

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

DISSERTATION

Periinterventionelle Komplikationen und hepatische Enzephalopathie nach Anlage
eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS) in der
Therapie der portalen Hypertension –
25 Jahre Erfahrung an der Charité

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josefine Brittinger

aus Oberhausen

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	6
Abstract in Deutsch	7
Abstract in English	9
1. Einleitung	11
1.1 Leberzirrhose.....	11
1.2 Folgen der Leberzirrhose	12
1.2.1 Portale Hypertension	12
1.2.2 Varizenblutung	14
1.2.3 Aszites	14
1.2.4 Hepatorenales Syndrom	15
1.3 Therapie der portalen Hypertension und ihrer Folgen	16
1.3.1 Therapie der Ösophagusvarizen und der akuten Ösophagusvarizenblutung	16
1.3.2 Therapie des Aszites.....	17
1.4 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS)	18
1.4.1 Entwicklung und Implantationstechnik.....	18
1.4.2 Indikationen und Kontraindikationen.....	19
1.5 Komplikationen der TIPS-Anlage.....	20
1.5.1 Periinterventionelle Komplikationen	20
1.5.2 Komplikationen im Verlauf	21
1.6 Hepatische Enzephalopathie	22
1.6.1 Epidemiologie, Pathogenese, Symptome und Therapie.....	22
1.6.2 Hepatische Enzephalopathie nach TIPS-Anlage.....	23
2. Herleitung der Aufgabenstellung	24
3. Material und Methoden	25
3.1. Datenerhebung und Patientenkohorte	25

3.2 Definitionen der untersuchten klinischen Einflussparameter.....	26
3.3 Technik der TIPS-Anlage.....	27
3.4 Follow-Up, TIPS-Revisionen und Endpunkte der Studie	29
3.5 Statistische Analyse.....	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Studienpopulation.....	31
4.2 Übersicht aller aufgetretenen Komplikationen	35
4.3 Analyse der Patienten mit interventionsbedingter hepatischer Enzephalopathie.....	37
4.3.1 Kohorte der Patienten mit hepatischer Enzephalopathie.....	37
4.3.2 Nominale und kategoriale potentielle Risikofaktoren.....	37
4.3.3 Metrische potentielle Risikofaktoren	39
4.3.4 Lebenszeitanalyse der Patienten mit TIPS-bedingter HE und Vergleichsgruppe.....	41
5. Diskussion	42
5.1 Periinterventionelle Komplikationen	42
5.2 Inzidenz der interventionsbedingten hepatischen Enzephalopathie.....	44
5.3 Prädiktive Faktoren der Entstehung einer interventionsbedingten HE	45
5.4 Diskussion möglicher Einflussfaktoren / Schwächen der Studie.....	47
6. Literaturverzeichnis.....	49
Eidesstattliche Versicherung	57
Lebenslauf	58
Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ASS	Acetylsalicylsäure
CHE	Covert Hepatic Encephalopathy
CT	Computertomographie
CTP Score	Child-Turcotte-Pugh Score
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Echokardiogramm
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HE	Hepatische Enzephalopathie
HF	Herzfrequenz
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	Intravenös
INR	International Normalized Ratio
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesions
MELD	Model of Endstage Liver Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NASH	Nicht-Alkoholische Steatohepatitis
NOAK	Neue orale Antikoagulationen
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OHE	Overt Hepatic Encephalopathy
OR	Odds Ratio
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSDG	Porto-Systemischer Druckgradient
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
pTT	Partielle Thromboplastinzeit

RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SOP	Standard Operating Procedure
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TPZ	Thromboplastinzeit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organisation

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Prognoseabschätzung mit CTP-Score [8]	12
Tabelle 2: Folgen des Leberversagens	12
Tabelle 3: Ursachen nicht-zirrhotoscher portaler Hypertension	14
Tabelle 4: Kontraindikationen laut der Guideline der American Association for the Study of Liver Diseases	20
Tabelle 5: Komplikationen nach TIPS-Anlage	22
Tabelle 6: West-Haven Kriterien zur Einschätzung der Hepatischen Enzephalopathie	22
Tabelle 7: Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores	27
Tabelle 8: Kohortenprofil.....	34
Tabelle 9: Übersicht aller aufgetretenen interventionellen und Frühkomplikationen (≤ 30 Tage)	36
Tabelle 10: Vergleich der Patienten ohne und mit aufgetretener hepatischer Enzephalopathie nach TIPS-Anlage n= 521.....	38
Tabelle 11: Statistische Auswertung der metrischen potentiellen Risikofaktoren.....	40
Tabelle 12: Literaturvergleich zu in dieser Studie signifikanten prädiktiven Faktoren der HE nach TIPS-Anlage.....	46
Abbildung 1: Pathophysiologie der portalen Hypertension [10]	13
Abbildung 2: Pathogenese des portalen Aszites [15].....	15
Abbildung 3: Behandlungspfad der akuten Ösophagusvarizenblutung [27]	17
Abbildung 4: Filtrationsprozess der Patientensuche	26
Abbildung 5: Anzahl der TIPS-Neuanlagen pro Jahr an der Charité.....	31
Abbildung 6: Darstellung des Alters nach Geschlecht als Boxplot	31
Abbildung 7: Verteilung des Child-Turcotte-Pugh-Score der Kohorte vor TIPS.....	34
Abbildung 8: Verteilung des MELD-Scores der Kohorte vor TIPS	35
Abbildung 9: Baumdiagramm zur Identifikation der Patienten mit interventionsbedingter, hepatischer Enzephalopathie	37
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung des Überlebens	41

Abstract in Deutsch

Einleitung

Die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension stellt eine technisch anspruchsvolle Intervention der modernen Radiologie dar. Mit fortschreitender Erfahrung, Verbesserung der Technik und der verwendeten Materialien sinkt die Rate des technischen Mißerfolges, sowie die Anzahl der periinterventionellen- und Spätkomplikationen. Die interventionsbedingte hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine der häufigsten Komplikationen, die mit einer Reduktion der Lebensqualität, einer erhöhten Hospitalisierungsrate sowie einer erhöhten Mortalitätsrate für den Patienten einhergeht.

Methoden

In der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie wurden Daten aller Patienten (n=835), die an der Charité Berlin zwischen 1993 und 2018 einen TIPS erhalten haben, über die Suchfunktion des radiologischen Informationssystem Centricity-RIS Software® ermittelt und aus deren Patientenakten in Papierform oder dem SAP-System aus Arztbriefen und vorhandenen Patientendokumenten entnommen. Neben den Häufigkeiten der aufgetretenen periinterventionellen- und Frühkomplikationen wurden das Auftreten der HE und prädiktive Faktoren für deren Entstehen nach TIPS Anlage analysiert. Zudem erfolgte eine Überlebenszeitanalyse als Kaplan-Meier Kurve der Patienten mit aufgetretener HE nach TIPS Anlage im Vergleich zur restlichen Kohorte.

Ergebnisse

559 (66,9%) der 835 eingeschlossenen Patienten waren Männer. Das mittlere Alter betrug 56 Jahre (11-86). Die häufigsten Ätiologien der Leberzirrhose waren Alkoholabusus (66,2%) und chronische Hepatitis B- oder C- Infektionen (11,9%). Die beiden meistgenannten Indikationen zur TIPS-Anlage waren die sekundäre Prävention von Ösophagusvarizenblutungen (55,6%) und der therapie-refraktäre Aszites (22%). Bei 747 (89,5%) der Patienten erfolgte die TIPS-Anlage elektiv. In den ersten 30 Tagen nach Anlage traten bei 170 (29,3%) Patienten TIPS-bezogene Komplikationen auf. Das Auftreten einer postinterventionellen HE bei 160 (30,7%) Patienten [70 (13,4%) \leq 30 Tage post-TIPS, 90 (17,3%) später] war mit einem hohen Patientenalter ($p < 0,001$), vorbestehender chron. Niereninsuffizienz ($p=0,019$), erhöhtem Kreatininwert ($p=0,007$), hohem MELD-Score ($p=0,004$) sowie einer großen Druckdifferenz des portosystemischen Druckgradienten vor und nach TIPS-Anlage ($p=0,006$), assoziiert.

Das mittlere Überleben in der HE-Gruppe ist um mehr als fünf Jahre niedriger als in der Vergleichsgruppe. Nach 5 Jahren lebten noch mehr als 75% der Patienten aus der Vergleichsgruppe. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 37% der Patienten mit HE verstorben.

Zusammenfassung

In dieser großen Kohortenanalyse konnte gezeigt werden, dass die TIPS-Anlage mit einer Komplikationsrate aller Komplikationen von ca. 30% einhergeht. Bezüglich des Auftretens der HE sollte eine moderate Senkung des PSDG sowie eine relative Kontraindikation des TIPS bei fortgeschrittener Nierenschädigung berücksichtigt werden.

Abstract in English

Background

The creation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with liver cirrhosis and portal hypertension is a technically demanding intervention in modern radiology. With advanced knowledge and perfection of techniques and materials the rate of periinterventional complications and technical failure decreased. Nevertheless, there is still a nonnegligible occurrence of new hepatic encephalopathy (HE) after TIPS which is associated with a reduced quality of life, an increased amount of hospitalization and poor long-term prognosis for the patient.

Methods

In this retrospective monocentric study collected data of all patients (n=835) who received a TIPS placement at Charité Berlin between 1993 and 2018 were filtered through the search function of our radiologic information system Centricity-RIS Software® and the patient information was extracted from patient data in paper and from the SAP System. Next to descriptive statistical analysis of the periinterventional and early-onset complications, predictive factors for the occurrence of hepatic encephalopathy after TIPS have been detected. Additionally, the Kaplan Meier Curve of survival of the patients with HE after TIPS compared to the rest of the cohort has been analyzed.

Results

559 (66,9%) of 835 included patients were men. The mean age was 56 years (11-86). Most common etiologies for chronic liver disease were alcohol abuse (66,2%) and chronic hepatitis B/C infections (11,9%). Most frequent indications for TIPS placement were secondary prevention of oesophageal variceal bleeding (55,6%) and refractory ascites (22%). In 747 (89,5%) cases TIPS placement was elective. Mean MELD-Score was 13 (6-40). Within the first thirty days after TIPS placement, 170 (29,3%) patients suffered from complications. Postinterventional HE occurred in 160 [30,7%] patients (70 (13,4%) within ≤ 30 days post-TIPS, 90 (17,3%) later on] and was associated with increasing age ($p < 0,001$), existing chronic kidney failure ($p = 0,019$), high creatinine levels ($p = 0,007$), high MELD-Score ($p = 0,004$) and a big difference of pre- and post-TIPS portosystemic pressure gradient ($p = 0,006$). The mean survival in the HE group is over 5 years lower than in the comparison group. After 5 years more than 75% of patients in the comparison group still lived, whereas 37% of patients in the HE-group already passed.

Summary

This large cohort study shows that TIPS placement comes with up to 30% complication rate. Concerning the occurrence of HE, moderate decreasing of the portosystemic pressure gradient and defining severe kidney damage as a relative contraindication for TIPS placement, should be accounted for.

1. Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die Inzidenz chronischer Lebererkrankungen, der Leberzirrhose und ihrer Folgen steigt seit 1990 weltweit stetig [1]. In Deutschland ist neben steigenden Todeszahlen auch die sozioökonomische Belastung beträchtlich. Im Jahr 2017 war in fast 90.000 Fällen eine Erkrankung der Leber die Ursache des stationären Aufenthaltes eines Patienten im Krankenhaus in Deutschland [2]. In der Gruppe der 25- bis 45-jährigen Patienten zählt die Leberzirrhose und deren Folgen zu den führenden Todesursachen [3].

Als häufigste Ursache der Leberzirrhose gelten Alkoholabusus sowie chronische Hepatitis B- und C-Infektionen. Erstmals wurde in der Global Burden of Disease Study der WHO 2017 auch die NASH (Non-alcoholic steatohepatitis) in den Kreis der häufigen Ursachen der Leberzirrhose aufgenommen [1]. Statistisch sind ungefähr zwei Drittel der betroffenen Patienten männlich [4]. Das Vorliegen von Alkoholabusus als häufigster Ursache stellt eine mögliche Erklärung der Geschlechterverteilung dar, da Männer weiterhin die Suchtstatistiken bezüglich Alkohol anführen [5].

Ursächlich für die Entstehung der Leberzirrhose ist eine durch die oben genannten Noxen verursachte chronische Inflammation des Lebergewebes, bei der zunächst ein fibrotischer Umbau stattfindet. Im Verlauf kommt es bei andauernder Exposition zu einer Leberzirrhose. Durch den Strukturumbau der Zellmatrix auf dem Boden von Nekrosen und Faservermehrung kommt es zu einer Knotenbildung und Verhärtung des Lebergewebes [6]. Ihr Auftreten ist irreversibel und geht mit diversen Symptomen und Folgeeffekten einher.

Die Leberzirrhose wird üblicherweise mit dem Child-Turcotte-Pugh Score, welcher ein Maß des Schweregrades der Leberschädigung darstellt, bewertet. Er berücksichtigt Albumin-, Bilirubin- und INR- Wert sowie das Vorhandensein von Aszites oder hepatischer Enzephalopathie. Dieser wurde ursprünglich zur Abschätzung des operativen Risikos für Patienten mit Varizenblutung und geplanter chirurgischer Shuntanlage zur Senkung des portosystemischen Druckes 1964 von Child und Turcotte entwickelt und später von Pugh modifiziert [7]. In einer Studie von 1987 konnte gezeigt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit in Jahren mit steigendem CTP-Score deutlich sinkt. Zudem steigt die perioperative Mortalitätsrate.

Child-Turcotte-Pugh Score (CTP)	A	B	C
Durchschnittliche Lebenserwartung in Jahren	15-20	4-14	1-3
Perioperative Mortalität in % (Abdominalchirurgie)	10	30	80

Tabelle 1: Prognoseabschätzung mit CTP-Score [8]

Ein weiterer Score zur Abschätzung der Krankheitsschwere und der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten ist der Model for Endstage Liver Disease (MELD)-Score, der im Jahr 2000 ursprünglich zur Risikoabschätzung bei der Anlage von transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts eingeführt wurde und heute zur Allokation von Spenderorganen bei der Lebertransplantation genutzt wird [9]. Die Erweiterung zum CTP-Score besteht in der Einbeziehung der Nierenfunktion in Form des Kreatininwertes bei dem MELD-Score.

1.2 Folgen der Leberzirrhose

Die Folgen der Leberzirrhose und damit einhergehenden abnehmenden Funktion der Leber als Synthese- und Entgiftungsorgan sind vielfältig. Sie können zur Übersicht orientierend in die beiden Kategorien „Synthese“ und „Abbau“ eingeteilt werden (vgl. Tabelle 2).

Mangelnde Synthese		Fehlender Abbau	
Ursache	Symptom	Ursache	Symptom
Albumin	Aszites	Bilirubin	Ikterus
Gerinnungsfaktoren	Blutungsneigung	Ammoniak	Enzephalopathie
Glukoneogenese	Hypoglykämien		
Akute Phase Proteine/ Komplementfaktoren	Immunschwäche		

Tabelle 2: Folgen des Leberversagens

1.2.1 Portale Hypertension

Die Leberzirrhose und der dadurch entstehende Verlust der Elastizität führt zu einer Veränderung des Blutflusses durch die Leber, welcher diversen Faktoren unterliegt (vgl. Abbildung 1).

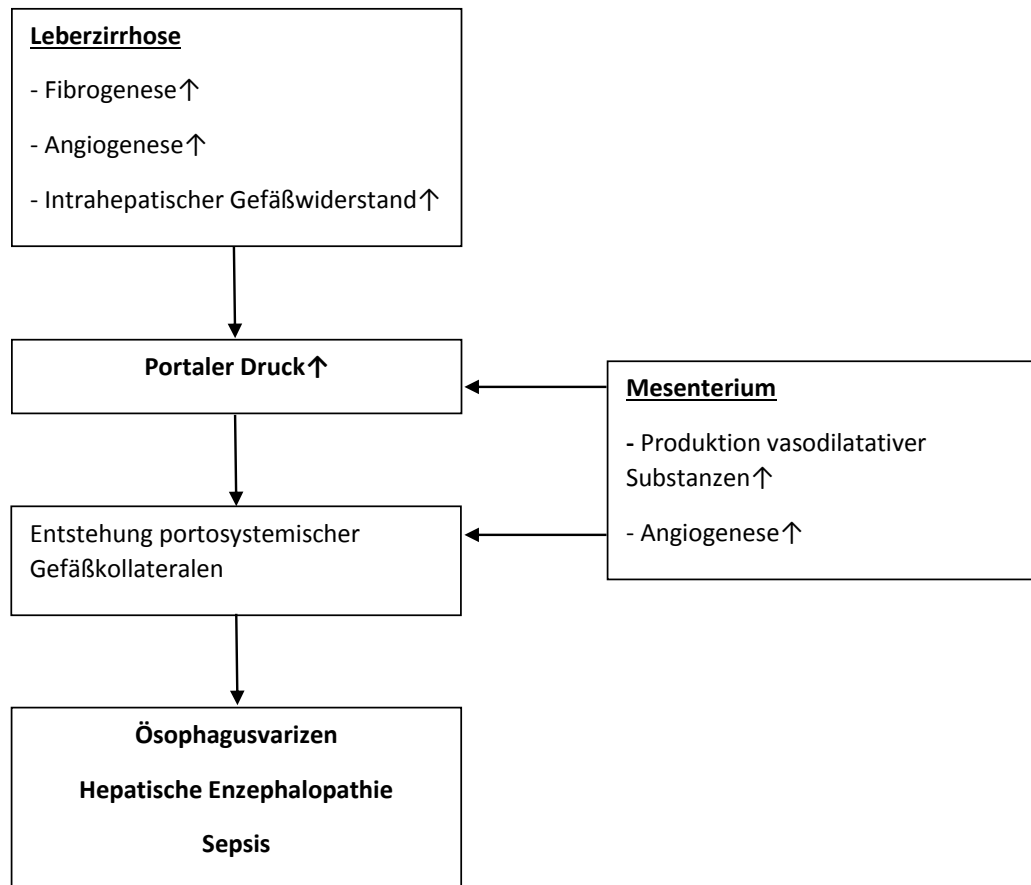


Abbildung 1: Pathophysiologie der portalen Hypertension [10]

Eine Erhöhung des Druckes im Stromgebiet der V. portae wird als portale Hypertension bezeichnet und ist definiert als Erhöhung des portosystemischen Druckgradienten (PSDG) zwischen V. cava inferior und Portalvene um mehr als 5 mmHg. In der Literatur sind Drücke von 10-12 mmHg als klinisch relevante Erhöhung angegeben [11]. Neben der Leberzirrhose sind auch andere Erkrankungen eine mögliche Ursache für die Entstehung portaler Hypertension (vgl. Tabelle 3).

Ursachen nicht-zirrhotischer portaler Hypertension		
Prähepatisch	Intrahepatisch	Posthepatisch
Extrahep. Portalvenenthrombose Portalvenenstenose Kompression der Portalvene durch Tumor Milzvenenthrombose Arterio-venöse Fistel der Milz Splenomegalie	Granulomatöse Erkrankungen (z.B. Tuberkulose, Sarkoidose u.v.m.) Arsen- oder Kupfersulfatvergiftung Polyzystische Erkrankungen M. Gaucher Rendu-Osler-Weber Syndrom Venocclusive Disease Kongenitale hepatische Fibrose Primär biliäre Cholangitis Primär sklerosierende Cholangitis Medikamentös-toxisch durch Amiodaron, MTX Zellweger Syndrom Budd-Chiari Syndrom Folgen der Radiatio	Obstruktion oder Thrombose der V. cava inferior Thrombose der Lebervenen Konstriktive Perikarditis Restriktive Kardiomyopathie Triskuspidalklappen- Funktionseinschränkung

Tabelle 3: Ursachen nicht-zirrhotischer portaler Hypertension

1.2.2 Varizenblutung

Zur Entlastung des portalvenösen Systems fließen in der Folge der portalen Hypertension bis zu 80% des portalen Blutflusses über Kollateralen zum Herzen. Diese insbesondere ösophagealen und gastralen Gefäße sind nicht auf den nun herrschenden Druck und die Blutmenge ausgerichtet, sodass es im Verlauf zu Aussackungen und strukturellem Umbau kommt, welcher über VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor) vermittelt wird [12]. Im Verlauf kann es bei stetig zu hohen PSDG-Werten >12mmHg zu Rupturen und Blutungen der Varizen kommen. Diese sind potentiell lebensbedrohlich und bedürfen einer unverzüglichen stationären Therapie [13].

1.2.3 Aszites

„Aszites“ stammt von dem griechischen Wort für Wassersucht ab und entspricht einer serösen Flüssigkeitsansammlung im Peritonealraum. Liegt bei einem Patienten das Symptom „Aszites“ vor, sind in mehr als 75% der Fälle eine vorliegende Leberzirrhose oder andere schwerwiegende Lebererkrankungen die Ursache [14]. Die Ursache der Entstehung des eiweißarmen Transsudats in die Bauchhöhle, auf dem Boden einer portalen Hypertension, ist multifaktoriell und in der folgenden Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Zum einen kommt es durch die abnehmende Lebersyntheseleistung zu einem Albuminmangel in Blut und Lymphflüssigkeit, welcher zu einem sinkenden onkotischen Druck und steigenden hydrostatischen Druck führt. Zum anderen kommt es bei anhaltender portaler Hypertension zu einer renalen Natrium- und Wasserretention.

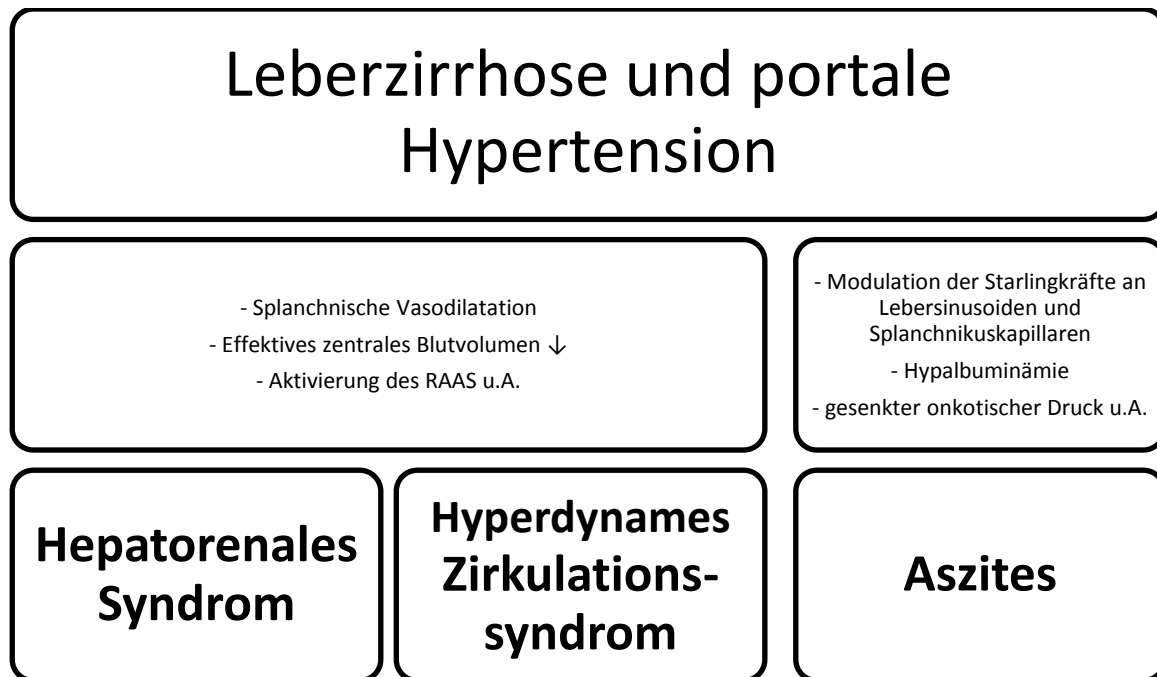


Abbildung 2: Pathogenese des portalen Aszites [15]

1.2.4 Hepatorenales Syndrom

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose kommt es zu intravasalem Volumenmangel sowie einer splanchnischen Vasodilatation. Zudem kommt es im Verlauf der Erkrankungen zu einer hepatischen Kardiomyopathie, welche eine reduzierte kardiale Auswurfstärke zur Folge hat. Diese Faktoren führen zu einem verminderten renalen Blutfluss. Es kommt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems, die reflektorisch zu einer Natriumretention und renalen Vasokonstriktion führen und gemeinsam mit inflammatorischen Prozessen zur Entstehung eines hepatorenalen Syndroms führen [16].

Im Falle eines bestehenden hepatorenalen Syndroms ist die Gabe von vasokonstriktiven Substanzen wie z.B. Terlipressin und die Substitution von Albumin indiziert [17].

1.3 Therapie der portalen Hypertension und ihrer Folgen

Die derzeit einzige kurative Therapie der Leberzirrhose und ihrer Folgen ist die Lebertransplantation. Aufgrund des Organmangels in Deutschland, des häufig fortgeschrittenen Patientenalters, vorhandener Nebenerkrankungen und damit einhergehendem operativen Risiko, kommt bei vielen Patienten keine Lebertransplantation zum Einsatz. Die im Folgenden aufgeführten Therapieansätze sind daher symptomorientiert und nicht kurativer Natur.

1.3.1 Therapie der Ösophagusvarizen und der akuten Ösophagusvarizenblutung

Bei der Diagnosestellung einer Leberzirrhose besteht die Empfehlung zum Varizenscreening mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, auch bei asymptomatischen Patienten. In Abhängigkeit des Befundes und des Krankheitsverlaufes sollen dann alle 1-3 Jahre Folgegastroskopien erfolgen. Patienten ohne Ösophagusvarizen sollen keine medikamentöse Primärprophylaxe bekommen. Bestehen allerdings bereits kleine Varizen (< 5 mm), Blutungsbereitschaftszeichen (sogenannte red spots oder red wale signs), ein ChildPugh-Stadium C oder große Varizen (> 5 mm), besteht die Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe mit nicht-selektiven Betablockern, wie z.B. Carvedilol [18].

Zur endoskopischen Therapie bestehender Ösophagusvarizen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die am häufigsten verwendete und empfohlene Therapie ist die Ligatur der Varizen. Desweiteren besteht die Möglichkeit der Sklerotherapie durch Injektion von n-Butyl-2-Cyanoacrylat in die Varizengefäße.

Eine dramatische Folge der fortgeschrittenen Leberzirrhose ist die akute Ösophagusvarizenblutung, welche durch Hämatemesis, Meläna, Schwächegefühl mit einhergehender Vigilanzminderung und Synkopen symptomatisch werden kann. Varizenblutungen gehen meist mit einem erheblichen Volumenverlust einher, sind daher häufig hämodynamisch relevant und können zum hypovolämischen Schock bis hin zum Tod führen.

Wird bei einem Patienten der Verdacht einer Ösophagusvarizenblutung erhoben, sollte er innerhalb der folgenden 12 Stunden einer endoskopischen Behandlung zugeführt und bis zu dieser auf einer Intensivstation monitorüberwacht werden. Ist der Patient hämodynamisch instabil, besteht die Indikation zur sofortigen Notfall-Endoskopie. In der folgenden Abbildung 3 ist der, in den Sk2 Leitlinie zur Gastrointestinalen Blutungen von der „Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie“ empfohlene, Behandlungspfad einer akuten Varizenblutung schematisch dargestellt [27].

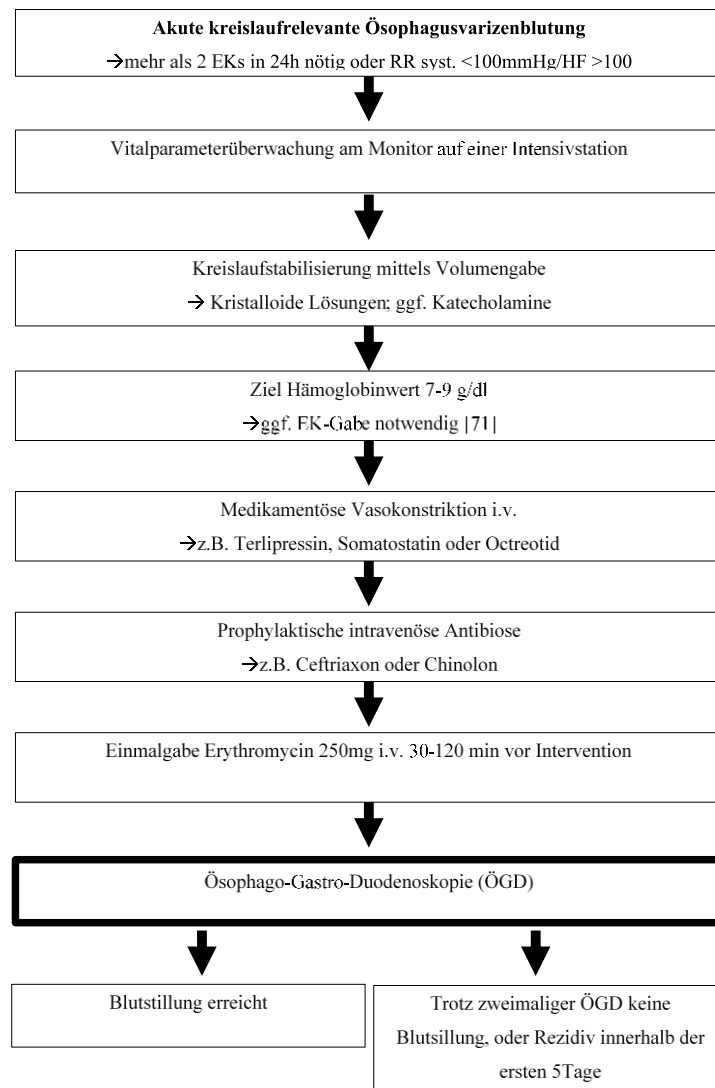


Abbildung 3: Behandlungspfad der akuten Ösophagusvarizenblutung [27]

1.3.2 Therapie des Aszites

Besteht bei einem Patienten mit portaler Hypertension eine klinisch relevante, symptomatische Menge an Aszites, besteht die Indikation zu therapeutischen Maßnahmen. Zunächst ist grundlegend eine eiweißreiche Ernährung zur Vorbeugung von Eiweißmangel und Sarkopenie

empfohlen. Bei ausgeprägter Hyponatriämie $< 120 - 125$ mmol/l ist zudem eine Flüssigkeitsrestriktion auf 1,5l pro Tag empfohlen [14]. Ausgeprägter Aszites sollte zeitnah der diuretischen Therapie mittels Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolacton) und Schleifendiuretika (z.B. Furosemid, Torasemid) zugeführt werden. Relative Kontraindikationen für den Einsatz der o.g. Medikamente sind die ausgeprägte Hyponatriämie < 125 mmol/l, hepatische Enzephalopathie ab Grad 2 sowie eine deutliche Nierenfunktionsverschlechterung unter der Therapie [19].

Therapieresistenter Aszites ist als die Wiederkehr der Aszites trotz diätetischer und diuretisch-medikamentöser Maßnahmen von mindestens drei Mal pro Jahr definiert. Großvolumige wiederholte Parazentesen sollten möglichst nicht über einen langen Zeitraum erfolgen. Bei Fehlen von Kontraindikationen sollte ihnen die Anlage eines transjugulären-intrahepatischen-portosystemischen Shunts (TIPS) vorgezogen werden [20].

1.4 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS)

1.4.1 Entwicklung und Implantationstechnik

Die grundlegende Idee zur Entwicklung eines TIPS wird Prof. Joseph Rosch zugeschrieben, welcher langjährig Leiter des Institutes für vaskuläre und interventionelle Radiologie am Oregon Health Science Center in Portland (USA) war [21]. Dieser führte die TIPS-Anlage erstmals 1969 an einem Hund durch. In den folgenden Jahren gab es einige Versuche durch verschiedene Arbeitsgruppen, diese Technik weiterzuentwickeln und am Menschen anzuwenden. Die erste erfolgreiche technische Umsetzung am Menschen erfolgte dann aber erst 1988 in Freiburg durch den Radiologen Martin Rössle und Julio Palmaz, welcher den dort verwendeten und nach ihm benannten Stent entwickelt hatte. In den Folgejahren erfolgten viele weitere TIPS-Anlagen in Freiburg zur Verbesserung der Technik und Senkung der Komplikationsrate der zunächst noch fast 8 Stunden dauernden Prozedur [22]. Die erste TIPS-Anlage an der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgte im Juni 1993.

Die verwendeten Stents entwickelten sich im Laufe der Jahre zunehmend weiter. Als die Implantation eines TIPS häufiger durchgeführt wurde, kam es zur Ablösung des Palmaz-Stents durch den selbst-expandierenden sogenannten Wallstent (Boston Scientific, Natick, MS). Dieser zeigte mit verschiedenen Längen- und Durchmesseroptionen eine größere Flexibilität in der Anwendung. Im Verlauf offenbarte sich, dass nach Stenteinlage bei vielen Patienten eine Intimahyperplasie im Stent auftrat, welche zu Stenosen und schlechten Durchflussverhältnissen führen kann. 2004 wurde daraufhin der beschichtete VIATORR-Stent (WL Gore, Flagstaff, Arizona) auf den Markt gebracht, welcher in Studien einen deutlichen Vorteil gegenüber den

Baremetal-Stents bezüglich der Offenheitsrate gezeigt hat [23][71]. Der VIATORR ist ein Nitinolstent mit einem unbeschichteten Abschnitt von 2cm an seinem Ende und einem Teil mit Polytetrafluoroethylen-Beschichtung von 4-8cm Länge. Die Größe des Durchmessers kann bei der Anlage zwischen 8-12mm variiert werden.

Bei der Anlage eines TIPS wird durch das Einbringen eines Stents in die Leber ein Kurzschluss zwischen dem intrahepatischen Anteil der Portalvene und einer Lebervene hergestellt und so der portosystemische Druck gesenkt. Häufig kann die Intervention in Sedierung vorgenommen werden und bedarf nur in Ausnahmefällen einer Vollnarkose mit Intubation des Patienten. Zunächst wird durch Punktion blind, ultraschall-gestützt ein Zugang zur rechten V. jugularis interna hergestellt. Ein Katheter wird nun über den rechten Vorhof in die V.cava inferior vorgeschoben. Nun wird die Lebervene ausgewählt, durch die punktiert werden soll. In der Regel wird hier die rechte Lebervene verwendet, kann aber bei Verlegung oder anatomischen Varianten auch durch die linke oder mittlere Lebervene ersetzt werden. Nun wird unter verschiedenen möglichen Navigationstechniken, beispielsweise Conebeam CT-gestützt, die Portalvene punktiert und darüber der Stent eingebracht [72]. In Abhängigkeit des Sinkens des portosystemischen Druckgradienten (PSDG), wird der Stent bis zum Ziel-Wert $< 12\text{mmHg}$ schrittweise weiter aufgedehnt [24]. Vereinzelt wurde beschrieben, dass ein moderates Senken um die Hälfte des Ausgangswertes (auch wenn diese $>12\text{mmHg}$ ist) bei Stents, die zur Reduktion therapieresistenter Aszites eingesetzt werden, von Vorteil ist [25]. Ein zu starkes Aufdehnen und damit Senken des PSDG ist nicht reversibel und kann nur durch Setzen eines Reduktionsstents korrigiert werden [26].

Das konkrete Vorgehen an der Charité mit Angabe der verwendeten Techniken und Materialien ist in Kapitel 3.3 im Methodenteil genauer dargelegt.

1.4.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die häufigsten Indikationen zur TIPS-Anlage sind die therapieresistente Aszites (vgl. Kapitel 1.3.2), sowie die sekundäre Prävention von Ösophagusvarizenblutungen. Weitere Indikationen sind unter anderem die therapieresistente akute Ösophagusvarizenblutung, portale hypertensive Gastropathie, das Budd-Chiari-Syndrom sowie das hepatorenale Syndrom.

Die TIPS-Anlage spielt in der Therapie der portalen Hypertension und ihrer Folgen heutzutage eine zentrale Rolle und wird in den deutschen Leitlinien zur Behandlung der Komplikationen der Leberzirrhose bei Versagen der medikamentösen Therapie sowie in den Leitlinien zur Behandlung Gastrointestinaler Blutungen empfohlen [19] [27].

In der Vergangenheit wurde der TIPS vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung Child B und C empfohlen, aktuell geht die Entwicklung allerdings in Richtung einer frühen TIPS-Anlage im Child A-Stadium [28].

Die Patienten zur TIPS-Anlage sind häufig höheren Alters, bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Grunderkrankung und haben zudem meist weitere Nebenerkrankungen. Daraus ergeben sich Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen während oder nach der TIPS-Anlage, aus denen sich die relativen und absoluten Kontraindikationen zur TIPS-Anlage ableiten.

Relative Kontraindikationen	Absolute Kontraindikationen
Hepatozelluläres Karzinom (v.A. zentral)	Primärprävention von Varizenblutungen
Obstruktion aller hepatischer Venen	Herzinsuffizienz
Portalvenenthrombose	Multiple hepatische Zysten
Schwere Koagulopathie (INR>5)	Unkontrollierte systemische Infektion oder Sepsis
Thrombozytopenie < 20,000/cm ³	Therapierefraktäre Gallenstauung
Moderate Pulmonale Hypertension (mPAP 30-50 mmHg)	Schwere Pulmonale Hypertension (mPAP >50 mmHg)
	Child Pugh >13/MELD >20 bei Notfall TIPS

Tabelle 4: Kontraindikationen laut der Guidelines der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [29]

1.5 Komplikationen der TIPS-Anlage

Die Komplikationen bei der TIPS-Anlage können zur Übersicht in die beiden Kategorien der periinterventionellen Komplikationen im Rahmen der Implantationsprozedur sowie der Frühkomplikationen bis 30 Tage nach Implantation eingeteilt werden.

1.5.1 Periinterventionelle Komplikationen

Die Anlage eines TIPS gehört zu den anspruchsvollen Prozeduren in der interventionellen Radiologie. Aufgrund ihrer technischen Komplexität und der häufig durch die Grunderkrankung vorliegenden strukturellen Veränderung der Leber mit abweichenden anatomischen Verhältnissen und deutlich eingeschränkter Funktion (wie z.B. Gerinnungsstörung), kommt es in einigen Fällen zu periinterventionellen Komplikationen.

Zunächst kann es bei der Punktion der V. jugularis interna zur versehentlichen Punktion der Pleura und somit Erzeugung eines Pneumothorax kommen. Im nächsten Schritt der TIPS-Anlage, dem Vorbringen des Katheters, kommt es in seltenen Fällen zu Arrhythmien. Diese sistieren häufig spontan bei der Entfernung des Drahtes vor Ort, können in seltenen Fällen aber auch interventionsbedürftig sein. Es ist daher empfohlen, während der gesamten Prozedur eine kontinuierliche EKG-Ableitung vorzunehmen [26].

In der Leber angelangt, kann die Entscheidung für eine der Lebervenen bei abweichenden anatomischen Verhältnissen komplex sein. Die Punktion der Portalvene, von der Lebervene kommend, stellt den komplexesten und potentiell risikoreichsten Teil der TIPS-Anlage dar [24][73]. Hierbei können im Falle der Fehlpunktion Verletzungen der Gefäße, Gallengänge sowie die Perforation der Leberkapsel auftreten. In seltenen Fällen kann es bei einer Verletzung der Leberarterien zu einer relevanten Blutung sowie zum Leberinfarkt als Folge der verminderten Blutversorgung kommen. Im Falle einer Gefäßverletzung wird die Blutung durch die grunderkrankungsbedingte Lebersyntheseeinschränkung und daraus folgend verminderten Blutgerinnung mit erniedrigten Quick-Wert sowie einer Thrombozytopenie aggraviert und kann potentiell lebensbedrohlich sein. Eine Punktion umliegender Organe, wie des Darms oder der rechten Niere, ist in der Literatur beschrieben, tritt aber sehr selten auf [30]. Bei der Platzierung des Stents in der Leber kann es zudem zu einer Fehlplatzierung kommen, welche in gravierenden Fällen bei der Verlegung der Gefäße zu einem kompletten Leberinfarkt führen kann. Neben der initialen Fehlplatzierung kann es auch im Verlauf zu einer Migration des Stents kommen, welche vor allem bei Baremetal-Stents beschrieben wurde [31] [32] [33].

1.5.2 Komplikationen im Verlauf

In den auf die TIPS-Anlage folgenden Tagen kann es zu weiteren Komplikationen kommen, die in der folgenden Tabelle 5 dargestellt sind [34] [29] [11]. Die in den ersten 30 Tagen nach Anlage auftretenden Komplikationen werden als „Frühkomplikationen“ aufgefasst.

Zu den unten genannten spezifischen Komplikationen kommen noch diverse mögliche allgemeine Interventionskomplikationen, wie beispielsweise eine Infektion des Shaldon-Katheters, eine allergischen Reaktion auf verwendete Medikamente und Materialien, eine Heparin-induzierte-Thrombozytopenie sowie unspezifische Symptome wie Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Dyspnoe.

Frühkomplikationen bis 30 Tage nach TIPS-Anlage
Stentinfektion, Abszeßbildung, Sepsis
Hämolyse
Stentstenose / Thrombose
Frühverschluss
Hepatische Enzephalopathie
Akutes Leberversagen
Rechtsventrikuläre Funktionsminderung
Pleuraerguss
Hepatorenales Syndrom
Postinterventionelles Delir
Infektion des Shaldon-Katheters
Dyspnoe

Tabelle 5: Frühkomplikationen bis 30 Tage nach TIPS-Anlage

1.6 Hepatische Enzephalopathie

1.6.1 Epidemiologie, Pathogenese, Symptome und Therapie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine potentiell-reversible Funktionsstörung des Gehirns mit kognitiven Einschränkungen, wie Müdigkeit und Erinnerungsstörung bis hin zum Coma hepaticum, auf dem Boden einer fortgeschrittenen Lebererkrankung. Zusammengefasst kommt es aufgrund der abnehmenden Entgiftungsleistung der Leber zu einem Anstieg verschiedener Substanzen im Blut. Die darunter führende Substanz „Ammoniak“ kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sich im Gehirn anreichern. Durch Aufnahme des Ammoniaks in die Astrozyten und dortige Verstoffwechslung zu Glutamin kommt es zur Erhöhung des osmotischen Druckes, was zu einer Zunahme des Intrazellulärvolumens und somit zum Hirnödem führt [35].

Zur Einschätzung des Schweregrades sind die West-Haven Kriterien verbreitet und allgemein anerkannt (vgl. Tabelle 6) [70].

Schweregrad	Klinische Symptome
0	Keine
1	Konzentrationschwäche, Mentale Verlangsamung, Antriebsschwäche
2	Starke Müdigkeit, Lethargie, verwaschene Sprache, Flapping Tremor
3	Starke Somnolenz, Desorientierung, Hypo- oder Hyperreflexie, Krämpfe oder Rigor
4	Koma, Muskeleigenreflexe erloschen, Muskelsteife

Tabelle 6: West-Haven Kriterien zur Einschätzung der Hepatischen Enzephalopathie [70]

Neben der Schwere der Grunderkrankung haben viele Faktoren wie zum Beispiel Exsikkose, Sarkopenie, Infektgeschehen, oder Hypoglykämien einen Einfluss auf die Entstehung einer Episode der HE. Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose haben beispielsweise bei höherem Alter, mittlerem arteriellen Blutdruck <80 mmHg sowie einem MELD-Score >15 ein erhöhtes Risiko, von einer HE betroffen zu sein.

Die Inzidenz der HE bei Zirrhosepatienten liegt in der Literatur, sehr unterschiedlich angegeben, bei ca. 30%. Die Rate der Neuerkrankungen pro fortgeschrittenem Erkrankungsjahr liegt bei ca. 20% [36]. Das Vorkommen der HE ist mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate, Einschränkung der Lebensqualität sowie erhöhter Mortalität assoziiert [37]. Eine zentrale Rolle in der Therapie der HE spielt die Therapie der Grunderkrankung bzw. der auslösenden Risikofaktoren, wie Infektgeschehen, Exsikkose etc..

Medikamentös kann über die Gabe von Lactulose die Ausscheidung des Ammoniaks über den Stuhl gefördert werden. Orale Antibiotika wie Rifaximin hemmen die Bildung und Aufnahme der Neurotoxine im Darm. Ist dies nicht ausreichend, kann eine Gabe von Albumin, L-Ornithinaspartat sowie Zink erwogen werden [38]. Bei erneuten Episoden einer HE kann eine präventive Gabe von Lactulose und/oder Rifaximin erfolgen [38].

1.6.2 Hepatische Enzephalopathie nach TIPS-Anlage

Durch die Anlage eines portosystemischen Shunts wird eine substantielle Menge des portalen Blutstroms dem cavalen Rückfluss zugeführt, bevor er die Leber passieren kann. Dies führt zu einer erhöhten Menge ungereinigten Blutes, welches das Gehirn erreicht. Daher kann es durch eine TIPS-Anlage zu einer Verschlechterung einer bereits bestehenden HE oder einer neu auftretenden HE kommen. Dies hat schwerwiegende klinische und prognostische Folgen für den Patienten und sollte vermieden werden [39]. Eine Therapie der HE nach TIPS-Anlage ist häufig medikamentös möglich, kann in seltenen Fällen aber auch die Notwendigkeit einer Shuntreduktion oder eines Shuntverschlusses zur Folge haben [40].

In ersten neuen Studien wurde gezeigt, dass eine moderate Senkung des PSDG und ein geringerer Durchmesser des Stents von 8mm von Vorteil bei der Prävention der hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage sein kann [41].

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Die Anlage eines Tranjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunt (TIPS) ist eine der technisch anspruchvollsten Interventionen in der Radiologie. Die Prozedur erfordert ein hohes Maß an Wissen und praktischer Erfahrung des Interventionalisten. Dennoch kann es in einigen Fällen zu Komplikationen während oder nach der TIPS-Anlage kommen. Unter den postinterventionellen Komplikationen ist die hepatische Enzephalopathie eine der häufigsten und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko des Patienten assoziiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die retrospektive Analyse von Komplikationen bei Patienten, welche zwischen 1993 und 2018 an der Charité Berlin eine TIPS-Anlage erhalten haben.

- 1) Analyse der Häufigkeiten von periinterventionellen Komplikationen bei der TIPS-Implantation und postinterventionellen Frühkomplikationen in den ersten 30 Tagen**
- 2) Analyse der Häufigkeit des Auftretens der hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage und prädiktiver Faktoren**
- 3) Analyse der Überlebenszeit der Patienten mit aufgetretener HE im Vergleich zur übrigen Studienpopulation**

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung und Patientenkohorte

Die Radiologie der Charité war 1993 eine der ersten Institutionen in Deutschland, die bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension die Implantation eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts durchführten. Alle Patienten seitdem bis einschließlich 2018, die eine TIPS-Anlage in der Charité bekommen haben, wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie ermittelt.

Die Filtration der einzuschließenden Patienten erfolgte mittels einer generierten Liste der Patienten mit dem Suchwort „TIPS“ und/oder „transjugulärer intrahepatischer Shunt“ in der Dokumentation im radiologischen Informationssystem Centricity-RIS Software®. Die dort hinterlegten Eingriffsberichte wurden gelesen und auf das tatsächliche Vorhandensein einer Neuanlage der TIPS in der Charité gefiltert. Alle Patienten mit einer erfolgreichen TIPS-Neuanlage in der Charité wurden eingeschlossen. Patienten mit Erstanlage in einem anderen Krankenhaus, frustriertem Anlageversuch oder fehlender Indikation zur TIPS-Anlage wurden an diesem Punkt ausgeschlossen (vgl. Abbildung 4).

Die Datenerhebung erfolgte aus der Patientendokumentation in Form von Arztbriefen, OP-Berichten, Laborwerten und weiterer Dokumentation. Diese liegt in der Charité bis zum Jahr 2005 in Papierform als Patientenakten im Archiv vor. Im Jahr 2005 wurde das SAP-System eingeführt, in dem die o.g. Dokumentation in digitaler Form gespeichert ist.

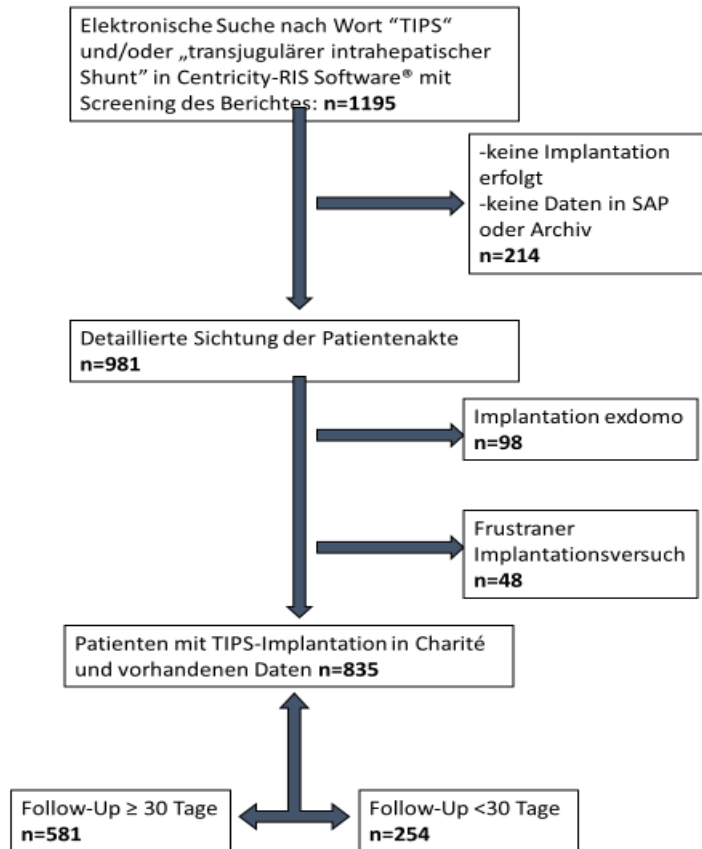


Abbildung 4: Filtrationsprozess der Patientensuche

3.2 Definitionen der untersuchten klinischen Einflussparameter

Zur Einschätzung des klinischen Zustandes des Patienten und des Schweregrades der vorliegenden Grunderkrankungen, wurden neben laborchemischen Parametern verschiedene weitere Merkmale und Scores erhoben, welche im Folgenden erläutert werden.

Eingeschlossen wurden die aktuellsten Laborwerte vor TIPS-Implantation, welche maximal 14 Tage zurückliegen durften. Die standardmäßig im Rahmen der Leberzirrhose-Diagnostik erhobenen Laborwerte haben sich aufgrund des stetigen medizinischen Wissenszuwachses im Betrachtungszeitraum von 1993-2018 deutlich gewandelt, sodass beispielsweise der INR-Wert bei älteren Patientenakten häufig nicht vorhanden war.

Aufgrund der verschiedenen Quickwert-Messmethoden (TPZ in %) im Laufe der Jahre wurde bei fehlender Vergleichbarkeit auf eine Umrechnung in den INR verzichtet und bei den betroffenen Patienten der Wert als „nicht vorhanden“ gewertet. Bezüglich der klinischen Präsentation des Patienten wurden alle Informationen aus der Dokumentation in Arztbriefen und Sonographiebefunden entnommen, wie zum Beispiel das Auftreten von Aszites oder hepatischer Enzephalopathie.

Die Graduierung der Schwere der jeweiligen Erkrankung oder des Symptoms wurde, wenn möglich, nach gängigen Klassifikationen eingeteilt. Zur Einschätzung des Schweregrades einer vorhandenen Hepatischen Enzephalopathie wurde die West-Haven Klassifikation genutzt (vgl. Tabelle 6 in Kapitel 1.6.1).

Zur weiteren Einschätzung des klinischen Zustandes des Patienten vor TIPS-Anlage wurde der Child-Turcotte-Pugh-Score als gängiger Score für die Leberzirrhose erhoben. In Fällen fehlender Dokumentation in Arztbriefen wurde der Score, bei vollständig vorhandenen Daten, errechnet.

	1Punkt	2Punkte	3Punkte	Child-Pugh	Punktzahl
Quick(TPZ in %)	>70	40-70	<40	A	5-6
Bilirubin mg/dl	<2,0	2,0-3,0	>3,0	B	7-9
Albumin g/dl	>3,5	3,0-3,5	<3,0	C	10-15
Aszites	keine	gering	ausgeprägt		
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV		

Tabelle 7: Berechnung des Child-Turcotte-Pugh-Scores

Desweiteren wurde der MELD-Score (Model End-Stage Liver Disease) erhoben, welcher in der klinischen Praxis zur Allokation von Spenderorganen verwendet wird und eine 3 Monats-Überlebensprognose ermöglichen soll. Er berechnet sich aus Kreatinin, Bilirubin und INR: $0.957 \times \text{Loge}(\text{Kreatinin mg/dl}) + 0.378 \times \text{Loge}(\text{Bilirubin mg/dl}) + 1.120 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 0.643$. Der Score wurde in der vorliegenden Arbeit nach Art der Ständigen Kommission Organtransplantation 2018 in die Schweregradgruppen Gruppe 1:0-10 ; Gruppe 2: >10-18 Gruppe 3: >18-25; Gruppe 4: >25 klassiert [42].

3.3 Technik der TIPS-Anlage

Die Abläufe bei der TIPS-Anlage unterlagen in den Jahren 1993-2018 einem stetigen Wandel und der Anpassung an den jeweiligen Wissensstand der interventionsradiologischen Gemeinschaft.

Im Folgenden werden die in der Charité standardisierten und in einer „Standard Operating Procedure (SOP)“ von 2017 festgehaltenen Abläufe bei der Anlage eines TIPS beschrieben [43]. Abweichungen von der hier beschriebenen Methode wurden bei der Datensammlung dokumentiert.

Zur Sicherung der Indikation und Darstellung der vorliegenden Anatomie (beispielsweise Nachweis perfundierter Lebergefäße und ausreichender Leberdeckung) erfolgt ein KM-gestütztes CT-Abdomen.

Die Indikation für eine TIPS-Anlage wird interdisziplinär von Gastroenterologen, Chirurgen und Radiologen gestellt. Bei Vorhandensein größerer Aszitesmengen erfolgt eine Aszitespunktion vor der Intervention. In der Regel kann die TIPS-Anlage in Analgosedierung mit Piriramid/Midazolam und lokaler Anästhesie an der Punktionsstelle erfolgen. In einigen Fällen, z.B. bei fehlender Compliance des Patienten oder Notfall-TIPS-Anlage mit liegender Sengstaken-Blakemore Sonde, erfolgt die Anlage in Vollnarkose. Die Punktion der V. jugularis interna wird unter sterilen Bedingungen mit Ultraschall-Steuerung vorgenommen. Nachdem der eingeführte Draht über das rechte Atrium bis zur Leber vorgeschoben wurde, wird nun unter Zurhilfenahme verschiedener Orientierungsmethoden wie Ultraschall oder Cone-Beam-CT die zu punktierende Lebervene ausgewählt. Die Sondierung erfolgt bevorzugt in die rechte Lebervene mit einem 4F-Multipurpose- oder Vertebralis-Katheter und J-Draht .035". In seltenen Fällen bei anatomischen Varianten, Vorliegen einer Leberventhrombose oder Budd-Chiari-Syndrom können auch die mittlere oder linke V.hepatica verwendet werden. Zur TIPS Anlage wird das TIPS-Set „Rösch-Uchida Transjugular Liver Access Set“ der Firma Cook Medical (USA) genutzt. Es erfolgt dann die Punktion der V. portae transhepatisch mit der TIPS-Nadel mit 30° - 60° Biegung. Bei korrekter intraportaler Positionierung, wird nun ein Pigtailkatheter zur Messung des portosystemischen Druckgradienten in die Pfortader eingebracht. Nun erfolgt die „Perkutane Transluminale Angiosplastie (PTA)“ des Stentstraktes mittels Lowprofile Ballon (Ø 8×60 oder 8×80 mm) und Applikation von 5000 I.E. Heparin. Nach Messung der benötigten Stentlänge, unter Zurhilfenahme eines gradierten Mess-Pigtailkatheters erfolgt die Einlage des Stents. Standardmäßig wird der Luminexx® Baremetal-Stent in der Länge 60 oder 80mm eingesetzt. In den letzten Jahren wird zunehmend standardmäßig auch bei jungem Patientenalter oder vorangegangenen TIPS-Okklusionen der Viatorr® Stentgraft (WL Gore, Flagstaff, Arizona) verwendet. Nun erfolgt die Ballondilatation des Stentes unter wiederholter Messung des portosystemischen Druckgradienten bis zum Erreichen des Zielwertes <12mmHg. Zum Abschluss werden die Katheter aus der V. jugularis entfernt und ein Shaldon-Katheter in Seldinger-Technik eingebracht. Die TIPS-Anlage wird als technisch erfolgreich gewertet, wenn ein Stent normotop eingebracht und eine Senkung des portosystemischen Druckgradienten unter 12mmHg erreicht werden konnte. Die technische Erfolgsrate hängt unter anderem mit dem Erfahrungsgrad des Anwenders und den vorliegenden Leberanatomie des Patienten zusammen [44].

Im Anschluss an die Anlage verbringt der Patient in der Regel 24 Stunden auf der Intensivstation zum Monitoring. Am nächsten Tag erfolgt eine Sonographie des Abdomens zur Lage- und Flusskontrolle des TIPS.

Bei fehlenden Komplikationen wird der Patient für weitere zwei Tage auf die internistische Normalstation verlegt. Insgesamt für 72 Stunden nach TIPS-Anlage wird der Patient vollheparinisiert und daraufhin für insgesamt 14 Tage nach TIPS-Anlage auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt. Treten keine Komplikationen auf, kann der Patient nach einigen Tagen das Krankenhaus verlassen.

3.4 Follow-Up, TIPS-Revisionen und Endpunkte der Studie

Nach erfolgter TIPS-Anlage in der Charité werden die Patienten bei klinisch stabilem Zustand in die Häuslichkeit entlassen. Eine Wiedervorstellung erfolgt in der Regel in der hepatologischen Ambulanz zur klinischen und sonographischen Untersuchung und Blutentnahme nach 3 Monaten sowie geplant alle 6 Monate zur angiographischen Verlaufskontrolle. Ein Abweichen dieses Zeitschemas wurde stets dokumentiert und geschah aus verschiedenen Gründen, wie z.B. bei neu auftretenden Symptomen und daraufhin Aufnahme des Patienten über die zentrale Notaufnahme oder mehrfach stabilen PSDG-Werten in den Verlaufskontrollen und daraufhin Verlängerung der Kontrollabstände. Endpunkte der vorliegenden Studie sind in den Kategorien Tod, Lebertransplantation, TIPS-Verschluss sowie Lost-to-FollowUp dokumentiert.

3.5 Statistische Analyse

Die Dokumentation des Datensatzes erfolgte in Microsoft Excel® sowie die statistische Analyse mit IBM® SPSS Statistics Version 25. Die Parameter sind bei qualitativen Variablen in absoluten Zahlen und relativen Zahlen in Prozent angegeben. Die quantitativen Variablen sind als Mittelwert mit Angabe der Spannweite dokumentiert.

Die Variablen sind in den beiden Gruppen „Patienten ohne postinterventionelle HE“ und „Patienten mit postinterventioneller HE“ auf ihre Unterschiedlichkeit getestet worden. Das Vorhandensein eines statistisch signifikanten Ergebnisses wurde bei einem p-Wert $<0,05$ angenommen.

Die nominalen und kategorialen Variablen wurden mittels Kreuztabellen getestet und je nach Mengenverteilung mit dem χ^2 nach Pearson oder dem Exakten Fisher Test interpretiert. Bei ordinalen Variablen ist der p-Wert des linear-mit-linear χ^2 angegeben.

Bei metrischen Variablen wurden zur Auswertung der ungepaarte T-Test sowie die binär logistische Regression verwendet. Neben dem χ^2 -Omnibus Wert sind auch die Exp (B) Werte mit der Odd's Ratio angegeben.

Die vergleichenden Zeitanalysen der Patientengruppen mit und ohne postinterventionelle hepatische Enzephalopathie zu Überleben und TIPS-Stenose wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

3.6 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Das Vorhaben der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde vor Erhebung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und von dieser genehmigt. (Antrag EA4/085/17)

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

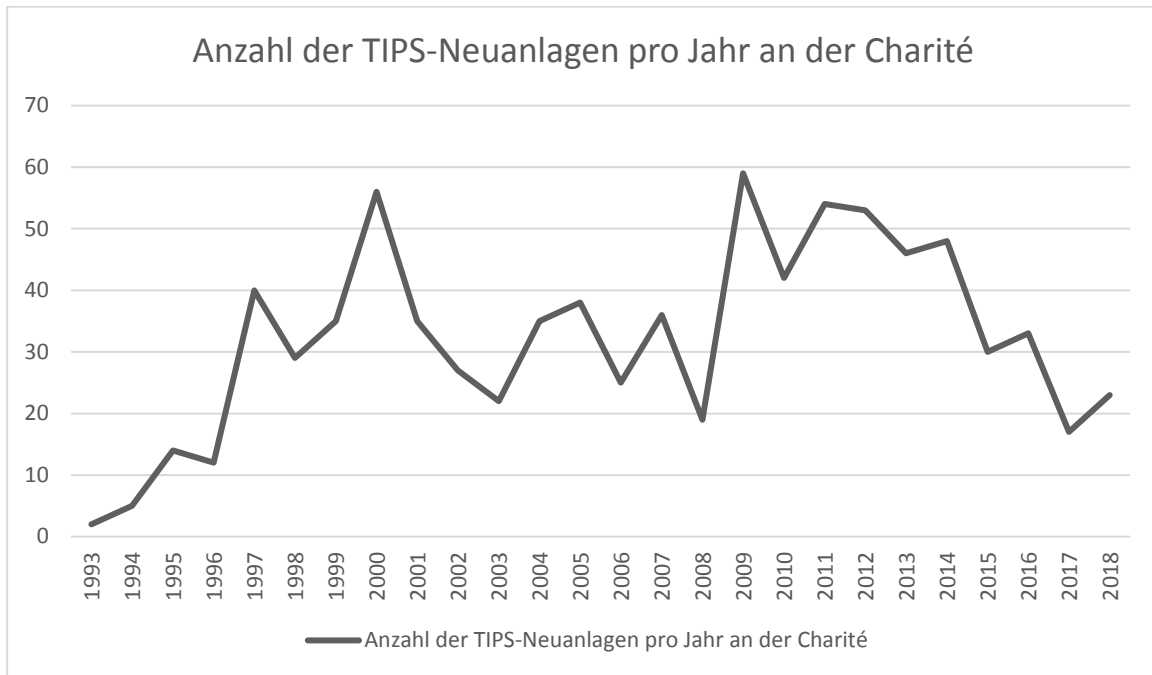


Abbildung 5: Anzahl der TIPS-Neuanlagen pro Jahr an der Charité

Das Kollektiv der Patienten, die von 1993-2018 eine TIPS-Anlage in der Charité bekommen haben, umfasst 835 Patienten (559 Männer; 66,9%) mit einem mittleren Alter von 56 Jahren (11-86) (vgl. Abbildung).

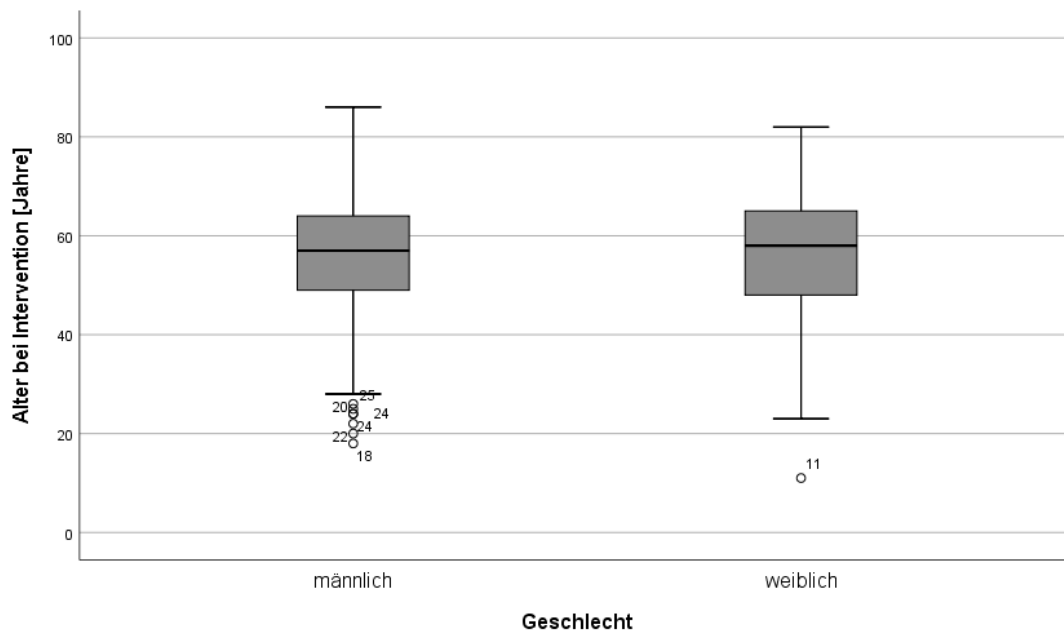


Abbildung 6: Darstellung des Alters nach Geschlecht als Boxplot

Die am häufigsten vertretenen Grunderkrankungen, die in der Kohorte zur TIPS-Indikation führten, sind C2-Abusus (553; 66,2%), chronische Hepatitis-Infektionen B und/oder C (99; 11,9%), eine Kombination aus C2-Abusus und Hepatitis Typ B/C (30; 3,6%), Kryptogene Leberzirrhose (44; 5,3%), Budd-Chiari-Syndrom (22; 2,6%), Primär Biliäre Cirrhose (18; 2,2%), Autoimmunhepatitis (13; 1,6%), Nicht-alkoholische Steato-Hepatitis (13; 1,6%) und medikamentös-toxische Leberzirrhose (10; 1,2%) (vgl. Tabelle 8). Weitere, seltener vertretene Grunderkrankungen, waren die Primär Sklerosierende Cholangitis (9; 1,1%), Sekundär Sklerosierende Cholangitis (2; 0,2%), M.Wilson (2; 0,2%), Hämochromatose (5; 0,6%), systemische Sarkoidose (2; 0,2%), zystische Fibrose (1; 0,1%), Ischemic Type Biliary Lesions (1; 0,1%), Alpha-1-Antitrypsinmangel (1; 0,1%), Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (1; 0,1%), Cirrhose Cardiaque (2; 0,2%), Systemische Mastozytose – D816V Mutation (1; 0,1%), Crigler-Najjar-Syndrom (1; 0,1%), Metastasen eines Mamma-CA (1; 0,1%) und die Kompression von Gefäßen der Leber durch intraabdominelle Tumoren und Metastasen (4; 0,5%) (in Tabelle 8 unter „Sonstige“ zusammengefasst).

Das therapie-refraktäre Aszites (184; 22%) und die sekundäre Prävention von Ösophagusvarizenblutungen (464; 55,6%) waren die beiden häufigsten Indikationen zur TIPS Anlage. Daneben gab es weniger häufige weitere Indikationen, wie die Akute therapie-refraktäre Ösophagusvarizenblutung (72; 8,6%), Portal-hypertensive Gastropathie (5; 0,6%), Akute gastrale Varizenblutung (11; 1,3%), Gastrale antrale vaskuläre Ektasie (2; 0,2%), Therapie-refraktärer hepatischer Hydrothorax (5; 0,6%), Hepatorenales Syndrom Typ 1 und 2 (24; 2,9%), Budd-Chiari-Syndrom (9; 1,1%), Venenverschlusskrankheit (4; 0,5%), Hepatopulmonales Syndrom (1; 0,1%), Chylothorax (1; 0,1%), sowie die beabsichtigte Senkung des PSDG vor abdominalchirurgischem Eingriff (5; 0,6%) (in Tabelle 8 unter „Sonstige“ zusammengefasst).

Parameter	Absolute Anzahl (Relativ in %)
Geschlecht	
Männlich	559 (66,9)
Weiblich	276 (33,1)
Grunderkrankung	
C2-Abusus	553 (66,2)
Hepatitis	99 (11,9)
Kombination aus C2-Abusus und Hepatitis	30 (3,6)
Kryptogene Zirrhose	44 (5,3)
Budd-Chiari-Syndrom	22 (2,6)
Primär Biliäre Cirrhose	18 (2,2)
Autoimmunhepatitis	13 (1,6)
Nicht-alkoholische Steato-Hepatitis	13 (1,6)
Medikamentös-toxische Leberzirrhose	10 (1,2)
Sonstige	33 (4)
Indikation zur TIPS-Anlage	
Therapie-refraktärer Aszites	184 (22)
Sekundäre Prävention einer Varizenblutung	464 (55,6)
Kombination aus Aszites und Varizenprävention	48 (5,7)
Therapierefraktäre akute Varizenblutung	72 (8,6)
Sonstige	67 (8,1)
Dringlichkeit der Anlage	
Elektive TIPS	747 (89,5)
Notfall-TIPS	88 (10,5)
Verwendete Lebervene	
V. hepatica dextra	657 (78,7)
V. hepatica intermedia	64 (7,7)
V. hepatica sinistra	7 (0,8)
Variante	5 (0,6)
Unbekannt	102 (12,2)
Verwendeter Stent bei Anlage	
Baremetal Stent	347 (41,6)
Beschichteter Viatorr Stent	191 (22,9)
Kombination mehrerer Baremetal Stents	144 (17,2)
Kombination mehrerer Viatorr-Stentgrafts	5 (0,6)
Mischung aus beiden Typen	34 (4,1)
Unbekannt	114 (13,6)
PSDG in mmHG Mittelwert	
Prä TIPS	22
Post TIPS	9,9
Druckdifferenz	12
Technischer Erfolg	
Ja	628 (75,2)
Nein	173 (20,7)
Unbekannt	34 (4,1)

Parameter	Absolute Anzahl (Relativ in %)
Follow-Up	
<30 Tage	254 (30,4)
≥30 Tage	195 (23,4)
≥6 Monate	81 (9,7)
≥1 Jahr	92 (11)
≥2 Jahre	122 (14,6)
≥5 Jahre	91 (10,9)
Endpunkt	
Tod	191 (22,9)
Lost-To-Follow-Up	547 (65,5)
Lebertransplantation	69 (8,3)
TIPS-Verschluss	26 (3,1)
Sonstige (Chirurgischer Shunt/Fehllage)	2 (0,2)

Tabelle 8: Kohortenprofil

Zur Beurteilung des Schweregrades der Grunderkrankung wurde der Child-Turcotte-Pugh Score verwendet. 160 (19,1%) Patienten hatten einen Score der Gruppe A, 495 (59,4%) Patienten in der Gruppe B und 148 (17,7%) Patienten in der Gruppe C. Bei 32 (3,8%) Patienten fehlten die Daten.

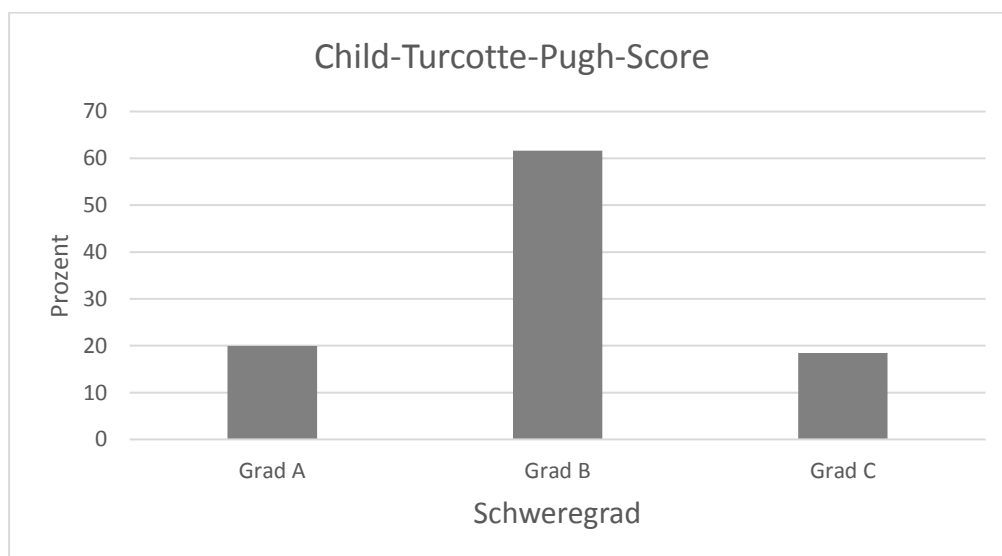


Abbildung 7: Verteilung des Child-Turcotte-Pugh-Score der Kohorte vor TIPS

Eine Angabe oder die Laborwerte zum Errechnen des MELD Scores war bei 690 (82,6%) der Patienten vorhanden. Es liegt keine Normalverteilung vor, der Median liegt bei 13 (6-40) (vgl. Abbildung 8).

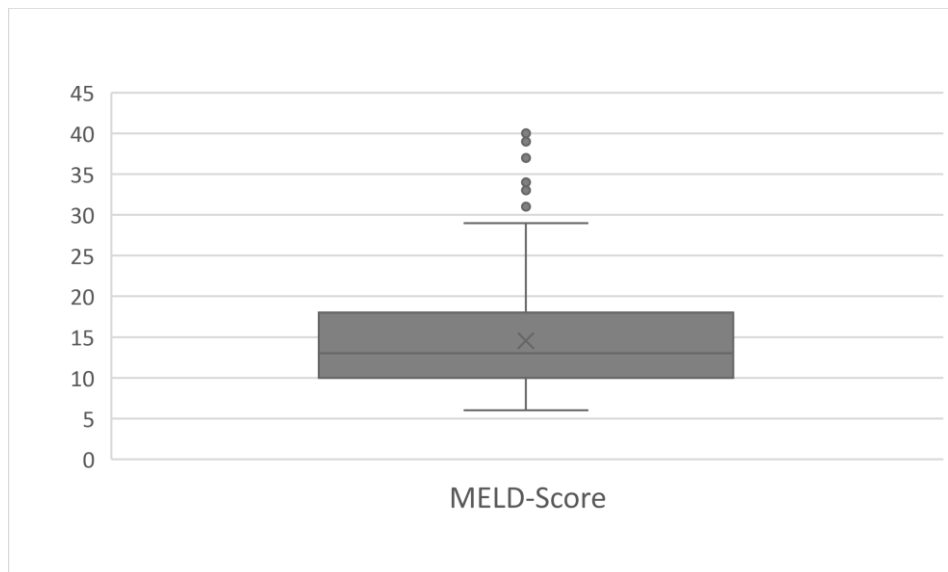


Abbildung 8: Verteilung des MELD-Scores der Kohorte vor TIPS

4.2 Übersicht aller aufgetretenen Komplikationen

Zur Auswertung der aufgetretenen Komplikationen während der TIPS-Anlage und in den ersten 30 Tagen danach (Frühkomplikationen), werden im Folgenden nur noch die Patienten betrachtet, welche über einen Follow-Up Zeitraum von mindestens 30 Tagen verfügen (n= 581). Insgesamt traten in dem betrachteten Kollektiv in den ersten 30 Tagen nach TIPS-Anlage bei 170 (29,3%) Patienten Komplikationen auf. 39 (6,7%) der Patienten erlitten mehr als eine Komplikation.

In der folgenden Tabelle 9 sind alle aufgetretenen Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach TIPS mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit aufgetragen.

Während der Intervention kam es in insgesamt 36 (6,2%) Fällen zu Komplikationen. Zu diesen Komplikationen zählen die transkapsuläre Punktion (14; 2,4%), Verletzung der Gallengänge (6; 1%), Hämobilie (1; 0,2%), Blutung (9; 1,5%), das Erschaffen einer biliären Fistel (1; 0,2%), Fehlplatzierung des Stents (3; 0,5%) sowie der Tod in Folge der Fehlplatzierung (2; 0,3%).

Übersicht aller aufgetretenen interventionellen und Frühkomplikationen (≤ 30 Tage nach TIPS) n= 581	
Parameter	Absolute Häufigkeit (Relativ in %)
Patienten ohne Komplikationen	411 (70,7)
Patienten mit mehr als einer Komplikation	39 (6,7)
Interventionsbezogen	36 (6,2)
Transkapsuläre Punktion	14 (2,4)
Verletzung der Gallengänge	6 (1)
Hämobilie	1 (0,2)
Blutung	9 (1,5)
Biliäre Fistel	1 (0,2)
Fehlplatzierung des Stents/ Stentmigration	3 (0,5)
Hepatischer Infarkt durch Fehlplatzierung, darauffolgend Tod	2 (0,3)
Systemisch	
Stentinfektion/Abszess	4 (0,7)
Frühverschluss	40 (6,9)
Hepatische Enzephalopathie ≤ 30 Tage nach TIPS	81 (13,9)
Akutes Leberversagen	6 (1)
Rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung	5 (0,9)
Tachykardie	2 (0,3)
Pleuraerguss	3 (0,5)
Hepatorenales Syndrom	3 (0,5)
Sonstiges	
Blutdruckabfall	1 (0,2)
Durchgangssyndrom	2 (0,3)
Infektion des Shaldon-Katheters	3 (0,5)
Thrombose außerhalb des Stents	1 (0,2)
Schmerzen	1 (0,2)
Gastrointestinale Beschwerden	2 (0,3)
Dyspnoe	1 (0,2)
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	2 (0,3)
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	1 (0,2)
Arzneimittlexanthem	1 (0,2)
Kontrastmittel-induziertes Akutes Nierenversagen	1 (0,2)
TAA bei VHF durch Vorlastanstieg	2 (0,3)
Extubation nicht möglich	1 (0,2)

Tabelle 9: Übersicht aller aufgetretenen interventionellen und Frühkomplikationen (≤ 30 Tage)

4.3 Analyse der Patienten mit interventionsbedingter hepatischer Enzephalopathie

4.3.1 Kohorte der Patienten mit hepatischer Enzephalopathie

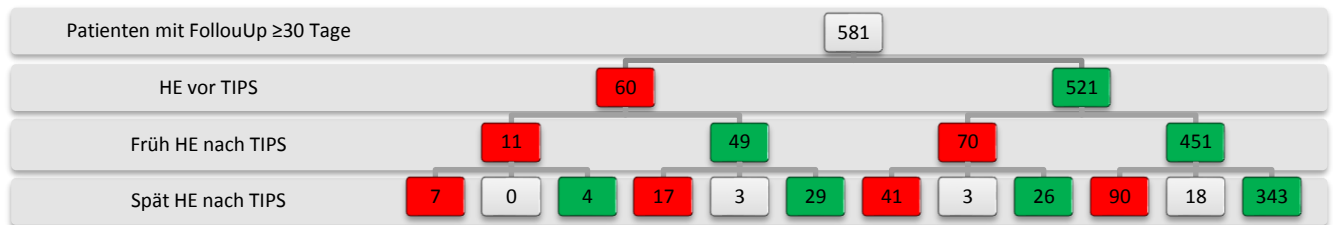


Abbildung 9: Baumdiagramm zur Identifikation der Patienten mit interventionsbedingter, hepatischer Enzephalopathie (rot= HE, grün= keine HE, grau= fehlende Daten)

Von den 581 Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 30 Tagen hatten 60 (10,3%) schon vor der TIPS-Anlage eine oder mehrere Episoden hepatischer Enzephalopathie. 55 Patienten hatten vorher eine HE Grad 1 bis 2 und 5 eine schwere HE Grad 3-4. Von diesen insgesamt 60 Patienten lagen zur postinterventionellen Situation bei 57 Personen ausreichende Daten vor. Von diesen 57 Personen erlitten 28 (49,1%) auch nach der TIPS-Anlage wieder eine hepatische Enzephalopathie. Diese deutlich höhere Inzidenz, im Vergleich zu Patienten ohne hepatische Enzephalopathie in der Anamnese, ist mit $p=0,009$ statistisch signifikant unterschiedlich. Die Odds Ratio beträgt 2,070. Um diesen Confounder in der weiteren Betrachtung auszuschließen, werden daher bei der Analyse der Risikofaktoren für die postinterventionelle HE nach TIPS-Anlage die 60 Patienten mit HE vor TIPS-Anlage ausgeschlossen. 160 (30,7%) Patienten von 521 erlitten nach der TIPS-Anlage die Komplikation einer neu aufgetretenen hepatischen Enzephalopathie. In 70 Fällen (13,4%) trat diese in den ersten 30 Tagen nach Anlage auf und bei 90 (17,3%) Patienten im weiteren Verlauf erneut oder zum ersten Mal als „Spätkomplikation“. Bei 18 (3,5%) der 521 Patienten liegen keine Daten zum Vorhandensein einer HE im späteren Verlauf vor, sodass in der Auswertung der Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) die maximale Anzahl der einbezogenen Fälle bei $n=503$ liegt.

4.3.2 Nominale und kategoriale potentielle Risikofaktoren

Die Parameter Geschlecht und Indikation zur TIPS-Anlage sind nicht signifikant unterschiedlich im Bezug auf das Auftreten einer HE. Patienten mit der zweithäufigsten Grunderkrankung, einer Virushepatitis, haben ein signifikant höheres Risiko, eine postinterventionelle HE zu bekommen als Patienten mit C2-Abusus ($p=0,005$).

Vergleich der Patienten ohne und mit aufgetretener Hepatischer Enzephalopathie nach TIPS-Anlage n= 521

Parameter	Absolute Häufigkeit (Relativ in %)	Keine HE	HE	p-value
Geschlecht	503			0.980
Männlich	336	229 (68,2)	107 (31,8)	
Weiblich	167	114 (68,3)	53 (31,7)	
Indikation zur TIPS-Anlage	503			0.087
Sekundäre Prävention einer Varizenblutung	125 (24,9)	96 (76,8)	29 (23,2)	
Therapie-refraktärer Aszites	283 (56,3)	182 (64,3)	101 (35,7)	
Akute Varizenblutung	31 (6,2)	20 (64,5)	11 (35,5)	
Sonstige	64 (12,7)	45 (70,3)	19 (29,7)	
Grunderkrankung	503			0.005
C2-Abusus	327 (65)	236 (72,2)	91 (27,8)	
Virushepatitis	58 (11,5)	32 (55,2)	26 (44,8)	
Kombination aus C2-Abusus und Hepatitis	20 (4)	14 (70)	6 (30)	
Budd-Chiari-Syndrom	17 (3,4)	15 (88,2)	2 (11,8)	
Sonstige	81 (16,1)	46 (56,8)	35 (43,2)	
Child-Pugh-Stadium	490			0.139
A	110	81 (73,6)	29 (26,4)	
B	325	216 (66,5)	109 (33,5)	
C	55	35 (63,6)	30 (36,4)	
Dringlichkeit der TIPS Anlage	503			0.756
Elektiv	469 (93,2)	319 (68)	150 (32)	
Notfall	34 (6,8)	24 (70,6)	10 (29,4)	
Komorbidität	122			0.019
Maligne Erkrankung (ohne HCC)	67	39 (58,2)	28 (41,8)	
Koagulopathie	12	11 (91,7)	1 (8,3)	
Chronische Niereninsuffizienz	43	23 (53,5)	20 (46,5)	
Relative Kontraindikation zur TIPS	47			0.005
HCC	17	5 (29,4)	12 (70,6)	
Portalvenenthrombose	24	15 (62,5)	9 (37,5)	
Sonstige	6	5 (83,3)	1 (16,7)	
Antikoagulation vor TIPS-Anlage	503			0.737
Keine	416 (82,7)	285 (68,5)	131 (31,5)	
Antikoagulation (z.B. ASS, Heparin, Marcumar, NOAK)	87 (17,3)	58 (66,7)	29 (33,3)	
Aszites vor TIPS	503			0.220
Keine	111 (22,1)	81 (73)	30 (27)	
Aszites	392 (77,9)	262 (66,8)	130 (33,2)	
Antibiose periinterventionell	453			0.087
Keine	337	238 (70,6)	99 (29,4)	
Antibiose	116	72 (62,1)	44 (37,9)	
Anästhesie während TIPS-Anlage	478			0.407
Analgesiedierung	437	292 (66,8)	145 (33,2)	
Vollnarkose	41	30 (73,2)	11 (26,8)	
Aszitespunktion vor TIPS-Anlage	469			0.118
Keine	147	107 (72,8)	40 (27,2)	
Aszitespunktion	322	211 (65,5)	111 (34,5)	
Varizenembolisation periinterventionell	498			0.222
Keine	359	236 (65,7)	123 (34,3)	
Ja	138	102 (73,2)	37 (26,8)	
Navigationstechnik bei TIPS-Anlage	437			0.192
Blind	87	51 (58,6)	36 (41,4)	
Sonographie	327	224 (68,5)	103 (31,5)	
Sonstige	23	14 (60,9)	9 (39,1)	

Ziellebervene	443			0,780
Rechts	395	263 (66,6)	132 (33,4)	
Mitte	39	26 (66,7)	13 (33,3)	
Links, Variante	9	7 (77,8)	2 (22,2)	
Verwendeter Stent	437			0,673
Baremetal Stent	302	203 (67,2)	99 (32,8)	
Beschichteter Stent Viatorr	107	68 (63,6)	39 (36,4)	
Sonstige	28	20 (71,4)	8 (28,6)	
Technischer Erfolg der Anlage	480			0,091
Kein Erfolg	93	70 (75,3)	23 (24,7)	
Erfolg	387	256 (66,1)	131 (33,9)	
TIPS Stenose im Verlauf	485			0,066
Keine	278	181 (65,1)	97 (34,9)	
Stenose	207	151 (72,9)	56 (27,1)	
Reduktion des TIPS im Verlauf	491			0,000
Keine	455	331 (72,7)	124 (27,3)	
Reduktion	36	5 (13,9)	31 (86,1)	
Verschluss des TIPS im Verlauf	490			0,081
Keiner	484	334 (69)	150 (31)	
Verschluss	6	2 (33,3)	4 (66,6)	
Endpunkt	503			0,114
Tod	88 (17,5)	53 (60,2)	35 (39,8)	
Lost-to-Follow-up	340 (67,6)	241 (70,9)	99 (29,1)	
Lebertransplantation	50 (9,9)	30 (60)	20 (40)	
TIPS-Verschluss	25 (5)	19 (76)	6 (24)	

Tabelle 10: Vergleich der Patienten ohne und mit aufgetretener hepatischer Enzephalopathie nach TIPS-Anlage n= 521

17 (3,3%) Patienten litten zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage an einem Hepatozellulären Karzinom (HCC), welches als relative Kontraindikation zur TIPS-Anlage gilt. Diese Patienten haben ein signifikant höheres Risiko einer postinterventionellen HE ($p= 0,005$) als Patienten mit anderen relativen Kontraindikationen, wie der Portalvenenthrombose.

Das Vorhandensein der Komorbidität einer malignen Erkrankung oder einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung ist ebenfalls ein Risikofaktor, signifikant häufiger eine HE zu erleiden ($p=0,019$).

4.3.3 Metrische potentielle Risikofaktoren

Die Datenvollständigkeit der Laborparameter war besonders bei den älteren Daten in analoger Form vor 2005, von wechselhafter Qualität. Bei den vorhandenen Werten zeigten sich bei Quick-Wert, INR, pTT, Thrombozytenzahl, GPT, GOT und Albuminwert keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer HE nach TIPS-Anlage. Bezüglich der Nierenfunktion und des Schweregrades der Grunderkrankung in Form des MELD-Scores stieg das Risiko, eine HE zu bekommen, mit steigenden Werten signifikant ($p=0,007$ Kreatininwert und $p=0,004$ MELD-Score).

Das Risiko einer HE steigt mit jedem Kreatininpunkt um 52,6% (Odd's Ratio 1,526 mit KI 1,068-2,182). Mit jedem steigenden Punkt des Meld-Scores beträgt die Risikosteigerung 5,8% (Odd's Ratio 1,058 mit KI 1,018-1,1).

Das Risiko einer HE steigt zudem mit höherem Patientenalter bei TIPS-Anlage um 3,4% pro zusätzlichem Lebensjahr signifikant an ($p \leq 0,001$, Odd's Ratio 1,034 mit KI 1,017-1,052).

Zwar zeigen sich der präinterventionelle und postinterventionelle PSDG als nicht signifikant unterschiedlich, aber die Differenz aus beiden, der Druckgradient, ist signifikant mit einem steigenden Risiko einer HE assoziiert ($p = 0,006$, Odd's Ratio 1,056 mit KI 1,016-1,098). Mit einer Steigerung der Differenz um 1, steigt das Risiko einer HE um 5,6%.

Parameter	Absolute Anzahl	Mittelwert (Standardabweichung)	Spanne	p-value	Odd's Ratio (95% KI)
Alter in Jahren	521	55,5 ± 11,78	11-86	0.000	1,034 (1,017-1,052)
Quick TPZ in %	478	67,8±16,3	11-130	0.810	
INR	169	1,37±0,29	1-3	0.122	
PTT in Sekunden	215	42,53±18,47	26-250	0.530	
Thrombozyten /nl	491	156,36±108,28	19-860	0.200	
Bilirubin in mg/dl	181	2,05±2,73	0-29	0.460	
GPT in U/l	450	48,71±224,97	1-4060	0.464	
GOT in U/l	453	59,08±146,52	1-2970	0.132	
Albumin in g/l	297	32,27±7,02	15-57	0.129	
Kreatinin in mg/dl	170	1,36±1,2	0-12	0.007	1,526(1,068-2,182)
MELD Score	433	13,69±5,12	6-40	0.004	1,058(1,018-1,1)
PSDG in mmHg					
Prä TIPS	470	21,53±6,08	3-47	0.085	
Post TIPS	488	9,84±4,14	0-33	0.317	
Druckdifferenz	459	11,71±5,07	1-34	0.006	1,056(1,016-1,098)
Follow-Up in Tagen	503	942,94±1293,68	30-7871	0.248	

Tabelle 11: Statistische Auswertung der metrischen potentiellen Risikofaktoren

4.3.4 Lebenszeitanalyse der Patienten mit TIPS-bedingter HE und Vergleichsgruppe

Im Folgenden ist der Unterschied zwischen den Patienten mit aufgetretener hepatischer Enzephalopathie nach TIPS-Anlage und der Vergleichsgruppe bezüglich der Überlebenszeit dargestellt.

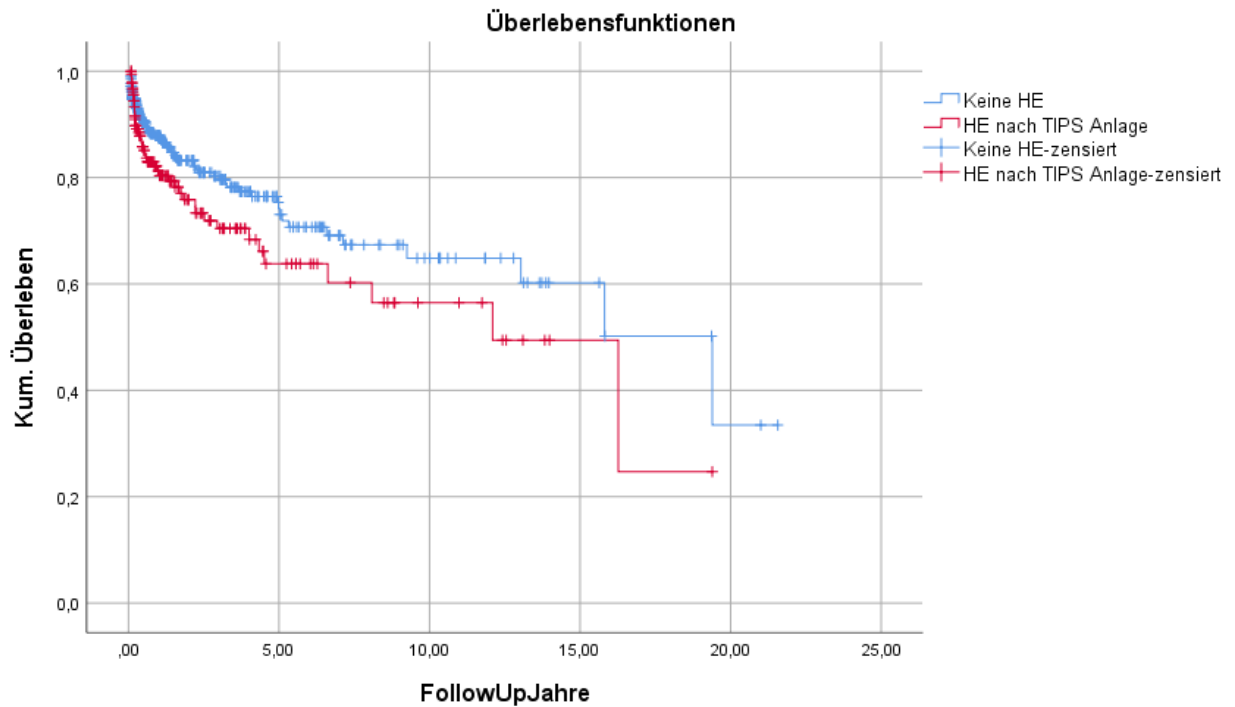


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung des Überlebens

Das mittlere Überleben in der HE Gruppe ist um mehr als fünf Jahre niedriger als in der Vergleichsgruppe. Nach 5 Jahren lebten noch mehr als 75% der Patienten aus der Vergleichsgruppe. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 37% der Patienten mit HE verstorben.

5. Diskussion

Ziel einer TIPS Anlage ist die Reduktion des porto-systemischen Druckgradienten (PSDG) zur Therapie der portalen Hypertension und deren Folgen. Die primäre technische Erfolgsrate lag in der Gesamtkohorte (n=835) bei etwas über 75 %. Zur ausführlichen Auswertung und Interpretation des technischen Erfolges sowie des Outcomes mit Angabe der Offenheitsraten des TIPS in der vorliegenden Studie sei hier auf eine Parallelarbeit aus der Arbeitsgruppe aus 2020 hingewiesen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Inzidenz aller Komplikationen und der hepatischen Enzephalopathie im Speziellen diskutiert.

Zum Ziel der vorliegenden Arbeit, der Analyse der aufgetretenen Komplikationen und deren potentieller Einflussfaktoren, wurden alle Patienten mit einem Follow-Up Zeitraum ≥ 30 Tage (n=581) eingeschlossen.

5.1 Periinterventionelle Komplikationen

Die Inzidenz periinterventioneller interventionsbezogener Komplikationen während der TIPS-Anlage liegt in der vorliegenden Studienpopulation kumulativ bei 6,2%.

In der Literatur ist die Inzidenz der schwerwiegenden Komplikationen während der TIPS-Implantation mit 0,5-4,3% und somit unter 5% angegeben [34] [45]. Eine klare Trennung der „schwerwiegenden“ Komplikationen von weniger schweren ist nicht allgemeingültig verbreitet. Geht man von der Definition einer „schwerwiegenden“ Komplikation als einer Komplikation, die einer weiteren Therapie bedarf und somit deutliche Folgen für den Patienten hat, aus, sind die transkapsuläre Punktion und die Blutung nur dann schwerwiegend, wenn sie zu einem signifikanten, therapiebedürftigen Blutverlust oder zu der Schädigung umliegender Strukturen führen. Die Inzidenz transkapsulärer Punktionen ist in der Literatur mit 33% angegeben [29]. In der vorliegenden Arbeit führte nur eine der 14 transkapsulären Punktionen mit anschließender Blutung zu einer transfusionbedürftigen Blutung. Die weiteren 13 transkapsulären Punktionen hatten keine Entstehung einer relevanten Blutung zur Folge und bedurften keiner weiteren Therapie. Zieht man also die weiteren 13 transkapsulären Punktionen von der Menge der „schwerwiegenden“ Komplikationen ab, ergibt sich eine korrigierte Inzidenz aller schwerwiegenden Komplikationen von 4,6% in der Kohorte.

Die Inzidenz der Verletzung der Gallengänge und daraus entstehender Fisteln ist mit ca. 1% in der Literatur angegeben und lag auch in der Studienpopulation in diesem Bereich [46].

Geht man davon aus, dass besonders bei bare-metal stents eine relevante Anzahl von schwer therapierbaren TIPS-Stenosen auf eine unentdeckte Verbindung zum Gallengangssystem zurückzuführen sind, wäre es möglich, dass die hier angegebenen 6 Fälle von Gallengangsverletzungen, sowie ein Fall einer Fistel falsch niedrig sind und eine hohe Dunkelziffer besteht [47].

Eine Fehlplatzierung des Stents oder auch Migration des bereits platzierten Stents ist sehr selten, hat aber im Falle des Auftretens schwerwiegende Folgen für den Patienten. Es sind Fälle einer Migration in den rechten Ventrikel und in die Pulmonalarterien beschrieben [48] [49]. In diesen Fällen ist häufig eine risikoreiche und invasive Maßnahme nötig, um den Stent zu bergen [50] [51] [52]. In zwei von den drei erhobenen Fällen der Stentfehlplatzierungen kam es zu einer Verlegung der Lebergefäßversorgung durch den fehlplatzierten Stent und dadurch zu einem Leberinfarkt. Im dritten Fall konnte der Stent im Lebergewebe belassen werden und in einer Revision ein weiterer Stent eingesetzt werden.

Alle vier Fälle einer Stentinfektion bzw. eines Abszesses konnten unter antibiotischer Therapie abheilen. In diesen Fällen lag zum Zeitpunkt der Notfall-TIPS-Anlage eine spontan-bakterielle Peritonitis vor.

Die weiteren in der Literatur beschriebenen Komplikationen wie eine direkte Verletzung der extrahepatischen Portalvene, der V. hepatica sowie die Punktion umliegender Organe lagen in dieser Kohorte nicht vor.

Das Auftreten einer Stentinfektion oder einer Sepsis aufgrund der Infektion des Shaldon-Katheters war mit 1,2% Inzidenz selten. Eine prophylaktische Gabe eines Antibiotikums erfolgte nicht standardmäßig und wurde nur eingesetzt, wenn beispielsweise durch die Interventionsdauer oder komplizierte Anlage ein erhöhtes Infektionsrisiko vorlag. Patienten, die vor der TIPS-Anlage die Diagnose einer spontan-bakteriellen Peritonitis hatten, wurden, wenn möglich (außer bei Notfall-TIPS), antibiotisch behandelt und erst mit TIPS versorgt, wenn sie laborchemisch und klinisch infektfrei waren. Die in der Literatur höher angegebenen Zahlen von ca. 2-10% Inzidenz sind womöglich auf die in den älteren Studien noch bedeutend längeren Engriffszeiten und häufigen Katheterwechsel zurückzuführen [22].

Die Inzidenz der Frühverschlüsse des Stents von 6,9% liegt unter der in der Literatur angegebenen Zahl von 10-15% [29].

In üblicher Art wurde in der vorliegenden Studie von einer Okklusion bzw. Stenose ausgegangen, wenn bei einer Revision $\geq 50\%$ des Lumens des Stentdurchmessers verschlossen war. Zur Okklusion kommt es entweder durch Thrombose oder Entstehung einer Intima-Hyperplasie im Falle eines implantierten Baremetal-Stents.

Die Thrombose entsteht häufig rasch nach TIPS-Anlage und ist die häufigste Ursache für den Frühverschluss [29]. Man nimmt an, dass eine beträchtliche Menge der Frühverschlüsse in den ersten Tagen nach TIPS-Anlage durch eine Thrombose, auf einer Verbindung des Stents zum Gallengangssystem zurückzuführen sind und diese vor allem bei unbeschichteten Stents zur Okklusion führen [47]. Eine Hyperplasie der Intima führt dann im Verlauf von Monaten bis Jahren zur TIPS-Dysfunktion und lag in der vorliegenden Studie in 226 Fällen vor (41,8% Inzidenz, 40 von 581 Patienten ohne ausreichende Daten im Verlauf). Für die ausführliche Auswertung der TIPS-Dysfunktion der vorliegenden Studie sei hier auf eine Parallelarbeit der Arbeitsgruppe hingewiesen.

5.2 Inzidenz der interventionsbedingten hepatischen Enzephalopathie

Die Inzidenz der neu aufgetretenen oder verschlechterten hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage ist in der Literatur mit einem weiteren Bereich von 5-30% angegeben [53] [54]. Über 90% davon sind durch diätetische und medikamentöse Maßnahmen einstellbar. In ca. 3-7% der Fälle ist eine erneute Intervention mit Einsetzen eines Reduktionsstents nötig [55].

In der vorliegende Studie lag die Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie nach TIPS Anlage (unabhängig der Vorgeschichte des Patienten) bei 13,9% innerhalb der ersten 30 Tage nach TIPS-Anlage und bei 27,8% im späteren Verlauf erneut oder zum ersten Mal. Geht man von einer allgemeinen Inzidenz der HE bei Zirrhosepatienten ohne TIPS-Anlage von ca. 30% und einer Rate der Neuerkrankungen pro fortgeschrittenem Erkrankungsjahr von ca. 20% (vgl. Kapitel 1.6.1 [36]) aus, weichen die hier vorliegenden Häufigkeiten nicht von der allgemeinen Inzidenz der HE bei Leberzirrhosepatienten ohne TIPS-Anlage ab.

Verschiedene Arbeiten haben bereits gezeigt, dass das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie vor TIPS-Anlage ein signifikanter Risikofaktor für das Entstehen einer erneuten bzw. verschlechterten HE ist [56] [57]. Auch in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit HE-Episoden in der Anamnese vor TIPS-Anlage ein erhöhtes Risiko einer erneuten oder verschlechterten HE hatten. Von den untersuchten 581 Patienten hatten 60 schon vor der Intervention eine HE (davon 55 Grad 1 oder 2).

Von diesen Patienten lagen zu 57 auch im weiteren Verlauf Daten vor, die zeigten, dass in 49,1% der Fälle bei diesen Patienten erneut nach TIPS-Anlage eine HE auftrat. Diese deutlich erhöhte Inzidenz ist mit $p=0,009$ statistisch signifikant unterschiedlich zur Vergleichsgruppe. Die Odds Ratio beträgt 2,070. Aufgrund dieses Bias wurden im Verlauf, wie auch in Vergleichsarbeiten, die Patienten mit HE in der Vorgeschichte ausgeschlossen [58].

Geht man nun von dieser korrigierten Anzahl der Patienten aus, lag die Inzidenz einer neu aufgetretenen HE in den ersten 30 Tagen bei 13,4% (70 von 521) sowie im Verlauf erneut oder zum ersten Mal bei 17,9 % (90 von 503, da bei 18 Patienten keine Daten vorhanden).

Bei Vorliegen einer HE nach TIPS- Anlage kam es in therapie-refraktären Fällen bei 31 (6%) der Patienten zum Einsatz eines Reduktionsstentes sowie in 4 Fällen (0,77%) zu einem iatrogenen Verschluss des Stents.

Bezüglich des Überlebens konnte in 4.3.4 ein reduziertes medianes Überleben der Patientengruppe mit HE im Verhältnis zur Vergleichsgruppe gezeigt werden.

5.3 Prädiktive Faktoren der Entstehung einer interventionsbedingten HE

In der vorliegenden Studie wurden eine große Anzahl klinischer Parameter, technischer Details der TIPS-Implantation und Laborwerte hinsichtlich ihres Auftretens bei Patienten ohne und mit hepatischer Enzephalopathie nach TIPS-Anlage untersucht.

Das Patientenalter zeigte sich als ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer HE nach TIPS-Anlage ($p=0,001$). Das Risiko einer HE nach TIPS steigt mit jedem Lebensjahr um 3,4% (OR 1,034; 95% KI 1,017-1,052). Dies deckt sich mit anderen Angaben aus der Literatur, wie beispielweise einer Meta-Analyse der zum Thema vorliegenden Studien von Bai et al. aus dem Jahr 2011, welche das Alter als einen robusten Prädiktor für das Auftreten der HE zeigte [59].

Bezüglich der Grunderkrankung zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer HE bei Hepatitis B- oder C-Patienten gegenüber ethyltoxischer Leberzirrhose ($p=0,005$). Zudem war die Komorbidität mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) mit einem erhöhten Risiko einer HE assoziiert ($p=0,005$).

Die Risikobehaftung einer Vorschädigung der Niere bezüglich des Auftretens einer HE nach TIPS-Anlage zeigte sich in Form des Kreatininwertes ($p=0,007$), des MELD Scores ($p=0,004$) sowie bei Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz ($p=0,019$).

Bezüglich der technischen Details der TIPS-Anlage konnte nur für das Maß der Senkung des portosystemischen Druckgradienten (PSDG), der Druckdifferenz, ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,006$; OR 1,056; 95% KI 1,016-1,098). Eine moderate Senkung des PSDG kann von Vorteil sein und initial bei der Anlage erzielt werden oder im Verlauf durch die Verwendung eines Reduktionsstents [60].

In der folgenden Tabelle sind die in der vorliegenden Arbeit erhobenen, statistisch signifikanten Werte im Vergleich zu bereits publizierten Studien dargestellt.

Aufgrund des schlechteren Outcomes und des erhöhten Risikos einer HE ist in der Literatur bereits die Empfehlung ausgesprochen worden, hohes Patientenalter und das Vorhandensein einer HE vor TIPS-Anlage als relative Kontraindikationen zu definieren [22]. Dem kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein erhöhter Kreatininwert hinzugefügt werden. Wobei zur Definition von Grenzwerten weitere Studien nötig sind.

Parameter	p-value	OR	Andere Studien	n	p-value	OR
prä-TIPS HE	0,009		Jalan R 1995 [57]	68	<0,001	
			Nolte W 1998 [61]	55	0,003	
			Sanyal AJ 1994 [62]	55		
			Bai M 2011 [59]	k.A.		
Äthiologie der Zirrhose andere als C2-Abusus	0,005				0,0052	
HCC vorhanden	0,005		Somberg KA 1995 [63]	77		
Alter in Jahren	0,000	1,034	Sanyal AJ 1994 [62]	55		
			Bai M 2011 [59]	k.A.		
Kreatinin in mg/dl	0,007	1,526				
MELD Score	0,004	1,058	Yao J 2015 [64]	279		1,693
Druckdifferenz PSDG	0,006	1,056	Zivony AS 2014 [65]	k.A.	<0,01	4.06
			Yao J 2015 [64]	279		1,198

Tabelle 12: Literaturvergleich zu in dieser Studie signifikanten prädiktiven Faktoren der HE nach TIPS-Anlage

In der Literatur sind vereinzelt weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage beschrieben worden. Beispielsweise wurde für Patienten, die eine Varizenembolisation mit Cyanoacrylat in der gleichen Sitzung der TIPS-Anlage bekommen haben, ein geringeres Risiko für die Entstehung einer HE nach Anlage gesehen ($p=0,019$) [66]. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden ($p=0,222$).

In einer weiteren Studie wurde, im Vergleich zu einer medikamentös behandelten Kontrollgruppe, ein Vorteil bei Einsatz eines 8mm durchmessenden Stents bezüglich des Auftretens einer HE gesehen [41]. Die Größe der Dilatation und des Durchmessers des Stents bei TIPS-Anlage wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Zudem wurde bereits diskutiert, ob sich ein auf nur 8mm Durchmesser dilatierter Stent möglicherweise aufgrund der vor Ort herrschenden Flusskräfte selbstständig im Verlauf auf 10mm aufweitet [67].

Die Ergebnisse einer anderen Studie, in der die Verwendung eines gecoverten Stentgrafts zu einer Senkung des HE-Risikos nach TIPS-Anlage geführt hat ($p < 0,05$), konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden ($p = 0,673$) [58].

5.4 Diskussion möglicher Einflussfaktoren / Schwächen der Studie

Die Gruppengröße in der Gesamtkohorte der TIPS-Anlagen zwischen 1993 und 2018 an der Charité ist mit 835 Patienten beachtlich und im Vergleich zu anderen TIPS-Studien groß. Dass nur 581 Patienten davon ein Follow-Up ≥ 30 Tage hat, liegt an mehreren Faktoren. Zum einen ist die Charité als größtes Zentrum der Region bezüglich interventionsradiologischer Maßnahmen häufig Anlaufstelle für Konsilanfragen bezüglich der Anlage eines TIPS. Bei diesen Patienten ist es häufig so, dass sie nach erfolgreicher TIPS-Anlage zur weiteren Behandlung und klinischen Kontrolle in ihre vorherige Klinik zurück verlegt werden. Zum anderen ist aufgrund der Nebeneffekte der häufigsten Grunderkrankung „Alkoholabusus“ bei vielen Patienten eine reduzierte Compliance bezüglich empfohlener Nachbehandlungs- und Kontrolltermine gegeben. Die praktizierten Kontrollintervalle und Inhalte der Vorsorgetermine haben sich zudem im Laufe der Jahre verändert. So wurde beispielsweise in den frühen Jahren nicht bei allen Patienten regelmäßig eine Angiographie durchgeführt.

Anders als in Vergleichsarbeiten wurden in der vorliegenden Studie weder die Notfall-TIPS-Anlagen, noch bestimmte Grunderkrankungs- oder Indikationsgruppen ausgeschlossen. Zudem sind die eingeschlossenen Patienten bezüglich der Schwere ihrer Grunderkrankung (vgl. Abbildung 7: Verteilung des Child-Turcotte-Pugh-Score der Kohorte) häufig fortgeschritten gewesen.

Eine grundlegende Fehlerquote der ausführlichen Auswertung der Patienten mit hepatischer Enzephalopathie könnte in der Definition des Vorliegens einer hepatischen Enzephalopathie liegen. In der hier ausgewerteten Studienpopulation wurden in gängiger Methode die Kriterien der West-Haven-Klassifikation zur Bestimmung des Vorliegens einer HE genutzt.

Neuere Arbeiten legen nahe, dass eine hohe Dunkelziffer milder Formen einer hepatischen Enzephalopathie vorliegen, die unerkant bleiben. Daher gibt es Bestrebungen, die Definition einer HE nach den Termini „Overt Hepatic Encephalopathy“ (OHE) und „Covert Hepatic Encephalopathy“ (CHE) einzuteilen [68]. In diesem Fall sind unter dem Begriff CHE deutlich mehr Patienten als von einer HE betroffen zu definieren. Somit läge die allgemeine Inzidenz einer HE bei Leberzirrhose und auch nach TIPS-Anlage deutlich höher.

Desweiteren kann diskutiert werden, ob das Neuaufreten einer HE im späteren Verlauf postinterventionell nach TIPS-Anlage (>30 Tage) tatsächlich auf den neu angelegten Shunt zurückzuführen ist. Möglicherweise ist das Auftreten der neuen HE unabhängig davon, beispielsweise aufgrund einer Verschlechterung der Leberfunktion, eines Fortschreitens der Grunderkrankung oder eines vorliegenden Triggerfaktors, wie z.B. eines Infektgeschehens oder einer Exzikkose, naheliegender zu erklären. Diese Theorie würde auch die vergleichbaren Langzeit-Inzidenzraten der HE bei Leberzirrhosepatienten mit und ohne TIPS-Anlage erklären. Die TIPS-Anlage sorgt zwar für eine Verbesserung der klinischen Situation des Patienten und eine Senkung der Mortalität, kann aber ein Fortschreiten der Grunderkrankung nicht verhindern, sodass es zwangsläufig, auch bei TIPS Patienten, im Verlauf zu einer Abnahme der Leberfunktion und daraus resultierendem Anstieg der zu entgiftenden Toxine kommt.

Bezüglich des Überlebens konnte in 4.3.4 ein reduziertes medianes Überleben der Patientengruppe mit HE im Verhältnis zur Vergleichsgruppe gezeigt werden. Aufgrund der vielen Einflussfaktoren auf das Überleben sowie einer hohen lost-to-follow-up Rate in der Kohorte, ist dieses Ergebnis jedoch nur eingeschränkt verwertbar.

6. Literaturverzeichnis

1. Collaborators des GBD 2017. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5:245-66.
2. Gesamtberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10: K70-K77 Krankheiten der Leber. 2020. http://www.gbe-bund.de/oowa921.install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=91370479&nummer=550&p_sprache=D&p_indsp=999999999&p_aid=1001243. Accessed July 7, 2020.
3. Friess H, Kornberg A, Schmid RM, Umgelter A. Lebererkrankungen sind auf dem Vormarsch. *Der Klinikarzt.* 2012; 41: 275.
4. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug and Alcohol Dependence.* 2015; 156:1-13.
5. WHO. Global status report on alcohol and health 2018. 2018. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en. Accessed July 19, 2020.
6. Rabe C, Heller J, Sauerbruch T, Caselmann WH. Leberzirrhose - Pathogenese und Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001; 126: 975-77.
7. Pugh NH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60: 646–49.
8. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology.* 1987;7:660–64.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000; 31: 864-71.
10. Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology.* 2015; 61:1406-15.

11. Siramolpiwat, S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. *World J Gastroenterol.* 2014; 45: 16996–17010.
12. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1715–28.
13. De Franchis R, Baveno VI Consensus. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Hepatology.* 2015; 63:743-52.
14. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013; 57: 1651-53.
15. Wiest R, Schölmerich J. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik und Therapie des Aszites. *Dtsch Ärztebl International.* 2006; 103:28-29.
16. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14:774-81.
17. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, Salinas F, Di Giacomo A, Ridola L, Fornasiere E, Caraceni P, Morando F, Piano S, Gatta A, Angeli P. Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome: Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology.* 2015; 62: 567–74.
18. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients With Cirrhosis. *N J Engl Med.* 2005; 21: 2254-61.
19. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, Jansen PL, Steib CJ, Trebicka J, Wiest R, Zipprich A. Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. 2018.
20. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Ruiz del Arbol L, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1839-47.

21. Balducci G, Sterpetti AV, Ventura M. A short history of portal hypertension and of its management. *J of Gastroenterol and Hepatol.* 2016; 31:541– 45.
22. Rössle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol.* 2013; 59:1081–93.
23. Ferral H, Gomez-Reyes E, Fimmel CJ. Post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Follow-Up and Management in the VIATORR Era. *Tech Vasc Interventional Rad.* 2016; 19:82-88.
24. Farsad K, Kaufman JA. Novel Image Guidance Techniques for Portal Vein Targeting During Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *Tech Vasc Interventional Rad.* 2016; 19:10-20.
25. Keller FS, Farsad K, Rösch J. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Technique and Instruments. *Tech Vasc Interventional Rad.* 2016; 19:2-9.
26. Shah RP, Sze DY. Complications During Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *Tech Vasc Interventional Rad.* 2016; 19:61-73.
27. AWMF. S2k-Leitlinie 021/028: Gastrointestinale Blutung. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie. 2017.
28. Rösch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives. *World J Surg.* 2001; 25:337-45.
29. Boyer TD, Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension. *Hepatology.* 2005; 41: 386-400.
30. Freedman AM, Sanyal AJ, Tisnado J, Cole PE, Schiffman ML, Luketic VA, Purdum PP, Darcy MD, Posner MP. Complications of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A comprehensive review. *Radiographics.* 1993; 13:1185-210.
31. Hayashi PH, Mao J, Slater K, Liao R, Durham JD, Carroll J, Everson GT, Kam I, Forman LM. Atrial septal perforation from tips stent migration. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15: 629-32.
32. Fehervari I, Szonyi L, Fazakas J, Gerlei Z, Lazar I. TIPS stent migration into the heart with 6-year follow-up. *Med Sci Rev.* 2011; 16:109-12.

33. Grosso M, Spalluto F, Muratore P, Cristoferi M, Veltri A. Palmaz stent dislodgement into the left pulmonary artery complicating TIPS: Percutaneous retrieval and extraction after venotomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1995; 18:106-8.
34. Ripamonti R, Ferral H, Alonzo M, Patel NH. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt–Related Complications and Practical Solutions. *Semin Intervent Radiol.* 2006; 23:165–76.
35. Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie: Klinik und Pathogenese. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 129:166-67.
36. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31:537-47.
37. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2007; 13:1366-71.
38. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362:1071-81.
39. Salerno F, Cammá C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterol.* 2007; 133:825-34.
40. Pereira K, Carrion AF, Salsamendi J, Doshi M, Baker R, Kably I. Endovascular Management of Refractory Hepatic Encephalopathy Complication of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Comprehensive Review and Clinical Practice Algorithm. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016; 39:170-82.
41. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, Wiest R, Caca K, Hoffmeister A, Lutz H, Schoo R, Lorentzen H, Trebicka J, Appenrodt B, Schepke M, Fimmers R, German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterol.* 2015; 149 660-68.
42. Ständige Kommission Organtransplantation. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. 2018.

43. Streitparth F, Lüdemann W, Gebauer B. Standard Operating Procedure: TIPSS Charité Berlin. 2017.
44. Valentin N, Korrapati P, Constantino J, Young A, Weisberg I. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Euro J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 30:1187-93.
45. Barton RE, Rösch J, Saxon RR, Lakin PC, Petersen BD, Keller FS. TIPS: short and long-term results: a survey of 1750 Patients. *Semin Intervent Radiol*. 1995; 12:364–67.
46. Haskal ZJ, Martin L, Cardella JF, Cole PE, Drooz A, Grassi CJ, Mc Cowan TC, Meranze SG, Neithamer CD, Oglevie SB, Roberts AC, Sacks SD, Silverstein MI, Swan TL, Towbin RB, Lewis CA. Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. SCVIR Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol*. 2001; 12:131-36.
47. Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nichimine K, Keller FS. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *J Vasc Interv Radiol*. 1996; 7:487-97.
48. Rumi MN, Schumann R, Freeman, RB, Rohrer RJ, Fairchild RB. Acute transjugular intrahepatic portosystemic shunt migration into pulmonary artery during liver transplantation. *Transplantation*. 1999; 67:1492-94.
49. Linka RZ, Jenni R. Migration of intrahepatic portosystemic stent into right ventricle: An unusual cause of tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2001; 103:161-62.
50. Cekirge S, Foster RG, Weiss JP, McLean GK. Percutaneous removal of an embolized Wallstent during a transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure. *J Vasc Interv Radiol*. 1993; 4:559-60.
51. Hartnell GG, Crenshaw WB, Burger AJ, Hamer AW. Percutaneous removal of a fully expanded Wallstent from the right ventricle with transesophageal echocardiography guidance. *J Vasc Interv Radiol*. 1996; 7:371-74.
52. Cohen GS, Ball DS. Delayed Wallstent migration after a transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure: relocation with a loop snare. *J Vasc Interv Radiol*. 1993; 4:561-63

53. Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, Saxon RR. TIPS-related Hepatic Encephalopathy: Management Options with Novel Endovascular Techniques. *Radiographics*. 2004; 24: 21–36.
54. Zuckerman DA, Darcy MD, Bocchini TP, Hildebolt CF. Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors. *Am J Roentgenol*. 1997; 169:1727-31.
55. Forauer AR, McLean GK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt constraining stent for the treatment of refractory postprocedural encephalopathy: a simple design utilizing a Palmaz stent and Wallstent. *J Vasc Interv Radiol*. 1998; 9:443-46.
56. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, Attili AF, Merli M. Incidence, Natural History, and Risk Factors of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Grafts. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2738-46.
57. 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; 23:123-28.
58. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Layrarguez 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; 27:742-47.
59. Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, Wu K, Han G, Fan D. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:943-51.
60. Farsad K, Kolbeck KJ, Keller FS, Barton RE, Kaufman JA. Primary creation of an externally constrained TIPS: a technique to control reduction of the portosystemic gradient. *Am J Roentgenol*. 2015; 204:868-71.
61. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, Figulla HR, Werner G, Hartmann H, Ramadori G. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology*. 1998; 28:1215-25.

62. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology*. 1994; 20:46-55.
63. 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; 90:549-55.
64. Yao J, Zuo L, An G, Yue Z, Zhao H, Wang L, Liu F. Risk Factors for Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015; 24:301-7.
65. Zivony AS, Chen L, Kaufman L, Zaman A. The Degree in Reduction of Portal-Systemic Gradient During Tips and Not Final Post-Tips Portal Pressure Gradient Is Predictive of the Development of Hepatic Encephalopathy. *AASLD*. 2014; 146:992.
66. Shi Y, Tian X, Hu J, Zhang J, Zhang C, Yang Y, Qin C. Efficacy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt with Adjunctive Embolotherapy with Cyanoacrylate for Esophageal Variceal Bleeding. *Dig Dis Sci*. 2014; 59:2325–32.
67. Gaba RC, Parvinian A, Minocha J, Casadaban LC, Knuttinen MG, Ray CE, Bui JT. Should transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts be underdilated? *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26:382-87.
68. Pereira K, Carrion AF, Martin P, Vaheesan K, Salsamendi J, Doshi M, Yrizarry JM. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy. *Liver Int*. 2015; 35:2487–94.
69. Villaneuva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guaner-Argente C, Santaló M, Muniz E. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368:11-21.
70. Wijdicks EFM. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016; 375:1660-1670.
71. Otal P, Smayra T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P, Joffre F, Vinel JP, Rousseau H. Preliminary Results of a New Expanded-Polytetrafluoroethylene—Covered Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures. *American Journal of Roentgenology*. 2002; 178:141-147.

72. Böning G, Lüdemann WM, Chapiro J, Jonczyk M, Hamm B, Günther RW, Gebauer B, Streitparth F. Clinical Experience with Real-Time 3-D Guidance Based on C-Arm-Acquired Cone-Beam CT (CBCT) in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt (TIPSS) Placement. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018; 41:1035-1042.
73. Streitparth F, Santosa F, Milz J, Gebauer B, Teichgräber U, Hamm B, Hidajat N. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal vein thrombosis. *Rofo.* 2008; 180:899-905.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Josefine Brittinger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Periinterventionelle Komplikationen und hepatische Enzephalopathie nach Anlage eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS) in der Therapie der portalen Hypertension – 25 Jahre Erfahrung an der Charité“ 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.

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.

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 hiermit herzlich Prof. Dr. med. Florian Streitparth für die Überlassung des Themas und die verlässliche Unterstützung im Rahmen dieser Promotionsarbeit danken.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. rer. medic. Dr. med. Georg Böning für seine geduldige, zuverlässige und motivierende Unterstützung in den letzten 3,5 Jahren. Meiner Mitdotorandin Lisa Pick möchte ich auf diesem Weg auch für ihre Tatkraft und das erfolgreiche Arbeiten an einem gemeinsamen Ziel danken.

Danken möchte ich auch meinen Arbeitskollegen und Chefs Dr. med. Heiko Graffstädt und Dr. med. Berit Fischer, die mir im letzten Jahr Zeit für die Dissertationsarbeit gegeben haben und mir stets motivierend und unterstützend zur Seite stehen.

Ich danke auch meinem Mann Colin Nimsz, der meine Arbeit mit Verständnis und Unterstützung begleitet hat und Leidenschaft bewiesen hat.

Ohne meine Eltern Susanne und Franz Albert Brittinger, die mein Medizinstudium und meine akademischen Ambitionen stets gefördert und unterstützt haben, wäre diese Arbeit nie denkbar gewesen.