (z.B. mittels Risiko-Scores) zu identifizieren, die vom routinemäßigen Einsatz beschichteter Stents oder individualisierter, risiko-stratifizierter Nachsorge zur Früherkennung von In-Stent-Thrombosen und -Stenosen profitieren können.

Statistisch signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach TIPS-Anlage waren in der vorliegenden Arbeit das Auftreten von TIPS-Dysfunktion, das erneute Auftreten von Aszites >30 Tage post-TIPS, ein MELD-Score ≥ 18 sowie die TIPS-Indikation „akute Varizenblutung“. Dies unterstreicht die Bedeutung der TIPS-Dysfunktion (und klinischer Korrelate) als zentralen modifizierbaren Risikofaktor für die Mortalität und Morbidität nach TIPS-Anlage.

Die vorliegende Arbeit konnte, basierend auf einem großen Patientenkollektiv, sowohl den MELD-Score als Prädiktor eines erhöhten Mortalitätsrisikos nach TIPS-Anlage, als auch den prognoserelevanten MELD-Grenzwert ≥ 18 bestätigen. Dieser Grenzwert war sowohl direkt als auch indirekt (über das erhöhte Risiko einer TIPS-Dysfunktion) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Dies zeigt, dass Patienten mit zunehmender Schwere ihrer Lebererkrankung immer weniger von einem TIPS als definitive Therapie profitieren, während sie gleichzeitig (bei Transplantationseignung) eine steigende Chance auf ein Spenderorgan haben. Für diese Patientengruppe ist eine frühzeitige Transplantationslistung zu prüfen. Die Indikation zur TIPS-Anlage sollte frühzeitig, bei noch ausreichender Leberfunktion, gestellt werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer frühzeitigen interdisziplinären Abstimmung zwischen Gastroenterologie, Radiologie und Chirurgie im Rahmen der Festlegung eines patientenindividuellen Therapie- und -Nachsorgekonzepts.

Das signifikant erhöhte Mortalitätsrisiko von Patienten mit TIPS-Anlage bei akut blutenden Varizen ist in der Literatur vorbeschrieben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen den Bedarf an einheitlichen Empfehlungen für den optimalen Umgang mit dieser herausfordernden Patientengruppe. Zukünftige multizentrische Subgruppenanalysen können helfen, klare Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage bei akuten Varizenblutungen zu definieren.

Die vorliegende Arbeit zeigt klinisch relevante Ergebnisse, die in der Literatur bisher noch nicht beschrieben wurden (MELD-Score-Grenzwert ≥ 18 sowie kombinierte TIPS-Indikation als

Risikofaktoren für TIPS-Dysfunktion). Zudem konnten Daten früherer, kleinerer Studien in einem hier vorliegenden umfangreichen TIPS-Patientenkollektiv mit zum Teil sehr langen Follow-up Zeiträumen bestätigt werden. Diese Erkenntnisgewinne können insgesamt dazu beitragen, Morbidität und Mortalität nach TIPS-Anlage zu senken und das Outcome der Patienten zu verbessern.

8. Literaturverzeichnis

1. Büttner L; Aigner A; Pick L; Brittinger J; Steib CJ.; Böning,G; Streitparth F. 25 years of experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): changes in patient selection and procedural aspects. Insights into Imaging 2021 - eingereicht am 26.10.2021, aktuell im Review-Verfahren
2. Herold G. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter.eds.Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter.Köln:Herold, Gerd,2020:
3. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol 2018;69:718-735.
4. Eurotransplant. Annual Report 2019. Leiden: Eurotransplant Statistics Report Library2020.
5. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. Hepatol Int 2018;12:1-10.
6. Boyer TD, Haskal ZJ, Diseases AAftSoL. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. Hepatology 2010;51:306.
7. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-460.
8. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep 2020;2:100122-100122.
9. Bureau C, Garcia Pagan JC, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, Otal P, Abraldes JG, Peron JM, Rousseau H, Bosch J, Vinel JP. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. Liver Int 2007;27:742-747.
10. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 2016;375:1660-1670.
11. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. Hepat Med 2018;10:1-11.
12. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, Bañares R, Morillas R, Poca M, Peñas B, Augustin S, Garcia-Pagan JC, Pavel O, Bosch J. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. Hepatology 2016;63:197-206.
13. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol 2012;57:458-461.
14. Zuo L, Lv Y, Wang Q, Yin Z, Wang Z, He C, Guo W, Niu J, Bai W, Li K, Yu T, Yuan X, Chen H, Liu H, Xia D, Wang E, Luo B, Li X, Yuan J, Han N, Nie Y, Fan D, Han G. Early-Recurrent Overt Hepatic Encephalopathy Is Associated with Reduced Survival in Cirrhotic Patients after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. J Vasc Interv Radiol 2019;30:148-153.e142.
15. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015;63:1272-1284.

16. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
17. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, Lynen-Jansen P, Steib C.J., Trebicka J, Wiest R, Zipprich A. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Z Gastroenterol* 2019;611 - 680.
18. 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.
19. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
20. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, 3rd, Shiffman ML, DeMeo J, Cole PE, Tisnado J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889-898.
21. Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66:127-130.
22. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707.
23. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-1847.
24. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, Katakura T, Atsukawa M, Taki Y, Kimura Y, Nakatsuka K, Sakamoto C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46:78-85.
25. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-834.
26. Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, Ye XH, Hu CY, Lu GR, Lu DY, Phemba IL. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:290-299.
27. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704-2714.
28. Chmielewski J, Lewandowski RJ, Maddur H. Hepatorenal Syndrome: Physiology, Diagnosis and Management. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:194-197.
29. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N, Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR, Consortium T-A. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-632.
30. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968-974.
31. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with

hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.

32. Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, Colmenero J, Fernandez J, Navasa M, Arroyo V, Ginès P. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl* 2015;21:1347-1354.

33. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodés J. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.

34. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-335.

35. Götz M, Anders, M., Biecker, E., Bojarski, C., Braun, G., Brechmann, T., Dechêne, Dollinger, M., Gawaz, M., Kiesslich, R., Schilling, D., Tacke, F., Zipprich, A., Trebicka, E. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol* 2017;883-936.

36. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.

37. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.

38. Liu J, Petersen BT, Tierney WM, Chuttani R, Disario JA, Coffie JM, Mishkin DS, Shah RJ, Somogyi L, Song LM. Endoscopic banding devices. *Gastrointest Endosc* 2008;68:217-221.

39. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Cd004544.

40. Gülberg V, Schepke M, Geigenberger G, Holl J, Brensing KA, Waggershauser T, Reiser M, Schild HH, Sauerbruch T, Gerbes AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:338-343.

41. Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschênes M, Bui B, Perreault P, Fenyves D, Willems B, Marleau D, Bilodeau M, Lafortune M, Dufresne MP. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut* 2001;48:390-396.

42. Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy* 2002;34:690-697.

43. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:249-252.

44. 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.

45. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, Wiest R, Caca K, Hoffmeister A, Lutz H, Schoo R, Lorenzen H, Trebicka J, Appenrodt B, Schepke M, Fimmers R, Rebleeding GSGfPoV. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660-668.e661.

46. Zhang H, Li H, Zheng D, Sun CM, Wu J. TIPS versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in cirrhosis: A meta-analysis update. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017;37:475-485.

47. Balducci G, Sterpetti AV, Ventura M. A short history of portal hypertension and of its management. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:541-545.
48. Saad WE. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt before and after Liver Transplantation. *Semin Intervent Radiol* 2014;31:243-247.
49. Sellers CM, Nezami N, Schilsky ML, Kim HS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplant: Current state and future directions. *Transplant Rev (Orlando)* 2019;33:64-71.
50. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2688-2693.
51. Rosemurgy AS, Bloomston M, Zervos EE, Goode SE, Pencev D, Zweibel B, Black TJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus H-graft portacaval shunt in the management of bleeding varices: a cost-benefit analysis. *Surgery* 1997;122:794-799; discussion 799-800.
52. Russo MW, Zacks SL, Sandler RS, Brown RS. Cost-effectiveness analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic therapy for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2000;31:358-363.
53. Lüdemann WS, Florian; Gebauer, Bernhard. Standard Operating Procedure (SOP): TIPSS. Campus CVK, Geltungsbereich: Charité Interventionelle Radiologie
 . Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Klinik für Strahlenheilkunde 2011.
54. Dariushnia SR, Haskal ZJ, Midia M, Martin LG, Walker TG, Kalva SP, Clark TW, Ganguli S, Krishnamurthy V, Saiter CK, Nikolic B. Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1-7.
55. Shah RP, Sze DY. Complications During Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19:61-73.
56. Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013;59:1081-1093.
57. Saad N, Darcy M, Saad W. Portal anatomic variants relevant to transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008;11:203-207.
58. Keller FS, Farsad K, Rösch J. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Technique and Instruments. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19:2-9.
59. Schultheiß M, Bettinger D, Thimme R, Rössle M. [30 Years of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): casting a retrospective glance and future perspectives]. *Z Gastroenterol* 2020;58:877-889.
60. Clark TW. Management of shunt dysfunction in the era of TIPS endografts. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008;11:212-216.
61. Taylor AG, Kolli KP, Kerlan RK. Techniques for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Reduction and Occlusion. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19:74-81.
62. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts JP, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995;90:549-555.
63. Cura M, Cura A, Suri R, El-Merhi F, Lopera J, Kroma G. Causes of TIPS dysfunction. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1751-1757.
64. Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT, Rumeau JL, Pascal JP, Vinel JP, Joffre F. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997;25:1064-1069.
65. LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:779-786.
66. 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.
67. Cejna M. Should stent-grafts replace bare stents for primary transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *Semin Intervent Radiol* 2005;22:287-299.
 68. Barrio J, Ripoll C, Bañares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camúñez F, Simó G, Santos L. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005;55:120-124.
 69. Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, Minello A, Anty R, Chagneau-Derrode C, Bernard PH, Abergel A, Ollivier-Hourmand I, Gournay J, Ayoub J, Gaborit C, Rusch E, Giraudeau B, group S-T. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014;60:962-968.
 70. Yang Z, Han G, Wu Q, Ye X, Jin Z, Yin Z, Qi X, Bai M, Wu K, Fan D. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1718-1725.
 71. Qi X, Jia J, Bai M, Guo X, Su C, García-Pagán JC, Han G, Fan D. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Acute Variceal Bleeding: A Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:495-505.
 72. Bucsics T, Schoder M, Diermayr M, Feldner-Busztin M, Goeschl N, Bauer D, Schwabl P, Mandorfer M, Angermayr B, Cejna M, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Karner J, Karnel F, Reiberger T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) for the prevention of variceal re-bleeding - A two decades experience. *PLoS One* 2018;13:e0189414.
 73. Buechter M, Manka P, Gerken G, Canbay A, Blomeyer S, Wetter A, Altenbernd J, Kahraman A, Theysohn JM. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Portal Hypertension: Patency Depends on Coverage and Interventionalist's Experience. *Dig Dis* 2018;
 74. Jahangiri Y, Kerrigan T, Li L, Prosser D, Brar A, Righetti J, Schenning RC, Kaufman JA, Farsad K. Risk factors for stent graft thrombosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:S150-S158.
 75. Li YH, Xu ZY, Wu HM, Yang LH, Xu Y, Wu XN, Wan YM. Long-term shunt patency and overall survival of transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement using covered stents with bare stents versus covered stents alone. *Clin Radiol* 2018;73:580-587.
 76. Sommer CM, Gockner TL, Stampfl U, Bellemann N, Sauer P, Ganten T, Weitz J, Kauczor HU, Radeleff BA. Technical and clinical outcome of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: bare metal stents (BMS) versus viatorr stent-grafts (VSG). *Eur J Radiol* 2012;81:2273-2280.
 77. Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:389-395.
 78. Rössle M, Grandt D. TIPS: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:99-123.
 79. He F, Dai S, Xiao Z, Wang L, Yue Z, Zhao H, Zhao M, Lin Q, Dong X, Liu F. Pathological Predictors of Shunt Stenosis and Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Biomed Res Int* 2016;2016:3681731.
 80. Allegretti AS, Frenk NE, Li DK, Seethapathy H, Vela Parada XF, Long J, Endres P, Pratt DS, Chung RT, Ganguli S, Irani Z, Yamada K. Evaluation of model performance to predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *PLoS One* 2019;14:e0217442.
 81. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, König F, Pidlich J, Mendel H, Brunner H, Pichler L, Ferenci P, Lammer J, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Vienna--a decade later. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:608-613.
 82. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, Boyer TD. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000;118:138-144.

83. Heinzow HS, Lenz P, Köhler M, Reinecke F, Ullerich H, Domschke W, Domagk D, Meister T. Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5211-5218.
84. Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1995;23:123-128.
85. Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TW. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:155-161.
86. Rosenqvist K, Sheikhi R, Nyman R, Rorsman F, Sangfelt P, Ebeling Barbier C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment of variceal bleeding in an unselected patient population. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:70-75.
87. Wang L, Xiao Z, Yue Z, Zhao H, Fan Z, Zhao M, He F, Dai S, Qiu B, Yao J, Lin Q, Dong X, Liu F. Efficacy of covered and bare stent in TIPS for cirrhotic portal hypertension: A single-center randomized trial. *Sci Rep* 2016;6:21011.
88. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
89. Ronald J, Wang Q, Choi SS, Suhocki PV, Hall MD, Smith TP, Kim CY. Albumin-bilirubin grade versus MELD score for predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) creation. *Diagn Interv Imaging* 2018;99:163-168.
90. Montgomery A, Ferral H, Vasani R, Postoak DW. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:307-312.
91. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, McMahan CA. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004;231:231-236.
92. Lodato F, Berzigotti A, Lisotti A, Azzaroli F, Mosconi C, Giampalma E, Renzulli M, Cappelli A, Buonfiglioli F, Calvanese C, Zoli M, Golfieri R, Mazzella G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement for refractory ascites: a single-centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1494-1500.
93. Saad WE. The history and future of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: food for thought. *Semin Intervent Radiol* 2014;31:258-261.
94. Hsu MC, Weber CN, Stavropoulos SW, Clark TW, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Soulen MC, Nadolski GJ. Passive expansion of sub-maximally dilated transjugular intrahepatic portosystemic shunts and assessment of clinical outcomes. *World J Hepatol* 2017;9:603-612.
95. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
96. Hayek G, Ronot M, Plessier A, Sibert A, Abdel-Rehim M, Zappa M, Rautou PE, Valla D, Vilgrain V. Long-term Outcome and Analysis of Dysfunction of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Chronic Primary Budd-Chiari Syndrome. *Radiology* 2017;283:280-292.
97. Lauermann J, Potthoff A, Mc Cavert M, Marquardt S, Vaske B, Rosenthal H, von Hahn T, Wacker F, Meyer BC, Rodt T. Comparison of Technical and Clinical Outcome of Transjugular Portosystemic Shunt Placement Between a Bare Metal Stent and a PTFE-Stentgraft Device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:547-556.

98. Bajaj JS, Moreau R, Kamath PS, Vargas HE, Arroyo V, Reddy KR, Szabo G, Tandon P, Olson J, Karvellas C, Gustot T, Lai JC, Wong F. Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting Ready for Prime Time? *Hepatology* 2018;68:1621-1632.
99. 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;144:1426-1437, 1437.e1421-1429.
100. Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, Ahmed M. Hospital volume and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology* 2018;67:690-699.
101. Hermie L, Dhondt E, Vanlangenhove P, Hoste E, Geerts A, Defreyne L. Model for end-stage liver disease score and hemodynamic instability as a predictor of poor outcome in early transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment for acute variceal hemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1441-1446.
102. Bouzbib C, Sultanik P, Thabut D, Rudler M. Unsolved Questions in Salvage TIPSS: Practical Modalities for Placement, Alternative Therapeutics, and Long-Term Outcomes. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019;2019:7956717.
103. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2877-e2877.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Lisa Pick, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktoren für Shunt-Dysfunktion und Mortalität nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bei Patienten mit portaler Hypertension – Erfahrungen aus 25 Jahren an der Charité“ („Predictors of shunt dysfunction and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement in patients with portal hypertension – 25 years of experience at Charité university hospital“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. [Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Florian Streitparth für die gute Betreuung des Dissertationsvorhabens bedanken. Er hatte stets Vertrauen in die erfolgreiche Umsetzung unseres umfangreichen Forschungsvorhabens und hat mir spannende Einblicke in die Welt der Interventionsradiologie ermöglicht. Mein besonderer Dank gilt zudem meinem Zweitbetreuer Dr. rer. medic. Dr. med. Georg Böning für seine engagierte Unterstützung und sein immer offenes Ohr für fachliche und praktische Fragen. Die zuverlässige, kompetente Betreuung und die regen inhaltlichen Diskussionen mit beiden Betreuern haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Meiner Mitdotorandin Josefine Brittinger möchte ich für die angenehme und verlässliche Zusammenarbeit und die gegenseitige Motivation in den vergangenen dreieinhalb Jahren danken.

Ein großes Dankeschön möchte ich zudem an die Beschäftigten des Radiologie-Zentralarchivs des Virchow-Klinikums richten. Frau Mareike Höls, Frau Alicja Kayembe, Herr Christian Röhl und ihre Kolleginnen und Kollegen haben mich mit großer Sorgfalt und Geduld in der Auffindung und Anforderung zahlreicher Altakten unterstützt.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei Jonas Pick und Maike Winters, für ihren Zuspruch, ihre Ermutigung und Unterstützung während der Arbeit an meiner Dissertation bedanken.