



Technische Universität München

**FAKULTÄT FÜR MEDIZIN**

**Prädiktoren der Mortalität nach Implantation eines Transjugulären  
Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS) und die MELD-Score-  
assoziierte Mortalität bei Leberzirrhose in Abhängigkeit des TIPS:  
eine retrospektive monozentrische Studie**

***Laurie Maryse Frédérique Eicher***

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer **Doktorin der Medizin (Dr. med.)** genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Andreas Umgelter  
2. Priv.-Doz. Dr. Fabian Geisler

Die Dissertation wurde am 16.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1. Anatomie der Leber</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2. Portale Hypertension</b> .....	<b>7</b>
1.2.1. Definition und Ätiologie .....	7
1.2.2. Pathogenese .....	11
1.2.2.1. Intrahepatische Prozesse .....	11
1.2.2.2. Extrahepatische Prozesse.....	12
1.2.3. Folgen und Komplikationen .....	13
1.2.3.1. Umgehungskreisläufe und Varizenblutungen .....	13
1.2.3.2. Aszites.....	14
1.2.3.3. Hepatorenales Syndrom (HRS).....	15
1.2.4. Therapiemöglichkeiten.....	16
1.2.4.1. Varizen und Varizenblutung.....	16
1.2.4.2. Aszites.....	17
1.2.4.3. Hepatorenales Syndrom (HRS).....	18
<b>1.3. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)</b> .....	<b>19</b>
1.3.1. Definition .....	19
1.3.2. Historische Entwicklung.....	19
1.3.3. Indikationen und Kontraindikationen .....	21
1.3.4. Technische Varianten .....	23
1.3.5. Komplikationen.....	23
1.3.5.1. Periinterventionelle Komplikationen .....	23
1.3.5.2. Postinterventionelle Komplikationen .....	24
1.3.6. Vorhersagemodelle für das Überleben nach TIPS .....	25
<b>1.4. Lebertransplantation</b> .....	<b>27</b>
1.4.1. Entwicklung und allgemeine Zahlen.....	27
1.4.2. Leberallokationssysteme .....	27
1.4.3. Eurotransplant .....	28
<b>2. Zielsetzungen</b> .....	<b>29</b>
<b>3. Material, Methoden und Patienten</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1. Genehmigung durch die Ethikkommission</b> .....	<b>30</b>
<b>3.2. Datenaquisition</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3. Zeitraum und Patientenkollektiv</b> .....	<b>30</b>
<b>3.4. Studiendesign, Analysezeitpunkte und untersuchte Parameter</b> .....	<b>31</b>
<b>3.5. Verwendete Scoring-Systeme</b> .....	<b>34</b>
3.5.1. MELD-Score .....	34
3.5.2. MELD-Na-Score .....	35
<b>3.6. TIPS-Implantation</b> .....	<b>35</b>
3.6.1. Indikationen .....	35
3.6.2. Vordiagnostik.....	36
3.6.3. Vorbereitungen .....	36
3.6.4. Technik.....	36
3.6.5. Verwendete Stents (Wallstent™) .....	37
3.6.6. Erhobene Parameter .....	38
3.6.7. Nachsorge .....	38
3.6.8. TIPS-Revision.....	39
<b>3.7. Definitionen erfasster Parameter</b> .....	<b>39</b>
3.7.1. Erfolgreiche TIPS-Implantation .....	39
3.7.2. Notfall-TIPS .....	39
3.7.3. TIPS-Stenose .....	39
3.7.4. TIPS-Dysfunktion.....	39

<b>3.8. Statistik</b> .....	<b>40</b>
3.8.1. Deskriptive Statistik .....	40
3.8.2. Analytische Statistik.....	40
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
<b>4.1. Epidemiologische Charakteristika der Patientenkohorte</b> .....	<b>43</b>
4.1.1. Fallzahl und Studienausfälle .....	43
4.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	43
4.1.3. Ätiologie der Leberzirrhose .....	44
4.1.4. TIPS-Indikationen .....	45
4.1.5. Baseline Laborparameter.....	46
4.1.6. Baseline MELD-Score und MELD-Na-Score.....	47
<b>4.2. TIPS-Implantation</b> .....	<b>48</b>
4.2.1. Allgemeine Charakteristika .....	48
4.2.2. Druckverhältnisse vor und nach TIPS .....	48
<b>4.3. Follow-up-Dauer, Stenoserate und Revisionen</b> .....	<b>49</b>
<b>4.4. Komplikationen</b> .....	<b>50</b>
<b>4.5. Gesamtüberleben nach TIPS</b> .....	<b>51</b>
4.5.1. Faktoren mit Assoziation zum Gesamtüberleben nach TIPS .....	52
4.5.1.1. Kreatinin .....	52
4.5.1.2. Harnstoff-Stickstoff (BUN).....	53
4.5.1.3. Bilirubin .....	54
4.5.1.4. INR .....	55
4.5.1.5. Albumin.....	56
4.5.1.6. MELD-Klassen und MELD-Na-Klassen.....	57
4.5.2. Faktoren ohne Assoziation zum Gesamtüberleben nach TIPS .....	58
<b>4.6. Prädiktoren der Mortalität nach TIPS</b> .....	<b>59</b>
4.6.1. Univariates Modell .....	59
4.6.2. Multivariates Modell.....	60
<b>4.7. Verlauf des MELD-Scores nach TIPS-Implantation</b> .....	<b>61</b>
<b>4.8. MELD-Score-assoziierte Mortalität in Abhängigkeit des TIPS</b> .....	<b>64</b>
<b>4.9. TIPS-Implantation bei HCC</b> .....	<b>67</b>
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>70</b>
5.1. Studienlimitationen .....	70
5.2. Stenoserate ungecoverter TIPS-Stents.....	71
5.3. Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation .....	73
5.4. Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation .....	75
5.5. MELD-Score-assoziierte Mortalität in Abhängigkeit des TIPS.....	83
5.6. TIPS-Implantation bei HCC .....	87
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>90</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>92</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>93</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>94</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>94</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
<b>Veröffentlichungen</b> .....	<b>104</b>

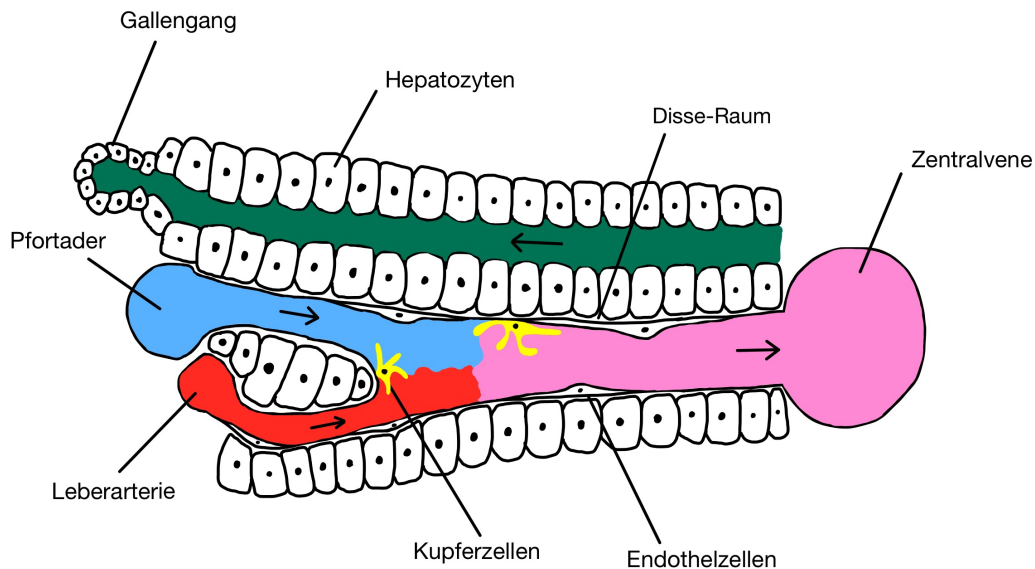
## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon
<b>AIH</b>	Autoimmunhepatitis
<b>AKI</b>	Acute kidney injury
<b>APACHE 2 Score</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2 Score
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>BCLC</b>	Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System
<b>BCS</b>	Budd-Chiari-Syndrom
<b>BMS</b>	Bare metal Stent
<b>BOTEM Score</b>	Bonn TIPS Early Mortality Score
<b>BUN</b>	Blood urea nitrogen (Harnstoff-Stickstoff)
<b>CPS</b>	Child-Pugh-Score
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CVP</b>	Central venous pressure
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>e</b>	Euler'sche Zahl
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>FHVP</b>	Free hepatic venous pressure
<b>GGT</b>	Gamma-Glutamyltransferase
<b>GBL</b>	Gummibandligatur
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>H</b>	Stunden
<b>HCC</b>	Hepatozelluläres Karzinom
<b>HE</b>	Hepatische Enzephalopathie
<b>HHT</b>	Hepatischer Hydrothorax
<b>HRS</b>	Hepatorenales Syndrom
<b>HVD</b>	Hepatovenöser Druck
<b>HVPG</b>	Hepatic venous pressure gradient
<b>IHVR</b>	Intrahepatic venous resistance
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>i.v.</b>	Intravenös
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LFU</b>	Lost to follow-up
<b>Log<sub>e</sub></b>	Logarithmus mit der Basis e (Eulersche Zahl)

<b>MELD</b>	Model of End Stage Liver Disease
<b>mPAP</b>	Mittlerer Pulmonalarteriendruck
<b>N</b>	Anzahl
<b>NASH</b>	Nicht alkoholische Steatohepatitis
<b>NO</b>	Nitric oxide
<b>NOS</b>	Nitric oxide synthase
<b>NSBB</b>	Nicht selektive Betablocker
<b>PBC</b>	Primär biliäre Zirrhose
<b>PBF</b>	Portal blood flow
<b>PDGF</b>	Platelet-derived growth factor
<b>PI</b>	Prognostic Index
<b>PSC</b>	Primär sklerosierende Cholangitis
<b>PSG</b>	Portosystemischer Druckgradient
<b>PTFE</b>	Polytetrafluorethylen
<b>PTT</b>	Partielle Thromboplastinzeit
<b>PVD</b>	Portalvenöser Druck
<b>PVP</b>	Portal venous pressure
<b>QUICK-Wert</b>	Thromboplastinzeit
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>SBP</b>	Spontan bakterielle Peritonitis
<b>TACE</b>	Transarterial Chemoembolisation
<b>TAPSE</b>	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
<b>TIPS</b>	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
<b>TSH</b>	Thyroid stimulating hormone
<b>UNOS</b>	United Network for Organ Sharing
<b>ÜR</b>	Überlebensrate
<b>ÜW</b>	Überlebenswahrscheinlichkeit
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>WHVP</b>	Wedged hepatic venous pressure

# 1. Einleitung

## 1.1. Anatomie der Leber



**Abb.1:** Mikroskopische Anatomie eines Leberläppchens

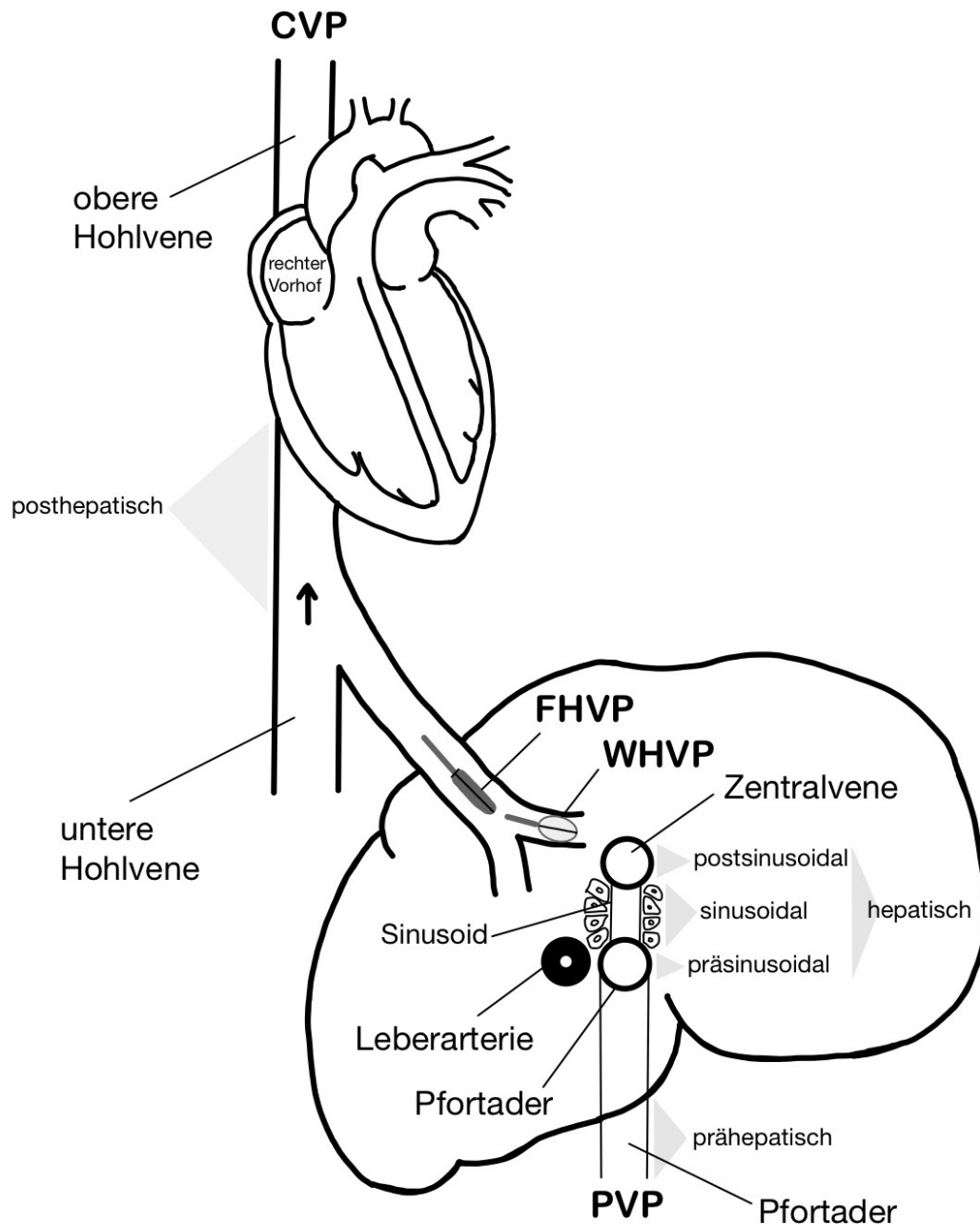
Die Leber bezieht 75% ihres Blutvolumens durch die Pfortader (Vena portae), die restlichen 25% durch die Leberarterie (Arteria hepatica propria). Beide Gefäße verlaufen gemeinsam mit dem Hauptgallengang im Ligamentum hepatoduodenale zur Leber und bilden die Glisson Trias. Leberarterie und Pfortader verzweigen sich in immer kleinere Äste und münden schließlich in den Lebersinusoiden. Hier sammelt sich arteriovenöses Mischblut. Die Leberläppchen bestehen aus vier spezialisierten Zelltypen. Die sinusoidalen Endothelzellen bilden das permeable Endothel der Lebersinusoiden und haben vasoaktive und inflammatorische Funktionen. Zudem stellen sie die Abgrenzung zum Disse-Raum und den Hepatozyten dar. Im Disse-Raum befinden sich die hepatischen Ito-Zellen (auch Sternzellen genannt), welche den sinusoidalen Tonus modulieren. Die Hepatozyten begrenzen den Gallengang und kontrollieren den Lebermetabolismus. Die Kupferzellen, im Lumen der Lebersinusoiden, sind lebereigene Makrophagen und gehören zum hepatischen Abwehrsystem. Im Zentrum der Leberläppchen finden die Lebersinusoiden Anschluss an die Zentralvenen, welche die kleinsten Äste der Lebervenen darstellen. (Cichoż-Lach et al. 2008; Simonetto et al. 2019; Tannapfel, Klöppel 2020)

## 1.2. Portale Hypertension

### 1.2.1. Definition und Ätiologie

Die portale Zirkulation der Leber ist ein Niederdruckkreislauf. Der normale Druck in der Pfortader beträgt 2-4 mmHg. Nur aufgrund des extrem niedrigen Flusswiderstandes kann ein erheblicher Anteil des Herzzeitvolumens bei der niedrigen resultierenden Druckdifferenz zwischen Pfortader und rechtem Vorhof durch die Leber strömen. Bereits kleine Veränderungen dieses Flusswiderstandes führen zu einem Anstieg des portalen Drucks. Von einem portalen Hochdruck spricht man, wenn der portosystemische Druckgradient, das heißt die mittlere Druckdifferenz zwischen Pfortader und Lebervenen, einen Wert von 6 mmHg erreicht. (Bosch et al. 2009; Peck-Radosavljevic et al. 2013) Da dieser Druck nur im Rahmen einer transhepatischen Punktion invasiv gemessen werden kann, wird aus praktischen Gründen oft der Lebervenen-Druckgradient (Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG)) als Surrogatparameter gemessen. Dieser bezeichnet die Differenz zwischen dem Verschlussdruck in einer Lebervene (Wedged hepatic venous pressure (WHVP)) und dem freien Druck in einer Lebervene (Free hepatic venous pressure (FHVP)). (Bosch et al. 2006; Groszmann et al. 1979) Abb.2 gibt einen Überblick über die anatomischen Gegebenheiten. Im Rahmen einer Leberzirrhose entspricht der WHVP nahezu dem Druck in der Pfortader und kann dadurch zur indirekten Messung des portosystemischen Druckgradienten herangezogen werden (Thalheimer et al. 2005). Ab einem HVPG von 10 mmHg gilt die portale Hypertension als klinisch relevant, weil es ab diesem Wert zur Bildung von Varizen und entsprechenden Komplikationen wie Varizenblutungen kommen kann. (Groszmann, Wongcharatrawee 2004)

Nach anatomischer Lage unterscheidet man zwischen prähepatischer, intrahepatischer und posthepatischer portaler Hypertension (Abb.2 und Tab.1). Eine prähepatische portale Hypertension entwickelt sich durch die Erhöhung des Widerstandes in den extrahepatischen Anteilen der Pfortader. Dazu kommt es entweder durch intraluminale Obstruktion, zum Beispiel im Rahmen einer Pfortader- oder Milzvenenthrombose, oder durch extraluminale Kompression, zum Beispiel durch maligne oder entzündliche Prozesse der Bauchhöhle. Hepatische arterioportale Fisteln können ebenfalls zu einer prähepatischen portalen Hypertension führen, da hier Blut aus dem Hochdrucksystem in die Pfortader gepumpt wird. Auch kongenitale arterioportale Shunts oder eine kongenitale Pfortaderatresie stellen mögliche Ursachen dar. (Bloom et al. 2015; Buob et al. 2011; Laleman et al. 2005)



**Abb.2:** Anatomische Verhältnisse und Subklassen der portalen Hypertension, modifiziert nach (Buob et al. 2011)

Legende: CVP: Central venous pressure, FHVP: Free hepatic venous pressure, WHVP: Wedged hepatic venous pressure, PVP: Portal venous pressure



Die intrahepatische portale Hypertension entsteht in den gemäßigten Zonen am häufigsten auf dem Boden einer Leberzirrhose. In der Tat sind 90% aller portalen Hypertensionen einer Leberzirrhose geschuldet (Simonetto et al. 2019). Hier kommt es zu einem fibrotischen Umbau des Leberparenchyms mit Ausbildung von Regeneratknoten und Bindegewebssepten. Die Leberzirrhose stellt die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese dar. Die häufigsten Ursachen sind der chronische Alkoholabusus, die Virushepatitiden und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung. Betrachtet man die tropische Klimazone, steht ätiologisch die Schistosomiasis an erster Stelle. Seltener ursächliche Erkrankungen sind in Tab.1 aufgelistet. (Bloom et al. 2015; Buob et al. 2011)

Die posthepatische portale Hypertension beruht auf einer Obstruktion der Lebervenen, der unteren Hohlvene oder des rechten Vorhofes. Beim Budd-Chiari-Syndrom kommt es aufgrund einer erhöhten Thromboseneigung zu einem thrombotischen Verschluss einer oder mehrerer Lebervenen (Bayraktar et al. 2007; Mitchell et al. 1982). Auch eine Rechtsherzinsuffizienz oder eine konstriktive Perikarditis können durch den Blutrückstau in die Lebervenen zu einer posthepatischen portalen Hypertension führen (Thomas et al. 1984). Beim Vena-cava-Syndrom kommt es durch Invasion oder Kompression der unteren Hohlvene im Rahmen entzündlicher oder neoplastischer Prozesse ebenfalls zu einer extrahepatischen portalen Hypertension. (Bloom et al. 2015; Buob et al. 2011) Der Fokus dieser Arbeit liegt im Folgenden auf der intrahepatischen portalen Hypertension im Rahmen einer Leberzirrhose.

**Tab.1:** Ursachen einer portalen Hypertension

<b>Prähepatisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitale Pfortaderatresie</li> <li>• Kongenitale Portosystemische Shunts</li> <li>• Hepatische arteriovenöse Fisteln</li> <li>• Thrombotische Pfortader- oder Milzvenenverschlüsse</li> <li>• Retroperitoneale Fibrose</li> <li>• Maligne oder entzündliche Prozesse der Bauchhöhle</li> </ul>
<b>Intrahepatisch</b>	<p><b>Präsinusoidal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schistosomiasis</li> <li>• Idiopathische portale Hypertension</li> <li>• Mukoviszidose</li> <li>• Primär biliäre Zirrhose</li> <li>• Primär sklerosierende Cholangitis</li> <li>• Morbus Wilson</li> <li>• Hämochromatose</li> <li>• Caroli-Syndrom</li> </ul> <p><b>Sinusoidal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Äthyltoxische Leberzirrhose</li> <li>• Nicht alkoholische Steatohepatitis</li> <li>• Chronische Virushepatitiden</li> <li>• Autoimmunhepatitis</li> <li>• Alpha-1-Antitrypsinmangel</li> </ul> <p><b>Postsinusoidal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatische Venookklusive Erkrankung</li> </ul>
<b>Posthepatisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budd-Chiari-Syndrom</li> <li>• Vena-cava-Syndrom</li> <li>• Rechtsherzinsuffizienz</li> <li>• Konstriktive Perikarditis</li> <li>• Perikardtamponade</li> <li>• Pulmonale Hypertonie</li> </ul>

### 1.2.2. Pathogenese

Nach der hydraulischen Analogie des Ohm'schen Gesetzes entspricht der Druck (P) der Summe aus Widerstand (R) und Fluss (Q):  $P = R \times Q$ . Somit entsteht ein Pfortaderhochdruck entweder durch Zunahme des Gefäßwiderstandes (v.a. intrahepatische Prozesse) oder des Blutflusses im portalvenösen System (v.a. extrahepatische Prozesse). (Bloom et al. 2015; Simonetto et al. 2019) Wir werden in dieser Arbeit nur auf die Pathogenese der portalen Hypertension im Rahmen einer Leberzirrhose eingehen. Diese beruht auf einem komplexen Zusammenspiel von sowohl intrahepatischen als auch extrahepatischen Prozessen.

#### 1.2.2.1. Intrahepatische Prozesse

Einer der wichtigsten Faktoren in der Entstehung einer portalen Hypertension ist die Zunahme des intrahepatischen Gefäßwiderstandes (Intrahepatic vascular resistance (IHVR)). Dies kommt hauptsächlich durch zwei Mechanismen zu Stande: zum einen durch Veränderungen in der Architektur der Lebersinusoiden (*strukturelle Komponente*), zum anderen durch einen pathologischen Anstieg des hepatischen Gefäßtonus (*dynamische Komponente*). (Gracia-Sancho et al. 2019)

Die strukturelle Komponente der portalen Hypertension ist vorrangig durch fibrotische Umbauprozesse charakterisiert (Bloom et al. 2015; Garcia-Pagan et al. 2012; Sherlock 1961). Dabei kommt es zur massiven Zunahme der extrazellulären Matrix im Disse-Raum der Leber mit Ablagerung von Kollagenen und Glykoproteinen. Außerdem bilden sich nicht funktionelle Regeneratknoten und Bindegewebssepten. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Defenestrierung der sinusoidalen Endothelzellen, was die adäquate Sauerstoffversorgung der Hepatozyten behindert. Infolgedessen kommt es zum Untergang von Hepatozyten und folglich zur Freisetzung einer Vielzahl von Entzündungsmediatoren. (Gracia-Sancho et al. 2019) Patienten mit einer Leberzirrhose weisen zudem ein Ungleichgewicht der gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren im Blut auf, was eine Bildung von Mikrothromben auslöst. Die Mikrothromben erhöhen die IHVR und bewirken einen parenchymalen Zelltod. Die strukturelle Komponente führt zum fortschreitenden Untergang des funktionellen Lebergewebes und zu einer erhöhten Steifigkeit der Leber. (Buob et al. 2011; Sanyal et al. 2008; Tripodi et al. 2009)

Die dynamische Komponente beruht auf dysregulierten kontraktilen Prozessen in den Lebersinusoiden, gekoppelt mit einer eingeschränkten Antwort sinusoidaler

Endothelzellen auf vasodilatierende Mediatoren (Gracia-Sancho et al. 2019). Eine wichtige Rolle spielen hierbei die hepatischen Ito-Zellen. Bedingt durch die chronischen Entzündungsprozesse im Rahmen der Leberzirrhose kommt es zur Proliferation und Differenzierung der Ito-Zellen, welche dadurch kontraktile Eigenschaften erlangen (Gracia-Sancho et al. 2019; Reynaert et al. 2002). Durch Kontraktion der Ito-Zellen und anderer kontraktiler Zellen (portale Myofibroblasten und glatte Muskelzellen) werden die Lebersinusoide komprimiert, was zu einem Anstieg des Gefäßtonus führt. Die veränderten Ito-Zellen sind zudem hyperreaktiv gegenüber Vasokonstriktoren wie Endothelin-1 und Thromboxan A2 und hyporeaktiv gegenüber Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin. (Bloom et al. 2015; Gracia-Sancho et al. 2019; Iwakiri 2014) Auch die sinusoidalen Endothelzellen und die hepatischen Kupferzellen tragen durch eine vermehrte Produktion von Vasokonstriktoren sowie eine verminderte Produktion von Vasodilatoren aktiv zur dynamischen Komponente bei (Garcia-Pagan et al. 2012). Die dynamische Komponente ist potentiell reversibel und macht ca. 30% der Zunahme des intrahepatischen Gefäßwiderstandes aus. (Gracia-Sancho et al. 2019; Simonetto et al. 2019)

#### **1.2.2.2. Extrahepatische Prozesse**

Betrachtet man die extrahepatischen Prozesse, die zur Entstehung einer portalen Hypertension beitragen, ist das Splanchnikusgebiet von großer Bedeutung. Das Splanchnikusgebiet fasst das Gefäßgebiet von Milz, Leber, Pankreas, Darm, Magen und Mesenterium zusammen. Im Gegensatz zur prädominierenden Vasokonstriktion in der Leber, kommt es im Splanchnikusgebiet zu einer dysregulierten Vasodilatation. (Hennenberg et al. 2008) Ursächlich hierfür ist ein Überangebot an Vasodilatoren. Durch die portale Hypertension kommt es zu einer vermehrten Schubspannung in den splanchnischen Gefäßen. Dies wiederum stimuliert die NOS (Nitric oxide synthase), wodurch vermehrt NO gebildet wird. Gleichzeitig kommt es zu einem Mangel an Vasokonstriktoren. (Garcia-Pagan et al. 2012; Gracia-Sancho et al. 2019) Durch Abnahme des arteriellen Gefäßwiderstandes kommt es zu einer verstärkten Durchblutung des Splanchnikusgebietes. Es konnte zudem gezeigt werden, dass vom vascular endothelial growth factor (VEGF) abhängige Neovaskularisationen in den Organen des Splanchnikusgebietes ebenfalls eine Rolle spielen (Bosch et al. 2010; Garcia-Pagan et al. 2012). Da der venöse Abfluss des Splanchnikusgebietes über die

Pfortader geht, führt dies zum Anstieg des portalen Blutflusses (portal blood flow). (Bloom et al. 2015; Garcia-Pagan et al. 2012)

Das verstärkte Blutpooling im Splanchnikusgebiet bedingt eine Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens (arterial underfilling). Ein spill-over an Vasodilatoren in den systemischen Kreislauf (verstärkt durch portokavale Anastomosen) führt zudem zu einer peripheren Vasodilatation und einem weiteren Abfall des systemischen Blutdruckes. (Garcia-Pagan et al. 2012) Reflektorisch kommt es zu einer überschießenden Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit einer nicht osmotischen Ausschüttung von Antidiuretischem Hormon (ADH) (Reynaert et al. 2002). Ein Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens sowie eine verstärkte Wasser- und Salzretention in der Niere mit konsekutiver Zunahme des Plasmavolumens sind die Folge. Diese Kompensationsmechanismen führen zu einer hyperdynamen Kreislaufdysregulation mit hohem Herzzeitvolumen, niedrigem peripheren Gefäßwiderstand und niedrigem arteriellem Mitteldruck. (Iwakiri, Groszmann 2006)

### **1.2.3. Folgen und Komplikationen**

Die portale Hypertension führt zu schwerwiegenden Komplikationen, die sowohl die Morbidität als auch die Mortalität der betroffenen Patienten maßgeblich beeinflussen.

#### **1.2.3.1. Umgehungskreisläufe und Varizenblutungen**

Erreicht die portale Hypertension ein gewisses Ausmaß (HVPG >10 mmHg), kommt es zum Rückstau des Blutes in der Pfortader und schließlich zu einer Flussumkehr im prähepatischen Stromgebiet. Es bilden sich so genannte portokavale Anastomosen, welche Umgehungskreisläufe zwischen Pfortader und Vena cava inferior und somit dem systemischen Kreislauf darstellen. Diese portosystemischen Shunts sind bei physiologischen portalen Druckverhältnissen obliteriert oder nur sehr schwach ausgebildet und erweitern sich erst durch den Blutrückstau. Zudem konnte gezeigt werden, dass auch die Neoangiogenese eine wichtige Rolle bei der Entwicklung portokavaler Anastomosen spielt. (Helmy et al. 2008) Im Bereich dieser Anastomosen kommt es zur Ausbildung von Varizen. Dabei handelt es sich um knotig erweiterte Venen mit besonderer Tendenz zur Ruptur (Fernandez et al. 2004). Die gastroösophagealen Varizen stellen die klinisch bedeutsamsten Varizen dar und

lassen sich bei etwa 50% der Leberzirrhotiker und bei 20% der Patienten mit portaler Hypertension nachweisen. (Bosch et al. 2006; Garcia-Tsao et al. 1985; Simonetto et al. 2019) Ab einem HVPG >12 mmHg können diese rupturieren und zu lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutungen mit hypovolämischen Schock führen (Kumar et al. 2008). Ein Drittel der Patienten mit gastroösophagealen Varizen erleiden mindestens eine Varizenblutung (Toubia, Sanyal 2008). Risikofaktoren für das Auftreten von Varizenblutungen sind Varizengröße, Einblutungen an der Varizenoberfläche, hoher Child-Pugh-Score, äthyltoxischer Ursprung der Leberzirrhose und bereits stattgefundenen Varizenblutungen. Die Rezidivblutungsrate liegt bei untherapierten Patienten bei 60% in den ersten 2 Jahren (EASL 2018). (Simonetto et al. 2019)

### **1.2.3.2. Aszites**

Die Entwicklung von Aszites ist eine der häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension und tritt bei 50% der leberzirrhotischen Patienten innerhalb von 10 Jahren auf. Aszites ist definiert als eine pathologische Ansammlung von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle (Simonetto et al. 2019). Die Entstehung des portalen Aszites ist ein multifaktorielles Geschehen. Durch das Blutpooling im Splanchnikusgebiet kommt es zu einer abnormen Wasser- und Natriumretention in der Niere, was zu einer Expansion des Blutvolumens führt (Rochling, Zetterman 2009). Bei fortgeschrittener Leberzirrhose sinkt außerdem die Plasmaproteinproduktion der Leber, wodurch eine Hypoalbuminämie entsteht. (Moore, Aithal 2006) Durch die portale Hypertension, die portale Hypervolämie und die Hypoalbuminämie kommt es zu einer Dysbalance der Starling-Kräfte in den Kapillaren (Levick, Michel 2010): Der intravasale hydrostatische Druck nimmt zu, während der intravasale kolloidosmotische Druck abnimmt. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Flüssigkeitsaustritt in die Peritonealhöhle. Es kommt erst dann zur Entwicklung von Aszites, wenn das Transsudat nicht mehr kompensatorisch durch das Lymphsystem resorbiert werden kann. (Cardenas, Arroyo 2005; Gines et al. 2004) Nach erstmaligem Auftreten von Aszites liegt die erwartete Überlebensrate nach 5 Jahren unter 50% (Kuiper et al. 2007; Schouten, Michielsen 2007). Eine gefürchtete Komplikation des Aszites ist die Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP), die in etwa 15% der Fälle auftritt und mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einhergeht (Kuiper et al. 2007; Sheer, Runyon 2005).

### 1.2.3.3. Hepatorenales Syndrom (HRS)

Patienten mit einer Leberzirrhose unterliegen zudem einem hohen Risiko eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln. In den 2015 publizierten Guidelines des internationalen Aszites Clubs werden alle akuten Verschlechterungen der Nierenfunktion im Rahmen einer Leberzirrhose unter dem Begriff acute kidney injury (AKI) zusammengefasst (Angeli et al. 2015). Die Inzidenz der AKI liegt bei 20% unter hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose (Belcher et al. 2014). Das hepatorenale Syndrom Typ 1 (HRS-1) stellt eine spezifische Unterform der AKI dar, welche bei fortgeschrittener Leberzirrhose und portaler Hypertension auftritt und mit einer schlechten Prognose einhergeht. Leberzirrotische Patienten mit Aszites haben eine bis zu 40-%ige Wahrscheinlichkeit ein HRS-1 innerhalb von 5 Jahren zu entwickeln. (Ginès et al. 1993)

Die Pathophysiologie des HRS-1 beinhaltet zum größten Teil hämodynamische Faktoren, welche den renalen Gefäßtonus beeinflussen. Wie im Abschnitt 1.2.2.2 beschrieben, führt das Blutpooling im Splanchnikusgebiet zu einer Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens. Dies stimuliert reflektorisch das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), um dem niedrigen arteriellen Blutdruck entgegenzuwirken. Die Freisetzung von Noradrenalin und Angiotensin II führt zu einer Vasokonstriktion im renalen Stromgebiet mit Verminderung der Nierendurchblutung und Abnahme der GFR. In physiologischen Bedingungen besitzt die Niere eine Autoregulation: Durch intrarenal gebildete Vasodilatoren, wie Prostaglandine und Kallikrein, wird die Nierenperfusion konstant gehalten. Beim HRS-1 gehen diese Autoregulationsmechanismen verloren, die renale Durchblutung wird zunehmend vom Perfusionsdruck abhängig. Der niedrige arterielle Mitteldruck führt zudem zur Freisetzung von Vasopressin (Antidiuretisches Hormon (ADH)), welches zu einer verstärkten Salz- und Flüssigkeitsretention führt. In hohen Dosen wirkt ADH zudem vasokonstriktorisch an der Niere. (Gracia-Sancho et al. 2019; Reynaert et al. 2002)

Neue Studienergebnisse deuten darauf hin, dass auch nicht-hämodynamische Faktoren, wie proinflammatorische Zytokine, tubuläre Gallensäureeinschlüsse und tubuläre Infarkte, die mit der Zirrhose einhergehen, eine Rolle beim akuten Nierenschaden beim zirrotischen Patienten spielen und im Verlauf, entgegen der bisherigen Annahmen, auch zu einem parenchymalen Nierenschaden führen (Velez et al. 2020).

## 1.2.4. Therapiemöglichkeiten

### 1.2.4.1. Varizen und Varizenblutung

Zur Primärprophylaxe bei Patienten mit bestehenden ösophagealen Varizen kommen entweder nichtselektive Betablocker (NSBB) oder eine endoskopische Gummibandligatur (GBL) zum Einsatz, wobei die GBL für große Varizen ( $>5$  mm) vorbehalten ist (Reiberger et al. 2017). Als NSBB sind Propranolol oder Carvedilol am besten geeignet. Carvedilol zeigte eine leichte Überlegenheit gegenüber Propranolol in der Primärprophylaxe von Varizenblutungen (Hobolth et al. 2012).

Bei einer akuten Varizenblutung sollte zuerst eine hämodynamische Stabilisierung des Patienten erfolgen (Bluttransfusion, Flüssigkeitssubstitution etc.) und ein Breitbandantibiotikum (Ceftriaxon oder Norfloxacin) intravenös verabreicht werden (Bernard et al. 1999). Anschließend erfolgt die intravenöse vasoaktive Therapie mit entweder Somatostatin oder Terlipressin. Zur Prävention oder Behandlung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) können Lactulose oder Rifaximin eingesetzt werden. Die endoskopische Therapie sollte so schnell wie möglich erfolgen ( $<12$  h). Bei Blutungen aus ösophagealen Varizen wird die GBL bevorzugt, während bei gastrischen Varizen Zyanoakrylat-Injektionen eingesetzt werden (Escorsell et al. 2016). Nach der Blutstillung sollte bei Risikopatienten (Child-Pugh-Klasse C10-C13, Child-Pugh-Klasse B und aktive Blutung bei Endoskopie, HVP  $\geq 20$  mmHg) ein „*early TIPS*“ ( $<72$  h nach Blutung) erfolgen. (Garcia-Pagan et al. 2010; Monescillo et al. 2004; Reiberger et al. 2017) Bei 10-15% der Patienten kommt es nach dem endoskopischen Eingriff zu frühen Nachblutungen oder die Blutung ist per se nicht stillbar, in diesen Fällen kommt der „*rescue TIPS*“ zum Einsatz (EASL 2018). (Reiberger et al. 2017)

Zur Sekundärprophylaxe ist eine Kombination aus NSBB und endoskopischer GBL die Therapie der Wahl. Die endoskopische GBL sollte in 2- bis 4-wöchigen Intervallen erfolgen bis zur kompletten Eradikation der Varizen. Bei Versagen der Sekundärprophylaxe ist eine TIPS-Implantation indiziert („*elective TIPS*“) und sollte den chirurgischen Shunts vorgezogen werden. Bei ausgeprägtem Aszites oder Kontraindikationen für NSBB kann der TIPS auch als erste Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden. (Reiberger et al. 2017)



### 1.2.4.2. Aszites

Die initiale Therapie besteht in einer moderaten Salzrestriktion (5,2 g/Tag) und einer Diuretika-Therapie (EASL 2018). Hier kommen vor allem Spironolacton (bis 400 mg/d) und Furosemid (bis 160 mg/d) zum Einsatz (Angeli et al. 2010). Dabei muss darauf geachtet werden, dass ein Gewichtsverlust von 1 kg/Tag oder 4 kg/Woche nicht überschritten wird, da dies das Risiko einer Hypovolämie erhöht. Bei Patienten mit ausgeprägtem Aszites stellt die Parazentese weiterhin die Erstlinientherapie dar und sollte mit einer diuretischen Therapie kombiniert werden. Wenn im Rahmen der Parazentese mehr als 5 Liter Aszites entfernt werden, wird eine Plasmavolumenexpansion mittels Albumin (8 g/L entferntem Aszites) empfohlen (Bernardi et al. 2012). Bei zirrhotischen Patienten mit schwerer Hyponatriämie wird zudem eine Flüssigkeitsrestriktion befürwortet, da meist eine Verdünnungshyponatriämie ursächlich ist. In sehr ausgeprägten Fällen sollten die Diuretika abgesetzt werden. Wenn es unter der medikamentösen Therapie zu nicht beherrschbaren Nebenwirkungen (v.a. ausgeprägte Hyponatriämie und AKI) kommt, liegt ein medikamentös nicht therapierbarer Aszites vor. Dies stellt eine Indikation für den TIPS dar. 10% der zirrhotischen Patienten mit Aszites sprechen weder auf Salzrestriktion noch auf orale Diuretika an, in dem Fall spricht man definitionsgemäß vom therapierefraktären Aszites (Moore, Aithal 2006). Bei diesen Patienten sollte eine TIPS-Implantation wiederholten großvolumigen Parazentesen vorgezogen werden. Mehrere Studien konnten einen Überlebensvorteil des TIPS gegenüber wiederholten Parazentesen bei refraktärem Aszites nachweisen (Bai et al. 2014; Bureau et al. 2017). Aufgrund der schlechten Prognose sollte auch eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Der Einsatz von NSBB bei Aszites wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Bossen et al. 2016; EASL 2018; Krag et al. 2012). NSBB stellen per se keine Kontraindikation bei Aszites dar, sie sollten aber mit Vorsicht eingesetzt werden vor allem beim refraktären Aszites und bei der SBP (A.L. Gerbes et al. 2018; Njei et al. 2016). Hohe Dosen sollten vermieden werden, auf Carvedilol sollte verzichtet werden (Reiberger, Mandorfer 2017). (A.L. Gerbes et al. 2018; Reiberger et al. 2017)

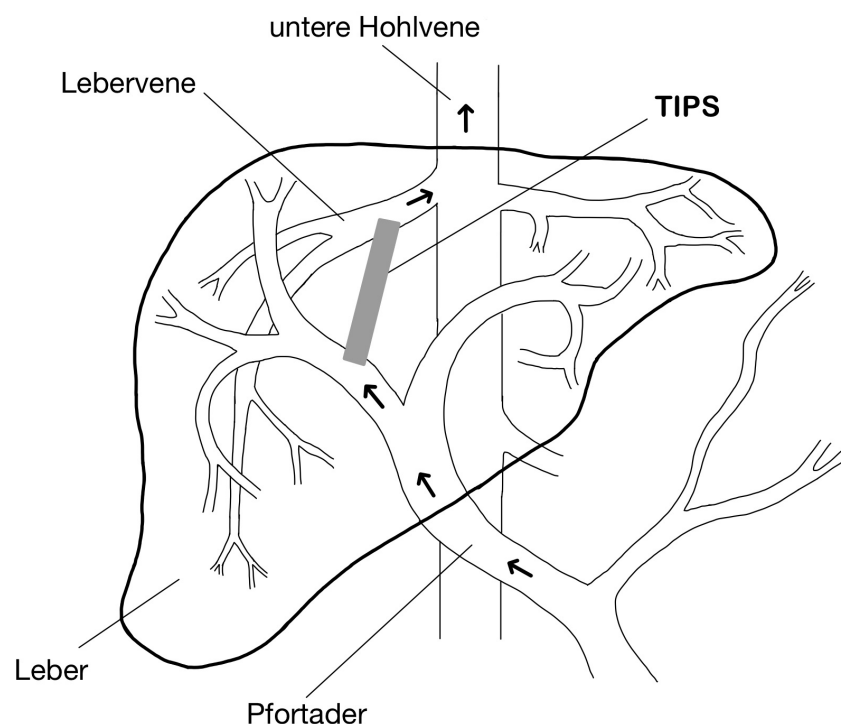
### 1.2.4.3. Hepatorenales Syndrom (HRS)

Ein HRS-1 wird oft durch ein vorhergehendes Ereignis ausgelöst wie z.B. eine Hochvolumen-Parazentese ohne Albuminsubstitution, eine Diuretika-Überdosierung, gastrointestinale Blutungen oder Infektionen (A. L. Gerbes 2016). Dementsprechend sollte in erster Instanz eine Ursachenbekämpfung stattfinden (Angeli et al. 2015): Absetzen aller nierenschädlicher Medikamente (v.a. nichtsteroidale Antirheumatika), Reduktion oder Absetzen einer Diuretika- und Lactulose-Therapie, sorgfältige Evaluierung aller hypotensiven Medikamente (Carvedilol) (Reiberger, Mandorfer 2017), Plasmavolumenexpansion mit Kristalloid- oder Albuminlösungen bei hypovolämischen Patienten, Bluttransfusionen nach gastrointestinalen Blutungen und empirische Antibiotikagabe bei V.a. bakterielle Infektionen (SBP) (Arabi et al. 2012). Alle Patienten sollten mit Vasokonstriktoren wie Terlipressin oder Noradrenalin in Kombination mit Albumin behandelt werden (Angeli et al. 2015; Reiberger et al. 2017). Terlipressin hat hierbei die höchste Evidenz zur Verbesserung der Nierenfunktion, der Einfluss auf das Überleben ist bisher noch unklar (Boyer et al. 2016). Bei sehr ausgeprägter Niereninsuffizienz ist eine Dialyse angezeigt. Es sollte zudem eine TIPS-Implantation in Betracht gezogen werden. Die Lebertransplantation stellt bei HRS-1 die Ultima Ratio dar und kann zu einer vollständigen Normalisierung der Nierenfunktion führen (Reiberger et al. 2017). Die meisten Transplantationszentren empfehlen bei Patienten, die für <6 Wochen dialysiert wurden, eine alleinige Lebertransplantation. Bei Patienten, die für ≥6 Wochen dialysiert wurden, besteht die allgemeine Empfehlung für eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation, da ab diesem Zeitpunkt auch von einer irreversiblen parenchymalen Nierenschädigung ausgegangen werden muss (Hussain, Sureshkumar 2018; Velez et al. 2020).

### 1.3. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

#### 1.3.1. Definition

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt, kurz TIPS genannt, bezeichnet eine radiologisch geschaffene Verbindung zwischen einer Lebervene und der Pfortader, wobei der Shunt innerhalb des Leberparenchyms verläuft. Dadurch wird ein Teil des Blutflusses der Leber entzogen und auf direktem Wege dem zentralvenösen Kreislauf zugeführt. (Caca et al. 2014)



**Abb.3:** Schematische Darstellung eines TIPS, modifiziert nach (Kijak 2010)

#### 1.3.2. Historische Entwicklung

Vorläufer des TIPS waren die invasiven chirurgischen portosystemischen Shunts, die bereits in den 1960er Jahren durchgeführt wurden. Bei den chirurgischen portosystemischen Shunts unterscheidet man zwischen nicht-selektiven und selektiven Shunts. Bei den nicht-selektiven Shunts wird der gesamte portalvenöse Blutabfluss in den systemischen Kreislauf umgeleitet. Es wird eine Gefäßverbindung zwischen Pfortader oder Vena mesenterica superior und Vena cava oder dem rechten Vorhof geschaffen. Bei den selektiven Shunts wird nur ein Teil des splanchnischen

venösen Abflusses umgeleitet, die Gefäßanastomose liegt hier zwischen Milzvene und linker Nierenvene. Nicht-selektive Shunts sind, im Gegensatz zu den selektiven Shunts, leichter durchzuführen, gehen aber häufiger mit einer HE einher. (Taslakian et al. 2015) Der Einsatz der chirurgischen Shunts ist in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. Trotz zum Teil besseren Langzeitoffenheitsraten, einer effektiven Sekundärprävention von Varizenblutungen und einer akzeptabel niedrigen operativen Morbidität, wurden die chirurgischen Shunts nahezu vollständig durch den TIPS ersetzt (Brand et al. 2018; Gur et al. 2014). Der größte Nachteil der chirurgischen Shunts besteht darin, dass sie eine spätere Lebertransplantation durch einen vermehrten intraoperativen Blutverlust und eine gesteigerte perioperative Mortalität negativ beeinflussen können (Taslakian et al. 2015).

Rösch et al. (Rosch et al. 1969) führten 1969 erstmals einen nicht chirurgischen, minimal-invasiven portosystemischen Shunt im Tierversuch durch. Dabei wurde zwischen linker Lebervene und Pfortader ein perkutaner Parenchymtrakt geschaffen, welcher mit einem Teflonröhrchen geschient wurde. Rösch bezeichnete seine Innovation damals als „radiologic portocaval Shunt“ (Rosch et al. 1969). Colapinto et al. (Colapinto et al. 1982) gelang 1982 als erste Arbeitsgruppe eine TIPS-Anlage am Menschen mittels Grüntzig Ballon-Katheter. Trotz Dilatationskatheter zeigte der TIPS jedoch ernüchternde Offenheitsraten und war mit einer hohen Komplikationsrate behaftet. An verstorbenen TIPS-Patienten durchgeführte Autopsien offenbarten eine verstärkte Intimaproliferation im Bereich des künstlich geschaffenen Parenchymtraktes. Dies stellte ein Erklärungsmodell für die hohe Stenoserate dar. (Colapinto et al. 1982; Colapinto et al. 1983; Gordon et al. 1987) Ein weiterer Meilenstein war die Erfindung des expandierbaren Metallstentes 1985 durch Julio Palmaz (Palmaz et al. 1986; Palmaz et al. 1985). Im Januar 1988 führten Rössle, Richter und Palmaz im Universitätsklinikum Freiburg die erste erfolgreiche TIPS-Anlage mittels Palmaz-Stent am Menschen durch (M. Rössle et al. 1988). Rössle et al. konnten in zahlreichen Publikationen die Effektivität des TIPS in der Behandlung der portalen Hypertension belegen (Richter et al. 1989; M. Rössle et al. 1997; Rössle et al. 2000).

### 1.3.3. Indikationen und Kontraindikationen

Die häufigste Indikation des TIPS besteht in der Therapie von Varizenblutungen. Man unterscheidet hier zwischen dem so genannten „*rescue TIPS*“, dem „*early TIPS*“ und dem „*elective TIPS*“. Als der TIPS eingeführt wurde, setzte man ihn nur bei unstillbaren Varizenblutungen ein, die weder durch vasoaktive Therapie noch durch mehrmalige endoskopische Verfahren kontrolliert werden konnten. Auf diese Weise kommt der TIPS, als sogenannter „*rescue TIPS*“, bis heute zum Einsatz. Eine primäre Blutstillung wird bei nahezu allen Patienten erreicht, jedoch kommt es in 16-30% der Fälle zu frühen Nachblutungen. Zudem ist die 30-Tages-Mortalität des „*rescue TIPS*“ mit 17-55% relativ hoch. (Caca et al. 2014; M Rössle et al. 2017; Vangeli et al. 2002) Neuere Publikationen belegten, dass ein „*early TIPS*“ (<72 h nach einer Varizenblutung) bei Risikopatienten (Child-Pugh-Klasse C10-C13, Child-Pugh-Klasse B und aktive Blutung bei Endoskopie, HVPG  $\geq 20$  mmHg) bessere Überlebenschancen und geringere Nachblutungsraten aufweist als der „*rescue TIPS*“ oder die Standardtherapie, bestehend aus vasoaktiver Therapie und Endoskopie (Deltenre et al. 2015; Garcia-Pagan et al. 2010; Njei et al. 2017). Dementsprechend wird der „*early TIPS*“ auch in den aktuellen europäischen Leitlinien bei Risikopatienten empfohlen. Da die Rezidivrate nach erstmaliger Varizenblutung sehr hoch ist (ca. 60% in den ersten 2 Jahren (EASL 2018)), hat die Sekundärprävention eine große Bedeutung. Der „*elective TIPS*“ wird aktuell zur Sekundärprävention von Varizenblutungen eingesetzt, wenn NSBB und endoskopische Verfahren versagen oder aufgrund von Kontraindikationen nicht durchführbar sind. Bei gleichzeitigem Aszites kann der „*elective TIPS*“ als erste Sekundärprophylaxe diskutiert werden. Der „*elective TIPS*“ wird jedoch nicht zur Primärprophylaxe von Varizen empfohlen. Alle hier besprochenen TIPS-Indikationen bei Varizenblutung gelten sowohl für gastroösophageale als auch für isolierte gastrale Varizen. (EASL 2018; Reiberger et al. 2017)

Die zweithäufigste Indikation des TIPS mit hoher Evidenzklasse ist der refraktäre und der medikamentös nicht therapierbare Aszites (Reiberger et al. 2017). Mehrere Studien konnten nachweisen, dass der TIPS im Vergleich zu wiederholten Parazentesen mit Albuminsubstitution das transplantationsfreie Überleben verlängert und in 38-84% zu einer Verbesserung des Aszites führt. (Bai et al. 2014; Bureau et al. 2017; Fidelman et al. 2012; Gaba et al. 2015). Großvolumige Parazentesen sind als Langzeittherapie zudem suboptimal, da sie negative Auswirkungen auf die

systemische Hämodynamik, die Nierenfunktion und später auch auf den Ernährungszustand des Patienten haben (Vizzutti et al. 2020). Dementsprechend ziehen aktuelle deutsche Leitlinien den TIPS wiederholten Parazentesen vor. (A.L. Gerbes et al. 2018)

Eine weitere Indikation des TIPS stellt das HRS dar, welches nicht auf Terlipressin und Albuminsubstitutionen anspricht (EASL 2010; A.L. Gerbes et al. 2001). Der TIPS reduziert die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und dadurch den systemischen spill-over an Vasodilatoren. Demnach nimmt der periphere Gefäßwiderstand zu und der systemische Blutdruck steigt. Dies induziert eine Abnahme des renalen Widerstandes, wodurch die Nierenperfusion verbessert wird. Der TIPS führt in diesem Zusammenhang zu einer Verbesserung der Nierenfunktion, einer Reduktion der Aszitesmenge und einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem kann er auch als Überbrückungstherapie bis zu einer Lebertransplantation dienen. (Caca et al. 2014; Rossle, Gerbes 2010)

Seltenere Indikationen für eine TIPS-Anlage, mit wenig Evidenz, sind der hepatische Hydrothorax, die portal hypertensive Gastropathie, das Budd-Chiari-Syndrom, die Pfortaderthrombose und die hepatische venookklusive Erkrankung. Tab.2 fasst die absoluten und relativen Kontraindikationen einer TIPS-Implantation zusammen.

**Tab.2:** Absolute und relative Kontraindikationen einer TIPS-Anlage (Boyer, Haskal 2005; Caca et al. 2014; Vizzutti et al. 2020)

<b>Absolut</b>	<b>Relativ</b>
- Höhergradige systolische Herzinsuffizienz (EF <40%)	- Pfortaderthrombose
- Schwere Trikuspidalinsuffizienz	- HCC (BCLC Stadium C und D)
- Serumbilirubin >5 mg/dl, MELD >18, CPS >14	- Obstruktion aller Lebervenen
- Unkontrollierte Infektionen, Sepsis	- Ausgeprägte Koagulopathie (INR >5)
- Multiple Leberzysten	- Thrombozytopenie (<20.000/cm <sup>3</sup> )
- Nicht therapierbare biliäre Obstruktion	- Moderate pulmonale Hypertonie (mPAP >35 mmHg)
- Schwere pulmonale Hypertonie (mPAP >45 mmHg)	- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin >3 mg/dl)
- Fehlen eines Gefäßzuganges	- Rezidivierende idiopathische HE

Legende: mPAP: mittlerer Pulmonalarteriendruck, EF: Ejektionsfraktion, MELD: Model of End Stage Liver Disease, CPS: Child-Pugh-Score, BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, INR: International normalized ratio, HE: Hepatische Enzephalopathie

### **1.3.4. Technische Varianten**

Die ersten TIPS-Implantationen wurden mit ungecoverten Metallstents (Bare metal stents (BMS)) durchgeführt und stellten lange Zeit den Goldstandard für TIPS-Implantationen dar. Die Hauptlimitation des TIPS-Verfahrens lag bisher in der hohen Rate an TIPS-Dysfunktionen. (Bureau et al. 2007) Eine TIPS-Dysfunktion wird zum größten Teil durch Pseudointimahyperplasie verursacht, wodurch der Innendurchmesser des Shunts progressiv abnimmt und der portale Druck wieder ansteigt (Casado et al. 1998). Um bessere Offenheitsraten zu erzielen, wurden neue kunststoffmembranbeschichtete Stentmodelle entwickelt, in der Hoffnung, die Pseudointimahyperplasie zu verringern. Zur Beschichtung der Stents wurden verschiedenste Materialien, wie zum Beispiel Polyester oder Silikon, getestet. Aufgrund ihrer Thrombogenität konnten diese Stentgrafts jedoch nicht den erhofften Therapieerfolg erzielen. (Haskal, Brennecke 1999; Otal et al. 1999; Tanihata et al. 1997) Erst die Polytetrafluorethylen(PTFE)-überzogenen Stents brachten signifikant längere Offenheitsraten im Vergleich zum BMS und stellen heutzutage die Stents der Wahl bei einer TIPS-Implantation dar (Bureau et al. 2007; EASL 2010; Haskal 1999; Perarnau et al. 2014).

### **1.3.5. Komplikationen**

#### **1.3.5.1. Periinterventionelle Komplikationen**

Die primäre technische Erfolgsrate einer TIPS-Anlage liegt heutzutage zwischen 93 und 100%, bei einer Letalität von unter 1% und einer Rate an schwerwiegenden Komplikationen von unter 5% (Reiberger, Mandorfer 2017; Rossi et al. 2004). Die TIPS-Anlage erfordert ein hohes Ausmaß an technischem Können und sollte daher nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. In der Tat konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an tödlichen Komplikationen von der Anzahl der durchgeführten TIPS-Implantationen in der jeweiligen Klinik abhängig ist (Boyer, Haskal 2010; Strunk, Marinova 2018). Zu den möglichen interventionellen Komplikationen gehören die Fehlpunktion der Arteria carotis, der Arteria hepatica propria oder eines Gallenganges sowie die Ruptur der Leberkapsel. Darüber hinaus kann es zu einer ungewollten extrahepatischen Punktion der Pfortader mit lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen kommen. (Rossle, Gerbes 2010) Bei der Punktion der Vena jugularis interna

sind lokale Hämatome, arteriovenöse Fisteln, Aneurysmen und ein Pneumothorax nicht auszuschließen. Auch temporäre kardiale Komplikationen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, sind beim Verschieben des Katheters möglich. Schließlich können auch primäre oder sekundäre Stentinfektionen auftreten. (Ripamonti et al. 2006; Rossle, Gerbes 2010)

### **1.3.5.2. Postinterventionelle Komplikationen**

Eine der häufigsten Komplikationen nach einer erfolgreichen TIPS-Anlage ist die TIPS-Dysfunktion. Bis dato besteht in der Literatur keine einheitliche Definition der TIPS-Dysfunktion. Genannt werden ein Stenosegrad des Stents  $>50\%$ , ein Anstieg des HVPG  $>12$  mmHg und ein Wiederauftreten der Komplikationen der portalen Hypertension (Boyer, Haskal 2005; Bureau et al. 2004). Die Häufigkeit einer TIPS-Dysfunktion variiert je nach Stentart (siehe Abschnitt 1.3.4.). Ursächlich für eine klinische TIPS-Dysfunktion kann zum einen eine TIPS-Thrombose sein. Sie gehört zu den frühen Komplikationen der postinterventionellen Phase (Rossle et al. 1998). Mögliche Auslöser einer TIPS-Thrombose sind der Eintritt von Galle in den Shunt, ein Hyperkoagulabilitätssyndrom oder eine mangelnde Deckung des Shunts durch den Stent (Boyer, Haskal 2005; Saxon et al. 1996). Eine weitere Ursache einer TIPS-Dysfunktion ist die Pseudointimahyperplasie. Hierbei kommt es zur Umwandlung hepatischer Fibroblasten zu Myofibroblasten. Diese wandern in das Stentlumen ein und führen zu einer fibrotischen Reduktion des Stentdurchmessers (Cura et al. 2008; Ducoin et al. 1997). Hierzu konnte eine Studie zeigen, dass das Ausmaß der Pseudointimahyperplasie mit dem Schweregrad des Traumas während der TIPS-Anlage korreliert (Teng et al. 1998). Darüber hinaus kommt es durch die erhöhte Flussgeschwindigkeit in den Lebervenen nach TIPS-Implantation vermehrt zu Scherstress und Turbulenzen. Dies induziert außerdem eine echte Intimahyperplasie ausgehend aus dem venösen Abstromgebiet (Clark 2008; Cura et al. 2008; Sottiurai et al. 1983).

Eine weitere häufige Komplikation nach TIPS-Anlage ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Es handelt sich dabei um eine progrediente neuronale Dysfunktion durch die Akkumulation von Neurotoxinen. Das Blutshunting nach TIPS-Implantation führt zu einer Beeinträchtigung der Entgiftungs- und Stoffwechselfunktion der Leber. Folglich steigt die Blutkonzentration neurotoxischer Substanzen (vor allem Ammoniak, Mercaptane, Phenolderivate und kurzkettige Fettsäuren). Die Hauptrolle



in der Pathophysiologie der HE spielt Ammoniak, ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels. Ammoniak ist durchlässig für die Bluthirn-Schranke und schadet vor allem den Astrozyten im Gehirn. (Hansen 2013) Die klinischen Auswirkungen der HE reichen von einer Einschränkung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten bis hin zu Somnolenz und Koma (Bajaj et al. 2010; Hansen 2013; Mauss et al. 2015). Hohes Alter, weibliches Geschlecht, vorbestehende HE, hoher Child-Pugh-Score, MELD-Score >18 und ein kleines Lebervolumen werden in der Literatur als prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer post-TIPS HE beschrieben (Peter et al. 2013). Die Inzidenz der post-TIPS HE liegt zwischen 5-35%, wobei die meisten Fälle durch konservative medizinische Maßnahmen (proteinrestriktive Diät, Lactulose, Rifaximin) gut beherrschbar sind. Lediglich 3-7% der Patienten mit post-TIPS HE benötigen eine TIPS-Reduktion (Madoff et al. 2004).

Da der TIPS die portalvenöse Perfusion der Leber verringert, bewirkt er auch eine Verschlechterung der Leberfunktion. Dies zeigt sich durch eine Zunahme des Gesamtbilirubins und der INR sowie durch eine Abnahme des Albumins. Allerdings kommt es nur in unter 10% der Fälle zu einem klinisch relevanten Leberversagen (Luca et al. 2016; Strunk, Marinova 2018).

### **1.3.6. Vorhersagemodelle für das Überleben nach TIPS**

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen einer TIPS-Implantation (Abschnitt 1.3.5.), ist eine optimale Patientenselektion von Bedeutung, um jene Patienten zu identifizieren, die von einer TIPS-Anlage profitieren. Es wurden verschiedene Scoring-Systeme vorgeschlagen, um die Mortalität eines Patienten nach einer TIPS-Anlage vorherzusagen. Viele Studien haben gezeigt, dass der Model of End Stage Liver Disease Score (MELD-Score) die höchste prädiktive Kapazität für das Überleben nach TIPS besitzt (Al Sibae, Cappell 2011; Alessandria et al. 2004; Angermayr, Cejna, Karnel, et al. 2003; Ascha, Hanouneh, et al. 2016; Ferral et al. 2004; Gaba, Couture, et al. 2013; Heinzow et al. 2012; Malinchoc et al. 2000; Montgomery et al. 2005; Salerno et al. 2002; Schepke et al. 2003). Der ursprüngliche MELD-Score (damals noch Mayo-TIPS-Modell genannt) wurde 2000 von Malinchoc et al. (Malinchoc et al. 2000) als Prädiktor der 90-Tages-Mortalität nach einer TIPS-Implantation entwickelt. Er berücksichtigte drei Serumparameter (Gesamtbilirubin, INR, Kreatinin) sowie die Ätiologie der Leberzirrhose. Spätere Studien ergaben, dass

die Ätiologie der Leberzirrhose die prognostische Kapazität des Scores nicht verbessert. Demnach etablierte sich schließlich eine leicht abgewandelte Form des Mayo-TIPS-Modells, in welcher die Ursache der Leberzirrhose nur noch als Konstante eingeschlossen blieb (R. H. Wiesner et al. 2001). 2006 wurde von Biggins et al. der MELD-Na-Score entwickelt, indem das Serumnatrium in den MELD-Score integriert wurde. Auch der MELD-Na-Score stellte sich als guter Prädiktor der Mortalität nach TIPS-Anlage heraus (Ahmed et al. 2015). Gaba et al. (Gaba, Couture, et al. 2013) verglichen in einer Studie die prädiktive Kapazität von MELD-Score und MELD-Na-Score bezüglich der Mortalität nach TIPS-Implantation. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, weshalb man sich für eine Gleichwertigkeit beider Scores aussprach.

Weitere Scoring-Systeme wie der Child-Pugh-Score (CPS), der Emory Score, der Prognostic Index (PI), der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2 Score (APACHE) und der Bonn TIPS early mortality Score (BOTEM) sind den MELD-basierten Scoring-Systemen als Prädiktoren der Mortalität nach TIPS unterlegen (Gaba, Couture, et al. 2013; Schepke et al. 2003; Tzeng et al. 2009).

## **1.4. Lebertransplantation**

### **1.4.1. Entwicklung und allgemeine Zahlen**

Die erste Lebertransplantation am Menschen wurde 1963 vom amerikanischen Chirurgen Thomas E. Starzl in Denver durchgeführt. Der Patient war ein 3-jähriges Kind mit angeborener Gallengangatresie, welches noch intraoperativ an nicht beherrschbaren Blutungen verstarb. (Meirelles Junior et al. 2015; Starzl et al. 1982) In den letzten 58 Jahren konnten viele Erfahrungen auf dem Gebiet der Lebertransplantation gesammelt werden. Heutzutage stellt die orthotope Lebertransplantation ein weitverbreitetes und etabliertes Therapiekonzept sowohl für terminale Lebererkrankungen, als auch für das akute Leberversagen dar. Bei der orthotopen Lebertransplantation wird die transplantierte Leber an der gleichen Stelle wie die alte Leber eingesetzt. (Schmidt et al. 2008) Durch die Abnahme der periinterventionellen Mortalitätsrate und die Erweiterung der Indikationen ist die Nachfrage in den letzten Jahren stark gestiegen. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen werden die Wartezeiten auf ein passendes Organ jedoch immer länger. Aktuell beträgt die Wartezeit für eine nicht hochdringliche Lebertransplantation in Deutschland zwischen 6 und 24 Monate. 2020 wurden in Deutschland 826 Lebertransplantationen vorgenommen, darunter 774 postmortale Organspenden und 52 Lebendspenden. Im Gegensatz dazu wurden im gleichen Jahr insgesamt 1416 Patienten für eine Lebertransplantation gelistet. (Organspende)

### **1.4.2. Leberallokationssysteme**

Die Leberallokation im Rahmen von Lebertransplantationen basiert auf vier Grundregeln: Dringlichkeit, erwarteter Outcome, Wartezeit und räumliche Nähe von Spenderorgan und Empfänger (Eurotransplant). Die Dringlichkeit stellt hierbei den wichtigsten Faktor dar. Um die Dringlichkeit einer Lebertransplantation und damit die Schwere einer Lebererkrankung einzuschätzen, braucht es verlässliche Scoring-Systeme. Über mehrere Jahrzehnte kam hierfür der Child-Pugh-Score (CPS) (Child, Turcotte 1964b) zum Einsatz. Dieser besteht aus drei Laborparametern (Gesamtbilirubin, Albumin und Quick) und zwei klinischen Parametern (Aszitesmenge und Grad der hepatischen Enzephalopathie) (Child, Turcotte 1964a; Christensen et al. 1984). Ein Nachteil des CPS liegt in den subjektiv zu beurteilenden klinischen

Parametern, wodurch seine Reproduzierbarkeit eingeschränkt ist. Studien belegten zudem eine Überlegenheit des MELD-Scores gegenüber dem CPS als Prädiktor des Sterberisikos auf der Lebertransplantationswarteliste (Hong et al. 2013; Ravaioli et al. 2006). Der MELD-Score überzeugt außerdem durch seine Objektivität, da er nur Laborparameter berücksichtigt und dadurch Interpretationsspielräume eliminiert. Infolgedessen wurde der MELD-Score 2003 von Eurotransplant übernommen und stellt zurzeit die Grundlage des Leberallokationssystems dar (Eurotransplant ; Kamath et al. 2001; R. Wiesner et al. 2003). Die Transplantationszentren sind verpflichtet den MELD-Score in regelmäßigen Abständen zu aktualisieren, wobei jeweils der rezenteste MELD-Score in die Dringlichkeitsberechnungen eingeht (Gaba, Shah, et al. 2013). Seit der Einführung des MELD-Scores als Grundlage des Leberallokationssystems, konnte die Mortalität auf der Warteliste signifikant reduziert werden (Freeman et al. 2004; Ravaioli et al. 2006).

### **1.4.3. Eurotransplant**

Eurotransplant ist eine Gemeinschaftsorganisation mit Sitz in den Niederlanden, die verantwortlich für die zentrale Zuteilung von Spenderorganen in 8 europäischen Ländern ist (Deutschland, Österreich, Luxemburg, Belgien, Niederlande, Kroatien, Slowenien und Ungarn). Dank der internationalen Kooperation kann von einem größeren Kontingent an Spenderorganen profitiert werden. Durch zentralisierte Wartelisten kann ermöglicht werden, dass für jedes Spenderorgan der perfekte Empfänger gefunden wird, was die Erfolgsaussichten erhöht. Der große Pool an Spenderorganen erhöht außerdem die Chancen für Patienten mit seltenen Blutgruppen oder Gewebetypen und ermöglicht ein schnelles Handeln bei hochdringlichen Patienten. Eurotransplant vermittelt jährlich um die 7000 Spenderorgane. (Eurotransplant)

## 2. Zielsetzungen

Zu Beginn dieser retrospektiven Arbeit soll die hauseigene Stenoserate ungecoverter TIPS-Stents untersucht und mit der Stenoserate gecoverter und ungecoverter TIPS-Stents in der Fachliteratur verglichen werden.

Zudem soll eine detaillierte Analyse des Gesamtüberlebens nach TIPS-Implantation mit ungecoverten Metallstents erfolgen. Darauf aufbauend sollen Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation identifiziert werden. Die Ergebnisse sollen im Anschluss mit den bereits publizierten Prognosefaktoren nach TIPS-Implantation verglichen werden. Durch Identifikation neuer prädiktiver Faktoren soll die Patientenselektion für eine TIPS-Anlage zukünftig verbessert und somit die Komplikations- und Mortalitätsrate gesenkt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit besteht darin, den Einfluss einer TIPS-Implantation auf den MELD-Score zu untersuchen. Mögliche Auswirkungen auf die Wartelisteposition von lebertransplantationsgelisteten Patienten sollen analysiert und diskutiert werden. Viele Patienten, die auf der Lebertransplantationswarteliste stehen, leiden an den Folgen einer portalen Hypertension und könnten somit von einer TIPS-Implantation profitieren. Noch ist allerdings unklar, ob und inwiefern eine TIPS-Implantation den Zusammenhang zwischen MELD-Score und Mortalität verändert. Diese Fragestellung hat eine hohe klinische Relevanz, da der MELD-Score die Grundlage des Leberallokationssystems von Eurotransplant darstellt. Somit könnte die TIPS-Implantation möglicherweise die Kandidatur für eine Lebertransplantation beeinflussen.

Abschließend soll die palliative TIPS-Implantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) evaluiert und diskutiert werden. Primäre Endpunkte in diesem Zusammenhang sind Sicherheit, Effektivität, Komplikationsrate und Gesamtüberleben.

### **3. Material, Methoden und Patienten**

#### **3.1. Genehmigung durch die Ethikkommission**

Die hier vorgestellte retrospektive Studie entspricht allen Anforderungen der Ethikkommission der Technischen Universität München und wurde von dieser genehmigt (*Votum 8616s*).

#### **3.2. Datenaquisition**

Die retrospektive Datenerhebung und -analyse erfolgte in der Abteilung für Interventionelle Radiologie und an der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Die herangezogenen Daten stammen aus zwei verschiedenen Informationsquellen, die im Folgenden näher erläutert werden. Die Patientenidentifikation erfolgte anhand der Protokollbücher der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar München. Erfasst wurden Name, Geburtsdatum und Geschlecht aller Patienten, die zwischen März 2004 und November 2015 eine TIPS-Erstanlage erhielten. Außerdem wurde das genaue Interventionsdatum festgehalten. Die übrigen patientenbezogenen Daten entstammen dem Klinikum-Informationssystem (KIS). Hierdurch gewonnen wurden Arztbriefe, Laborwerte, TIPS-Interventionsprotokolle, sonographische, endoskopische und echokardiographische Befunde.

#### **3.3. Zeitraum und Patientenkollektiv**

In einer retrospektiv angelegten Studie wurden die Daten von  $n=183$  Patienten, welche in der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar München einen ungecoverten TIPS erhalten haben, analysiert. Sämtliche TIPS-Neuimplantationen, die zwischen dem 22.03.2004 und dem 23.11.2015 stattgefunden haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Eingriffe erfolgten sowohl elektiv als auch notfallmäßig. Alle einbezogenen Patienten litten an einer portalen Hypertension, die große Mehrzahl ( $n=179$ ) im Rahmen einer Leberzirrhose. Es gab keine Einschränkungen bezüglich der Komorbiditäten der Patienten. Demnach wurden auch Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen, insofern eine TIPS-Implantation erfolgte.

### 3.4. Studiendesign, Analysezeitpunkte und untersuchte Parameter

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten nach TIPS-Implantation. Der TIPS erfolgte als Therapie der Komplikationen einer portalen Hypertension. Die Daten wurden zu fünf verschiedenen Zeitpunkten retrospektiv erhoben:

- Baseline: 1-3 Tage vor TIPS-Implantation
- Implantation: Während der TIPS-Implantation
- Kontrollzeitpunkt 1:  $30 \pm 7$  Tage nach TIPS-Implantation
- Kontrollzeitpunkt 2:  $90 \pm 30$  Tage nach TIPS-Implantation
- Kontrollzeitpunkt 3:  $365 \pm 90$  Tage nach TIPS-Implantation

Erfasst wurden laborchemische Befunde, klinische Daten, technische und interventionelle Untersuchungsbefunde, Daten zur medikamentösen Therapie und Hospitalisierungsgründe nach TIPS-Anlage. Die zur *Baseline* erhobenen Parameter können Tab.3 entnommen werden. Tab.4 fasst die zu den *Kontrollzeitpunkten 1, 2 und 3* untersuchten Parameter zusammen. Die zum Zeitpunkt der *TIPS-Implantation* erfassten Daten sind im Abschnitt 3.6.6. aufgeführt. Ziel war es, den Verlauf der erhobenen Parameter über ein Jahr nach TIPS-Implantation zu untersuchen. Aufgrund fehlender Kontrolluntersuchungen, bei zum Teil eingeschränkter Compliance, war es nicht möglich bei allen Patienten die vorgesehenen Verlaufsparemeter zu erheben.

**Tab.3:** Vor TIPS-Implantation erhobene Parameter (Baseline)

<b>Laborparameter</b>	Natrium (mmol/l) Kalium (mmol/l) Kreatinin (mg/dl) Harnstoff-Stickstoff (BUN) (mg/dl) Gesamtbilirubin (mg/dl) GPT (U/l) GOT (U/l) Albumin (g/dl) Hämoglobin (g/dl) Thrombozyten (G/l) Leukozyten (G/l) INR
<b>Klinische Daten</b>	<u>Ätiologie der Leberzirrhose:</u> Äthyltoxisch (0/1) Nicht alkoholische Steatohepatitis (0/1) Chronische Hepatitis B oder C (0/1) Autoimmunhepatitis (0/1) Hämochromatose (0/1) Primär sklerosierende Cholangitis (0/1) Primär biliäre Zirrhose (0/1) Kryptogen (0/1) Aszites (Grad 0-3) Gastroösophageale Varizen (0/1) Vorangegangene Varizenblutung (0/1) Varizenblutung <72 h vor TIPS-Anlage (0/1) Vorangegangene endoskopischen Varizentherapie (0/1) <u>Maligne Lebertumore:</u> Lebermetastasen (0/1) Hepatozelluläres Karzinom (0/1) Cholangiozelluläres Karzinom (0/1)
<b>Technische Untersuchungsbefunde</b>	<u>Echokardiographie:</u> Trikuspidalklappengradient (mmHg) TAPSE (mm) Reduzierte Ejektionsfraktion (0/1) Dilatierter rechter Ventrikel (0/1) Dilatierter rechter Vorhof (0/1) <u>Endoskopie:</u> Varizen Risikozeichen („Red wale marks und cherry-red spots“ an der Varizenoberfläche) (0/1)
<b>Medikamentöse Therapie</b>	Propranolol (mg/Tag) Carvedilol (mg/Tag) Lactulose (MB/Tag) Rifampicin (0/1) Norfloxacin (0/1) Aspirin (0/1) Spironolacton (mg/Tag)

Legende: INR: International normalized ratio, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, BUN: Blood urea nitrogen (Harnstoff-Stickstoff), 1: trifft zu, 0: trifft nicht zu



**Tab.4:** Zu den Kontrollzeitpunkten 1, 2 und 3 erhobene Parameter

<b>Laborparameter</b>	Natrium (mmol/l) Kalium (mmol/l) Kreatinin (mg/dl) Harnstoff-Stickstoff (BUN) (mg/dl) Gesamtbilirubin (mg/dl) GPT (mg/dl) GOT (mg/dl) Albumin (g/dl) Hämoglobin (g/dl) Thrombozyten (G/l) INR
<b>Klinische Daten</b>	Aszites (Grad 0-3)
<b>Hospitalisierungen nach TIPS-Implantation</b>	Anzahl (n) <u>Hospitalisierungsgründe:</u> Aszites (0/1) Hepatische Enzephalopathie (0/1) Varizenblutung (0/1)
<b>Medikamentöse Therapie</b>	Propranolol (mg/d) Carvedilol (mg/d) Lactulose (MB/d) Rifampicin (0/1) Norfloxacin (0/1)

Legende: INR: International normalized ratio, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, BUN: Blood urea nitrogen, 1: trifft zu, 0: trifft nicht zu

Da ein Schwerpunkt dieser Arbeit in der Analyse des Gesamtüberlebens nach TIPS-Implantation lag und zudem die Stenoserate ungedeckter TIPS-Stents ermittelt werden sollte, wurden zusätzlich folgende Parameter erfasst:

- TIPS-Stenosen
- Dauer des sonographischen Follow-up
- TIPS-Revisionen
- Klinisches Shunt-Versagen (siehe Abschnitt 3.7.4)
- Lebertransplantation nach TIPS-Implantation
- Todesdatum der Patienten
- Letzter Patientenkontakt

Die TIPS-Stenosen wurden immer sonographisch diagnostiziert, entweder zum Zeitpunkt der geplanten sonographischen Verlaufskontrollen oder bei außerplanmäßiger Vorstellung des Patienten aufgrund eines Wiederauftretens von Symptomen der portalen Hypertension. Neben dem konventionellen sonographischen

B-Bild kam hierbei vor allem die farbkodierte Duplexsonographie zum Einsatz. Eine TIPS-Stenose zeigte sich durch Änderungen der Flussgeschwindigkeit in Pfortader und TIPS-Stent. In einer Stenose kommt es typischerweise zu einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit, unmittelbar vor und nach der Stenose zu einer Abnahme (Middleton et al. 2003).

### 3.5. Verwendete Scoring-Systeme

Basierend auf den retrospektiv erhobenen Laborparametern wurden für jeden Patienten zwei Scores (MELD-Score und MELD-Na-Score) für die verschiedenen Zeitpunkte (Baseline, Kontrollzeitpunkte 1, 2 und 3) berechnet.

#### 3.5.1. MELD-Score

Der MELD-Score berechnet sich aus Gesamtbilirubin, Serumkreatinin und INR. Der Score wird immer auf ganze Zahlen aufgerundet und kann Werte zwischen 6 und 40 annehmen. Je höher der Wert, desto schwerwiegender die Lebererkrankung und desto höher die Wahrscheinlichkeit zu versterben. Für die in dieser Arbeit berechneten MELD-Scores wurde folgende Formel eingesetzt (Malinchoc et al. 2000; R. Wiesner et al. 2003):

$$MELD = 3,78 \times \text{Log}_e[\text{Gesamtbilirubin (mg/dl)}] + 11,20 \times \text{Log}_e[\text{INR}] + 9,57 \times \text{Log}_e[\text{Kreatinin (mg/dl)}] + 6,43$$

Anschließend wurde der MELD-Score in vier Klassen unterteilt. Die Klasseneinteilung des MELD-Scores ist an die publizierten MELD-Risikogruppen der retrospektiven Studie von Ferral et al. (Ferral et al. 2004) angelehnt.

- Klasse 1: MELD < 11
- Klasse 2: MELD 11-17
- Klasse 3: MELD 18-24
- Klasse 4: MELD > 24

Darüber hinaus wurde ein MELD-Score von 18 als Cut-off-Wert festgelegt, um eine Low-risk-Gruppe von einer High-risk-Gruppe zu unterscheiden (siehe Abschnitt 3.8.2. und Tab.5).

### 3.5.2. MELD-Na-Score

Der MELD-Na-Score ist eine leicht abgewandelte Form des MELD-Scores, dadurch, dass das Serumnatrium (Na) in die Formel des MELD-Scores integriert wurde. Für die in dieser Arbeit berechneten MELD-Na-Scores wurde folgende Formel eingesetzt (Biggins et al. 2006):

$$MELD-Na = MELD + 1,32 \times (137 - Na) - (0,033 \times MELD \times (137 - Na))$$

Für das Natrium wurde ein Minimum von 125 mmol/l und ein Maximum von 137 mmol/l festgelegt. Lag das Natrium außerhalb dieser Spannweite, wurde nur der MELD-Score berechnet. Es galten die gleiche Klasseneinteilung sowie der gleiche Cut-off-Wert wie für den MELD-Score.

### 3.6. TIPS-Implantation

#### 3.6.1. Indikationen

Alle Patienten dieser Studie erhielten einen TIPS aufgrund verschiedener Komplikationen einer portalen Hypertension. Die genauen TIPS-Indikationen sind im Folgenden aufgelistet:

- Refraktärer oder medikamentös nicht behandelbarer Aszites
- Sekundärprävention einer Varizenblutung
- Akute Varizenblutung (Varizenblutung <72 h vor TIPS-Implantation)
- Hepatorenales Syndrom
- Hepatischer Hydrothorax
- Budd-Chiari-Syndrom

Dabei muss beachtet werden, dass in einigen Fällen auch mehrere Indikationen für einen Patienten zutrafen.

### **3.6.2. Vordiagnostik**

Vor jeder TIPS-Anlage waren genaue Voruntersuchungen zur Sicherung der Indikation und zum Ausschluss von Kontraindikationen nötig. Der Umfang der Vordiagnostik hing dabei von der Dringlichkeit des Eingriffes ab. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten. Des Weiteren fand eine erweiterte Labordiagnostik statt (großes Blutbild, CRP, Elektrolyte, Gesamtbilirubin, Transaminasen, GGT, Ammoniak, Albumin, Cholinesterase, Kreatinin, Harnstoff, GFR, INR, Quick, TSH). Darüber hinaus erfolgte ein EKG und eine Echokardiographie. Zur Planung des Eingriffes war eine genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse der Leberregion nötig. In der Mehrheit der Fälle reichte hierfür eine Oberbauchsonographie mit Doppler-Technologie. Selten kam zusätzlich die Computertomographie zum Einsatz.

### **3.6.3. Vorbereitungen**

Der Patient wurde vollständig aufgeklärt und über mögliche Komplikationen informiert. Die Sedierung des Patienten erfolgte durch Piritramid (Dipidor®) und Midazolam (Dormicum®). Der Patient wurde mit überstrecktem Hals in Rückenlage gelagert. Dabei wurde der rechte Arm über eine Schiene nach außen gestreckt, um den Zugang zur Punktionsstelle (Karotisdreieck) zu erleichtern. Anschließend wurde der Patient steril abgedeckt. Während der gesamten Intervention wurden die Vitalparameter durch EKG, Pulsoxymetrie und Blutdruckmanchette überwacht.

### **3.6.4. Technik**

Bei der TIPS-Anlage wird minimal-invasiv unter Durchleuchtung eine intrahepatische Verbindung zwischen einer Lebervene und dem Pfortadersystem hergestellt. Der bevorzugte perkutane Zugang stellt die rechte Vena jugularis interna dar. Diese wurde unter sonographischer Kontrolle mit einer 18 G-Punktionskanüle in Seldinger-Technik punktiert. Anschließend wurde über die Kanüle ein 0,035"-Führungsdraht eingeführt, welcher bis in die Vena cava inferior vorgeschoben wurde. Nach Erweiterung der Punktionsstelle wurde eine 45 cm lange 10F-Schleuse und ein 5F-Multipurposekatheter eingeführt. Anschließend wurde die rechte Lebervene sondiert,

da diese üblicherweise am nächsten zum rechten Pfortaderast liegt und in der Regel am kaliberstärksten ist. (Caca et al. 2014; Uflacker et al. 1994) Es folgte das Verschieben des Führungsdrahtes und der Einführschleuse in die Peripherie der rechten Lebervene. Nach Einführen des Punktionssets (Roesch-Uchida) erfolgte unter sonographischer Kontrolle die transhepatische Pfortaderpunktion. Hierfür wurde eine 20G-TIPS-Punktionsnadel unter Aspiration etwa 3 cm kaudal in Richtung der rechten Pfortader vorgeschoben. Zur Sicherung der geschaffenen Verbindung zur Pfortader wurde diese anschließend mit einem steifen 0.035"-Führungsdraht (Amplatz SuperStiff™) sondiert, um dann einen Führungskatheter im Pfortaderhauptstamm zu platzieren. Anschließend wurde eine direkte Portographie in zwei Ebenen durchgeführt zur Bestätigung der korrekten Lage innerhalb des Pfortadersystems. Es folgten invasive Druckmessungen im Bereich der Milzvene, des Pfortaderhauptstammes, der Lebervene und der Vena cava inferior. Daraufhin wurde der Pigtailkatheter durch einen 5F-Balldilatationskatheter 8mm/4cm ersetzt, welcher den geschaffenen Parenchymtrakt zwischen Lebervene und Pfortader von distal nach proximal erweitert. Über die lange Schleuse wurde schließlich ein passender Stent in den Shunttrakt implantiert. Je nach Länge des Parenchymtraktes kamen hierfür mehrere Stents hintereinander zum Einsatz. Alle Patienten dieser Studie erhielten ungedeckte selbstexpandierbare Nitinol Wallstents™. Diese wurden initial je nach Ausmaß des portalen Hypertonus auf einen Durchmesser von 8-10 mm dilatiert. Zum Schluss erfolgten erneute invasive Druckmessungen sowie eine direkte Portographie. Die TIPS-Implantation galt als erfolgreich, wenn der portosystemische Druckgradient auf <12 mmHg reduziert werden konnte. Konnte eine solche Druckreduktion nicht erreicht werden, wurde der Shuntdurchmesser millimeterweise erweitert. Abschließend erhielt der Patient 2500 IE unfraktioniertes Heparin.

### **3.6.5. Verwendete Stents (Wallstent™)**

Alle Patienten unserer Studie erhielten einen Nitinol Wallstent™ der Firma BostonScientific (Natick, USA). Der Wallstent™ wird seit den 90er Jahren eingesetzt und galt vor der Einführung der PTFE-gecoverten Stents als Standard für TIPS-Implantationen. Es handelt sich dabei um einen ungedeckten, selbstexpandierbaren Metallstent, bestehend aus in sich verflochtenen Drahtfilamenten aus Nitinol (Legierung aus Titan und Nickel) im „closed-cell“ design.

### 3.6.6. Erhobene Parameter

Aus den Interventionsprotokollen der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar München wurden für jede TIPS-Anlage folgende Parameter erhoben:

- Vorliegen einer Pfortaderthrombose (ja/nein)
- Portalvenöser Druck vor TIPS-Anlage ( $PVD_1$  in mmHg)
- Hepatovenöser Druck vor TIPS-Anlage ( $HVD_1$  in mmHg)
- Portalvenöser Druck nach TIPS-Anlage ( $PVD_2$  in mmHg)
- Hepatovenöser Druck nach TIPS-Anlage ( $HVD_2$  in mmHg)
- Endgültiger Shunt-Durchmesser (mm)
- Technischer Erfolg der TIPS-Anlage (ja/nein)
- Grund eines möglichen Abbruches der TIPS-Anlage

Aus diesen Daten konnte der portosystemische Druckgradient vor TIPS-Anlage ( $PSG_1$ ) und nach TIPS-Anlage ( $PSG_2$ ) anhand folgender Formeln berechnet werden:

$$PSG_1 = PVD_1 - HVD_1$$

$$PSG_2 = PVD_2 - HVD_2$$

Daraus ergab sich die durch die TIPS-Anlage erzielte Reduktion des portosystemischen Druckgradienten ( $\Delta PSG$ ):

$$\Delta PSG = PSG_1 - PSG_2$$

### 3.6.7. Nachsorge

Um ein postinterventionelles Leberhämatom auszuschließen, wurde am Folgetag der Intervention eine Lebersonographie durchgeführt. Die erste Duplexsonographie zur Beurteilung der TIPS-Funktion fand am zweiten postinterventionellen Tag statt. Die folgende Kontrollsonographie war nach drei Monaten geplant und anschließend im 6-Monats-Rhythmus. Wichtige duplexsonographische Parameter waren das Shuntvolumen, die Flussgeschwindigkeit und die Flussrichtung über dem TIPS. Zur Vermeidung einer frühzeitigen Shunt-Thrombose erhielten alle Patienten postinterventionell eine Antikoagulation: niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung während des stationären Aufenthaltes, anschließend eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg 1x täglich für 6 Monate.

### **3.6.8. TIPS-Revision**

Ursachen für eine TIPS-Revision waren entweder eine TIPS-Dysfunktion, im Sinne einer klinischen oder sonografischen TIPS-Unterfunktion, oder eine HE (ab Stadium 2-3 nach West-Haven), im Sinne einer TIPS-Überfunktion. Bei Unterfunktion des Shuntes wurde entweder eine Ballondilatation des bestehenden Stentes vorgenommen oder es wurde ein neuer Stent mit größerem Durchmesser eingesetzt. Bei Überfunktion des Shunts wurde eine Lumenreduktion vorgenommen. Nur bei schweren Shunt-induzierten HE, die medikamentös nicht beherrschbar waren, musste der Shunt komplett verschlossen werden. Im Falle einer TIPS-Thrombose wurde der TIPS durch eine Angioplastie mit ggf. ergänzender Stentimplantation rekanalisiert.

## **3.7. Definitionen erfasster Parameter**

### **3.7.1. Erfolgreiche TIPS-Implantation**

Eine technisch erfolgreiche Stent-Anlage mit angiographisch offenem Shunt und einer Reduktion des PSG unter 12 mmHg wurde als erfolgreiche TIPS-Implantation angesehen.

### **3.7.2. Notfall-TIPS**

Der Notfall-TIPS, im Gegensatz zum elektiven TIPS, wurde definiert als eine TIPS-Anlage die weniger als 72 Stunden nach einer akuten Varizenblutung stattfand. In dieser Arbeit wurde nicht zwischen „rescue TIPS“ und „early TIPS“ unterschieden.

### **3.7.3. TIPS-Stenose**

Eine TIPS-Stenose wurde definiert als eine mehr als 50-%ige Lumeneinengung des Shuntes oder eine signifikante Zunahme der Flussgeschwindigkeit über dem Shunt. Sie wurde immer sonographisch diagnostiziert.

### **3.7.4. TIPS-Dysfunktion**

Darunter fiel eine TIPS-Stenose oder ein funktionell nicht ausreichender Shunt mit klinischem Shuntversagen. Bei letzterem zeigten die Patienten trotz sonographisch offenem TIPS erneut Symptome der portalen Hypertension (Aszites, Varizenblutung). Eine TIPS-Dysfunktion stellte somit immer eine Unterfunktion des TIPS dar.

### **3.8. Statistik**

Die Erfassung der Patientendaten fand im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (Version 14.7.3.) statt. Die statistischen Auswertungen erfolgten in der Statistiksoftware SPSS® (Statistical Package for the Social Science, Version 20). Bilder, Schemata und Graphiken wurden im Statistikprogramm SPSS® und im Zeichenprogramm Microsoft® PowerPoint (Version 14.7.3.) konfiguriert.

#### **3.8.1. Deskriptive Statistik**

Zu Beginn wurden die demographischen Daten des Patientenkollektivs deskriptiv beschrieben. Kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Bei kontinuierlichen Variablen wurde zwischen symmetrischer und asymmetrischer Verteilung unterschieden. Bei symmetrischer Verteilung wurden Angaben zu Mittelwert und Standardabweichung, bei asymmetrischer Verteilung zu Median und 25./75. Perzentile gemacht.

#### **3.8.2. Analytische Statistik**

Die Normalverteilung der Daten wurde jeweils graphisch durch Histogramme geprüft. Bei normalverteilten Daten wurden signifikante Gruppenunterschiede anhand parametrischer Tests bestimmt. Bei nicht normalverteilten Daten kamen nichtparametrische Tests zum Einsatz.

Zur Berechnung der Stenoserate ungecoverter TIPS-Stents wurde die Kaplan-Meier-Methode (Kaplan Meier 1959) mit der (1-Überleben)-Funktion eingesetzt. Der Startpunkt der Analyse war der Zeitpunkt der TIPS-Anlage. Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach TIPS-Implantation wurden ebenfalls mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Der Beginn der Analyse war erneut die TIPS-Implantation. Patienten die lost to follow-up (LFU) waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten gesicherten Überlebens zensiert. Ebenfalls zensiert wurden Patienten bei denen der Tod bis zum Ende der Beobachtungszeit (fünf Jahre nach TIPS-Implantation) nicht eingetreten war, sowie Patienten, die im Verlauf eine Lebertransplantation erhielten. Die mediane Überlebenszeit entsprach dem Zeitpunkt an dem noch 50% der Patienten am Leben waren.



Um die statistische Auswertung zu vereinfachen, wurden spezifische Cut-off-Werte für verschiedene Parameter definiert. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Daten wurden die Cut-off-Werte an vergleichbare Publikationen angelehnt (Ferral et al. 2004; Rossle et al. 2000; Schönfeld 2004). Mit Hilfe der Cut-off-Werte konnte das Patientenkollektiv dichotomisiert werden, wodurch Gruppenvergleiche ermöglicht wurden. Tab.5 fasst die festgelegten Cut-off-Werte zusammen. Kreatinin, BUN (Harnstoff-Stickstoff), Gesamtbilirubin, Albumin und Natrium wurden jeweils im Serum bestimmt.

**Tab.5:** Definierte Cut-off-Werte

<b>Parameter</b>	<b>Cut-off-Wert</b>
Kreatinin	> 1,5 mg/dl
Harnstoff-Stickstoff (BUN)	> 30 mg/dl
Gesamtbilirubin	> 3 mg/dl
Albumin	< 2,8 g/dl
INR	> 1,2
Natrium	< 125 mmol/l
MELD-Score	> 18
MELD-Na-Score	> 18
Alter	> 60 Jahre

Zur Identifikation prädiktiver Faktoren der 5-Jahres-Mortalität nach TIPS-Implantation, kamen zwei verschiedene statistische Modelle zum Einsatz: der Log-Rang-Test im Rahmen der Kaplan-Meier-Methode und das Cox-Regressionsmodell (Cox 1972). Beginn der Berechnungen war jeweils die Implantation des TIPS, der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre. Da für den Log-Rang-Test kategoriale Variablen benötigt werden, wurden kontinuierliche Parameter anhand der vordefinierten Cut-off-Werte (Tab.5) dichotomisiert. Somit konnten signifikante Gruppenunterschiede herausgearbeitet werden. Anschließend erfolgten uni- sowie multivariate Cox-Regressionsanalysen. Das Cox-Regressionsmodell wurde für die Überlebenszeitberechnungen dieser Arbeit gewählt, da es auch ermöglicht zensierte Patienten in die statistischen Analysen einzubeziehen (Christensen 1987; Cox 1972; Kaplan Meier 1959). Hier flossen sowohl kategoriale als auch kontinuierliche Variablen ein. Alle Variablen, welche im univariaten Modell ein Signifikanzniveau  $<0,05$  erreichten, wurden für den Einschluss ins multivariate Modell in Betracht gezogen.

Der Verlauf des MELD-Scores nach TIPS-Implantation wurde anhand von t-Tests für verbundene Stichproben analysiert. Hierbei wurde der Baseline-MELD-Score mit den MELD-Scores an drei verschiedenen Zeitpunkten nach TIPS-Implantation (Tag 30, Tag 90 und Tag 365) verglichen. Die Patientenkohorte wurde für diese Berechnungen dichotomisiert in Überlebende und in Verstorbene, respektive LFU-Patienten.

Anschließend erfolgte eine binär logistische Regression, um die Assoziation zwischen MELD-Score und 90-Tages-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Erhebungszeitpunktes (vor oder nach TIPS-Anlage) zu untersuchen. Die 90-Tages-Mortalität fungierte hierbei als abhängige Variable und wurde dummykodiert (1/0).

Bei allen Berechnungen dieser Arbeit wurden Ergebnisse mit p-Werten  $<0,05$  als signifikant angesehen. Diese wurden in Tabellen jeweils kursiv hervorgehoben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Epidemiologische Charakteristika der Patientenkohorte

#### 4.1.1. Fallzahl und Studienausfälle

Gemäß den Einschlusskriterien ergab sich ein Gesamtkollektiv von 183 Patienten. Für die Verlaufsanalysen nach TIPS-Implantation beschränkten wir uns auf die Patienten mit vorbekannter Leberzirrhose, wodurch vier Patienten ausschieden (n=179). 11 Patienten erhielten im Verlauf eine Lebertransplantation und wurden zum Zeitpunkt der Lebertransplantation zensiert. Darüber hinaus konnten nicht alle Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum von einem Jahr untersucht werden. Gründe für das vorzeitige Ausscheiden einzelner Patienten waren nicht wahrgenommene Kontrolltermine und Abweichungen vom Nachsorgeprotokoll aus medizinischen Gründen.

#### 4.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Patientenkohorte setzte sich aus 127 (69,4%) Männern und 56 (30,6%) Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter bei TIPS-Implantation lag bei  $60,3 \pm 10,6$  Jahren, der jüngste Patient war 35, der älteste Patient 84 Jahre alt. Das mittlere Alter der männlichen Patienten betrug  $59,8 \pm 10,1$  Jahre, das mittlere Alter der weiblichen Patienten  $61,4 \pm 11,6$  Jahre. Es konnte kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden ( $p=0,38$ ).

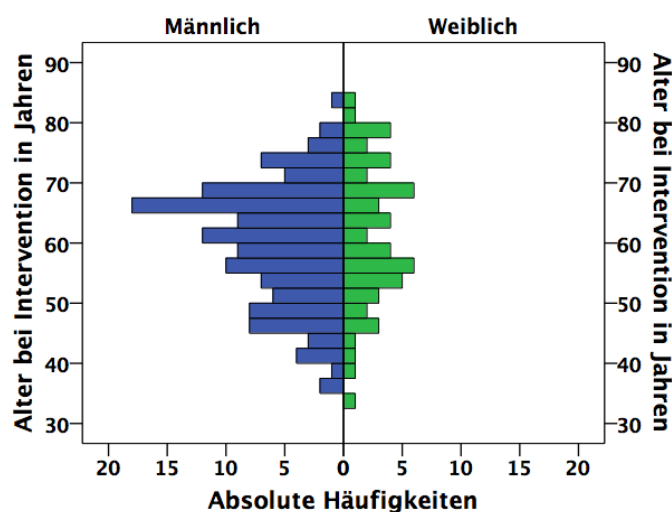
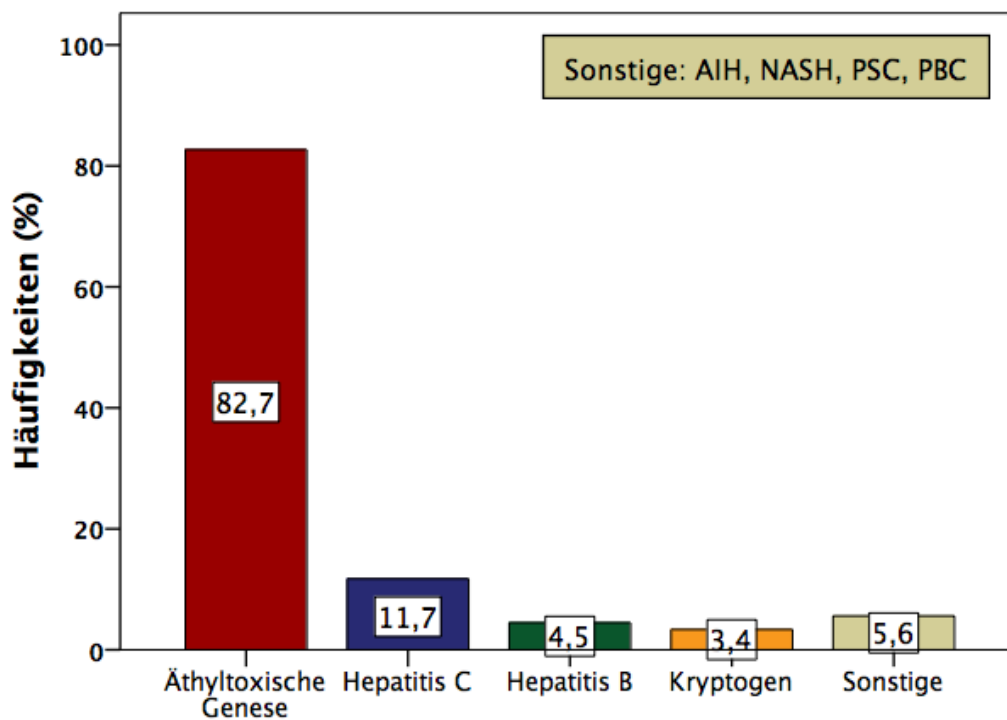


Abb.4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientenkohorte

### 4.1.3. Ätiologie der Leberzirrhose

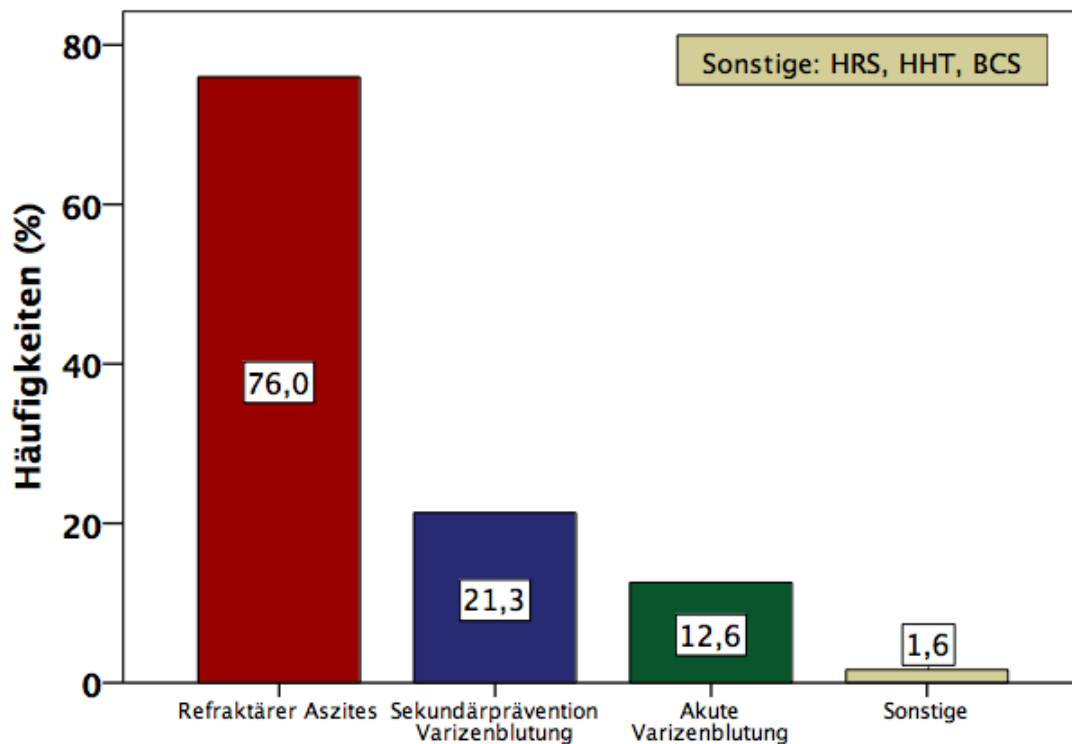
179 der 183 Patienten litten als Grunderkrankung an einer Leberzirrhose. Die Leberzirrhose war am häufigsten äthyltoxischer Genese (148 Patienten bzw. 82,7%). Die zweithäufigste Ursache waren die chronischen Virushepatitiden (Hepatitis C: 21 Patienten bzw. 11,7%, Hepatitis B: 8 Patienten bzw. 4,5%). Seltene Ursachen waren die Autoimmunhepatitis (AIH), die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär biliäre Zirrhose (PBC). Diese machten insgesamt nur 5,6% der Patienten aus. Bei 6 Patienten (3,4%) war kein Grund für die Leberzirrhose eruierbar, sodass die Diagnose einer kryptogenen Leberzirrhose gestellt wurde. Bei einigen Patienten war die Leberzirrhose auf mehrere Kausalitäten zurückzuführen.



**Abb.5:** Ätiologie der Leberzirrhose

#### 4.1.4. TIPS-Indikationen

Die häufigste Indikation für die TIPS-Anlage war ein refraktärer oder medikamentös nicht behandelbarer Aszites (139 Patienten, bzw. 76,0%). Varizenblutungen stellten die zweithäufigste Indikation dar. Hierbei wurde unterschieden zwischen einem elektiven TIPS zur Sekundärprävention von Varizenblutungen (39 Patienten, bzw. 21,3%) und einem Notfall-TIPS (siehe Abschnitt 3.7.2.) bei akuten Varizenblutungen (23 Patienten, bzw. 12,6%). Jeweils nur ein Patient bekam den TIPS aufgrund eines hepatorenenalen Syndroms (HRS), eines hepatischen Hydrothoraxes (HHT) und eines Budd-Chiari-Syndroms (BCS). Es ist zu beachten, dass bei einigen Patienten mehrere Indikationen für die TIPS-Anlage zutrafen.



**Abb.6:** Indikationen der TIPS-Implantation

#### 4.1.5. Baseline Laborparameter

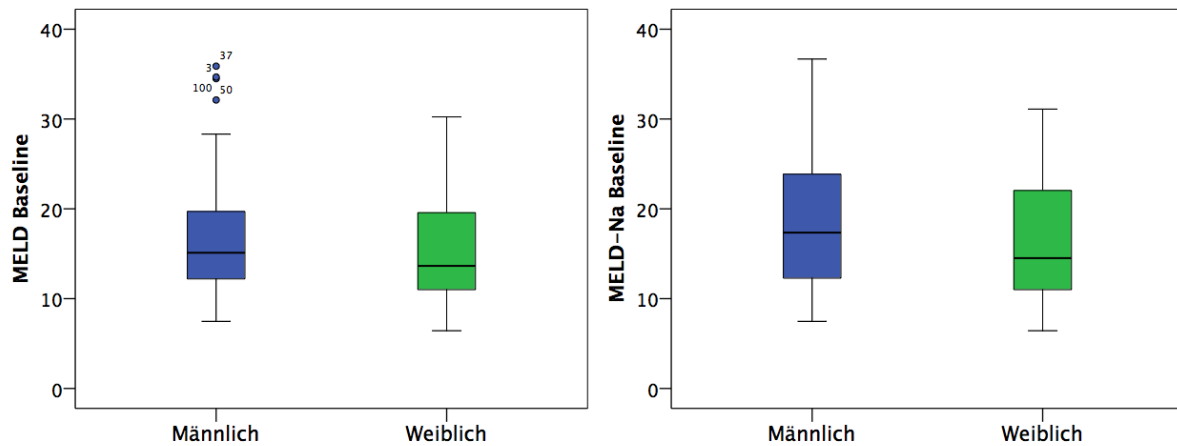
Tab.6 gibt eine detaillierte Übersicht über die präinterventionellen Laborparameter der Studienkohorte. Außerdem erläutert sie, bei wie vielen Patienten (n) die jeweiligen Laborparameter bestimmt wurden. Die angezeigten Normbereiche entsprechen den offiziellen Normbereichen des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar (Stand 2018). Bei Normalverteilung wurden nur Mittelwert und Standardabweichung berechnet, bei schiefer Verteilung nur Median und 25./75. Perzentile. Das Serumnatrium, das Serumkalium und die Leukozyten lagen in unserem Patientenkollektiv durchschnittlich innerhalb des vorgegebenen Normbereiches. Die restlichen Laborparameter wichen mehr oder weniger stark vom Normbereich ab. Das Serumkreatinin, der Harnstoff-Stickstoff (BUN) und das Gesamtbilirubin zeigten eine schiefe Verteilung, mit mehreren Ausreißern in den hohen Bereichen. Ähnlich verhielt es sich bei GOT und GPT. Die INR befand sich im Schnitt über dem vorgegebenen Normbereich. Im Gegensatz dazu lagen die Thrombozyten, das Serumalbumin und das Hämoglobin durchschnittlich unterhalb der Norm. Es ließen sich keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede nachweisen.

**Tab.6:** Baseline Laborparameter mit entsprechenden Normbereichen

Parameter	n	Mittelwert (±SA)	Median	25./75. Perzentile	Normbereich
Natrium (mmol/l)	183	135,8 (±6,9)			135 - 145
Kalium (mmol/l)	183	4,2 (±0,5)			3,5 - 5,0
Kreatinin (mg/dl)	183		1,3	1,0/1,9	0,5 - 1,3
BUN (mg/dl)	152		27,0	17,0/45,0	7-18
Gesamtbilirubin (mg/dl)	183		1,4	0,9/2,4	< 1,2
GPT (U/l)	127		22,0	15,0/33,0	10 - 50
GOT (U/l)	155		44,0	33,0/67,0	10 - 50
Albumin (g/dl)	115	3,2 (±0,7)			3,5 - 5,0
Hämoglobin (g/dl)	183	9,9 (±2,0)			12-18
Thrombozyten (G/l)	183	140,1 (±104,5)			150 - 450
Leukozyten (G/l)	183	7,8 (±5,2)			4,0 - 9,0
INR	182	1,4 (±0,3)			0,9 - 1,15

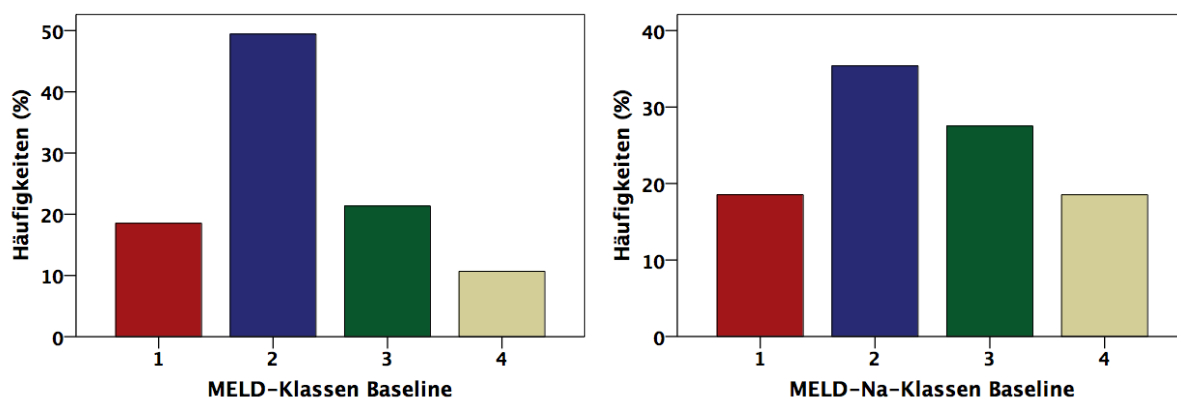
Legende: SA: Standardabweichung

#### 4.1.6. Baseline MELD-Score und MELD-Na-Score



**Abb.7:** Geschlechterverteilung der präinterventionellen MELD- und MELD-Na-Scores

Für die Berechnungen der MELD-bezogenen Scoring-Systeme wurden nur die 179 Patienten mit einer Leberzirrhose berücksichtigt. Der Mittelwert des MELD-Scores vor TIPS-Implantation lag im Gesamtkollektiv bei  $16,0 \pm 6,1$ . Bei den Männern lag er bei  $16,3 \pm 6,1$ , bei den Frauen bei  $15,3 \pm 6,0$ . Der präinterventionelle MELD-Na-Score betrug im Schnitt  $17,7 \pm 7,0$ . Bei den Männern betrug er  $18,2 \pm 7,0$ , bei den Frauen  $16,5 \pm 6,6$  (Abb.7). Es ergaben sich keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede. Abb.8 gibt einen Überblick über die präinterventionellen MELD- und MELD-Na-Klassen des Patientenkollektives. Hierfür wurde die in Abschnitt 3.5.1. beschriebene Klasseneinteilung eingesetzt.



**Abb.8:** Verteilung der präinterventionellen MELD- und MELD-Na-Klassen

## **4.2. TIPS-Implantation**

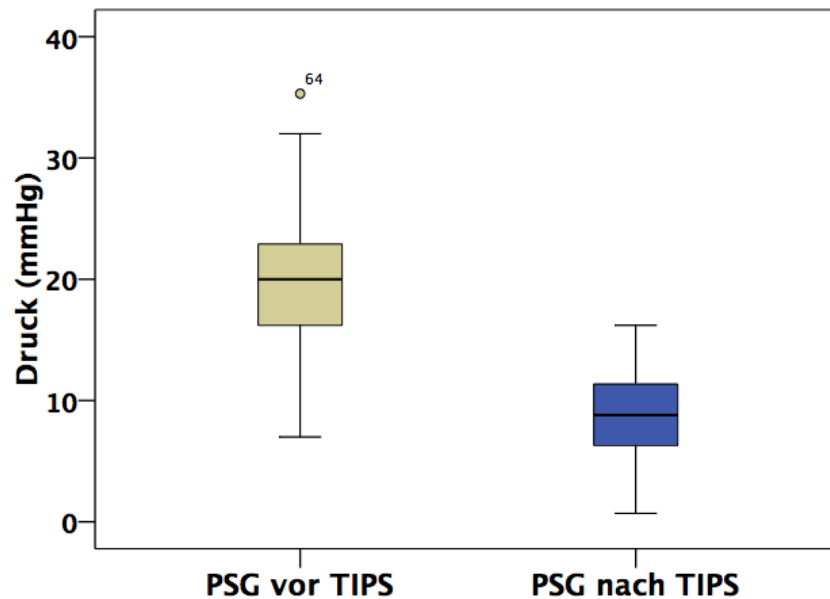
### **4.2.1. Allgemeine Charakteristika**

Alle TIPS-Implantationen dieser Studie stellten Erstimplantationen dar. Die eingesetzten Wallstents<sup>TM</sup> wurden im Durchschnitt auf einen Durchmesser von 8,8 ±0,8 mm ausgedehnt. Der Modalwert des Stentdurchmessers entsprach 8 mm, der minimale Wert 7 mm, der maximale Wert 11 mm. Der technische Erfolg der TIPS-Anlagen lag bei 100%, sodass bei allen 183 Interventionen ein angiographisch durchlässiger TIPS implantiert werden konnte. Es wurden keine interventionsassoziierten Todesfälle verzeichnet.

### **4.2.2. Druckverhältnisse vor und nach TIPS**

Der präinterventionelle Pfortaderdruck betrug im Schnitt 27,5 ±6,5 mmHg. Das Maximum lag bei 44,1 mmHg, das Minimum bei 13,0 mmHg. Lediglich bei 102 Patienten lagen die nötigen Daten vor, um den portosystemischen Druckgradienten (PSG) vor und nach TIPS und die daraus resultierende Druckreduktion zu berechnen. Die folgenden Auswertungen beziehen sich demnach nur auf dieses Patientenkollektiv. Der präinterventionell gemessene portosystemische Druckgradient betrug durchschnittlich 19,9 ±5,3 mmHg, somit litten alle Patienten definitionsgemäß an einer portalen Hypertension. Der durchschnittliche postinterventionelle portosystemische Druckgradient lag bei 9,1 ±3,3 mmHg (Abb.9). Dies entspricht einer signifikanten ( $p < 0,0001$ ) TIPS-assoziierten Druckreduktion von durchschnittlich 11,0 ±5,3 mmHg (bzw. 55,3%). Bei 83,6% der Patienten ließ sich der portosystemische Druckgradient ≤12 mmHg senken. Es gab keinen signifikanten geschlechterspezifischen Unterschied bezüglich der prä- und postinterventionellen portosystemischen Druckgradienten.





**Abb.9:** Portosystemische Druckgradienten vor und nach TIPS

Legende: PSG: Portosystemischer Druckgradient

#### 4.3. Follow-up-Dauer, Stenoserate und Revisionen

Die mittlere sonographische Follow-up-Dauer lag bei 288 Tagen, respektive bei 9 Monaten. Eine wichtige Fragestellung dieser Arbeit war die Stenoserate der eingesetzten ungedeckten TIPS-Stents. In unserem Patientenkollektiv (n=179) erlitten insgesamt 41 Patienten (22,9%) eine TIPS-Stenose innerhalb der Follow-up-Dauer. Die mediane Dauer bis zu einer TIPS-Stenose lag bei 13 Tagen, das Minimum bei 1 Tag, das Maximum bei 60 Monaten. 65% der TIPS-Stenosen fanden im ersten Monat nach TIPS-Implantation statt, 23% sogar in den ersten 6 Tagen. 40 der 41 Patienten mit einer TIPS-Stenose erhielten eine TIPS-Revision. Darüber hinaus kam es bei 6 Patienten zu einem klinischen Shuntversagen trotz sonographisch offenem Shunt. 5 dieser Patienten erhielten ebenfalls eine TIPS-Revision. Die hauseigene Stenosewahrscheinlichkeit ungedeckter TIPS-Stents wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mit der (1-Überleben)-Funktion berechnet. LFU-Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten gesicherten Stent-Offenheit zensiert. Der Startpunkt der Analyse war der Zeitpunkt der TIPS-Implantation. Dabei ergab sich eine geschätzte Stenoserate von 15% nach 30 Tagen sowie nach 90 Tagen. Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Stenosewahrscheinlichkeiten lagen bei 27%, 39% und 49%. Abb.10 gibt die geschätzte Stenoserate grafisch wieder.

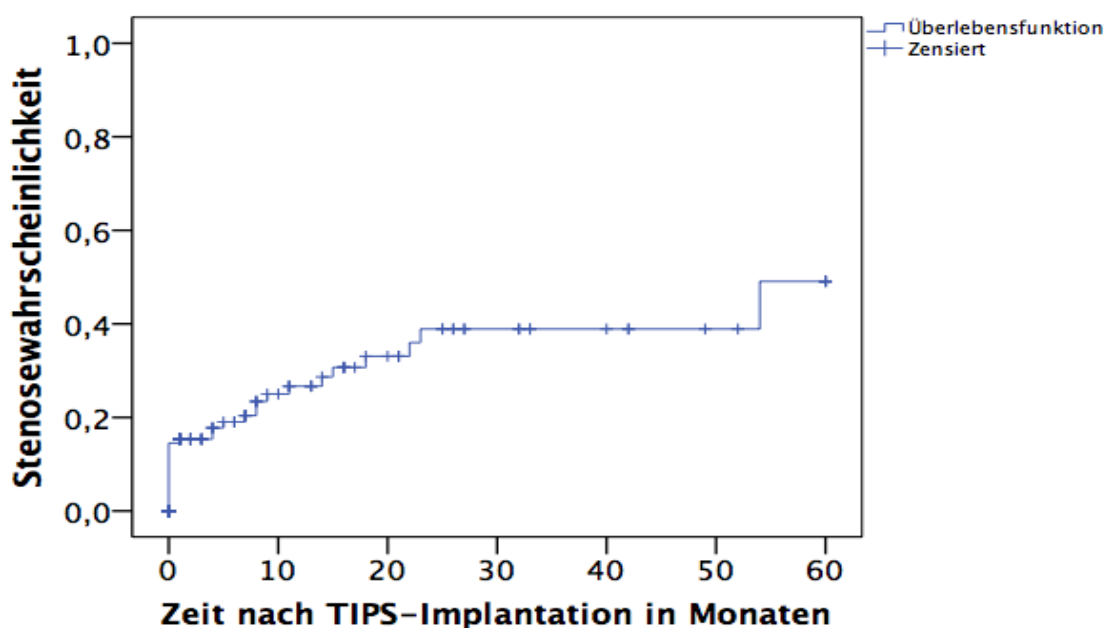


Abb.10: Stenosewahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation

#### 4.4. Komplikationen

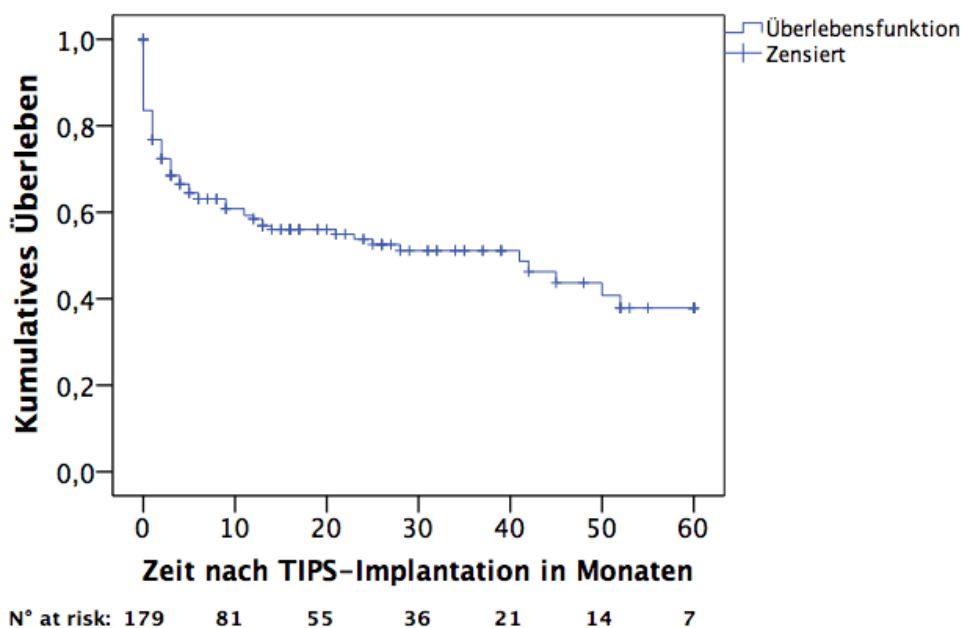
Die Komplikationsrate unserer Patientenkohorte nach TIPS-Implantation wurde anhand der Hospitalisierungen nach TIPS objektiviert. Festgehalten wurden sowohl Hospitalisierungen aufgrund einer TIPS-Unterfunktion (refraktärer Aszites oder Varizenblutungen) als auch aufgrund einer TIPS-Überfunktion (hepatische Enzephalopathie). Tab.7 gibt die eingetretenen Komplikationen zu verschiedenen Zeitpunkten nach TIPS-Implantation wieder. Die entsprechenden Daten lagen nicht bei allen Patienten vor.

Tab.7: Komplikationen nach TIPS-Implantation

Zeitpunkt nach TIPS	Hospitalisierung wegen Aszites	Hospitalisierung wegen Varizenblutung	Hospitalisierung wegen hepatischer Enzephalopathie
Bis Tag 30	18,7%	4,5%	12,7%
Tag 30 - 90	14,3%	5,2%	15,2%
Tag 90 - 365	16,9%	2,8%	18,3%

#### 4.5. Gesamtüberleben nach TIPS

Ein Jahr nach TIPS-Implantation waren vom Gesamtkollektiv (n=179) 66 Patienten (36,9%) verstorben, 31 Patienten (17,3%) waren LFU, 77 Patienten (43,0%) waren noch am Leben und 5 Patienten (2,8%) hatten eine Lebertransplantation erhalten. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde die Überlebenszeit der Studienkohorte über insgesamt 5 Jahre geschätzt. Zensiert wurden Patienten, die LFU waren (Zensur zum Zeitpunkt des letzten gesicherten Überlebens), sowie Patienten, bei denen der Tod bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht eingetreten war. Darüber hinaus wurden Patienten, die im Verlauf eine Lebertransplantation erhielten, zum Zeitpunkt der Lebertransplantation zensiert. Dies hatte den Grund, dass die transplantationsassoziierte Mortalität nicht die Überlebenszeitanalysen beeinflussen sollte. Startpunkt der Überlebenszeitanalysen war immer der Zeitpunkt der TIPS-Implantation. Die abhängige Variable war die Zeit bis zum Tod beziehungsweise bis zur Zensur des Patienten. 179 Patienten gingen in die Berechnungen ein, davon wurden 101 Patienten zensiert. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 42 Monaten (95%-KI: 21,5-62,5). Die 90-Tages-Überlebensrate (ÜR) lag bei 74%, die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-ÜR lagen bei 60%, 56% und 39%. In Abb.11 ist die geschätzte Überlebenskurve der Studienkohorte über fünf Jahre nach TIPS-Implantation dargestellt.



**Abb.11:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation

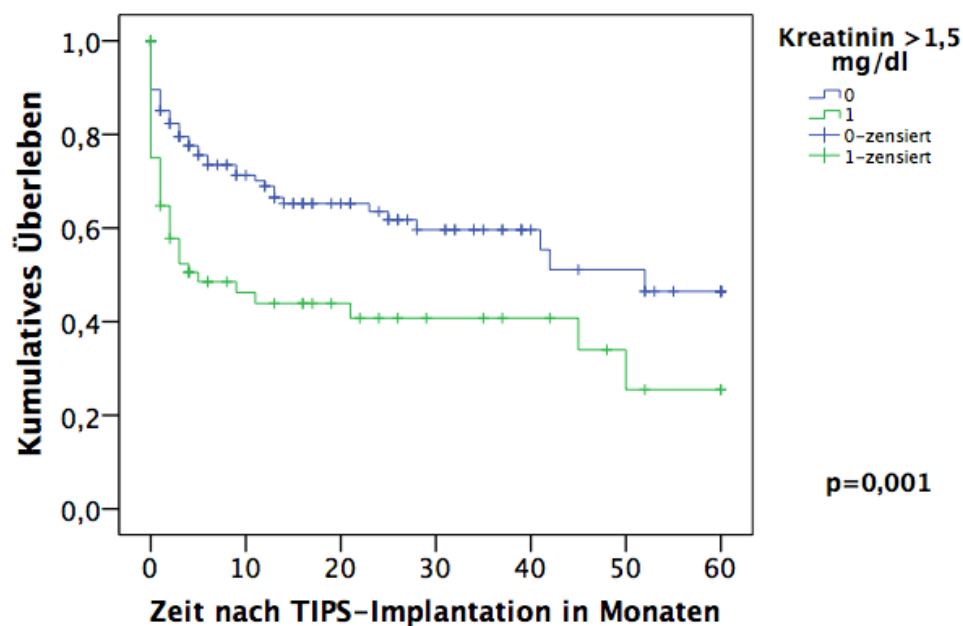
Legende: N° at risk: Anzahl der exponierten Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten

#### 4.5.1. Faktoren mit Assoziation zum Gesamtüberleben nach TIPS

Die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rang-Test wurden eingesetzt zur Identifikation von Faktoren mit einem statistischen Zusammenhang zum Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation. Kontinuierliche Parameter wurden zu diesem Zweck dichotomisiert entsprechend den in Abschnitt 3.8.2. definierten Cut-off-Werten (Tab.5).

##### 4.5.1.1. Kreatinin

Das präinterventionelle Serumkreatinin zeigte eine hochsignifikante Assoziation ( $p=0,001$ ) zum Gesamtüberleben nach TIPS. Patienten mit einem Kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl hatten eine 1-Jahres-Überlebenschance von 69%, während Patienten mit einem Kreatinin über diesem Cut-off-Wert eine 1-Jahres-Überlebenschance von 44% zeigten.

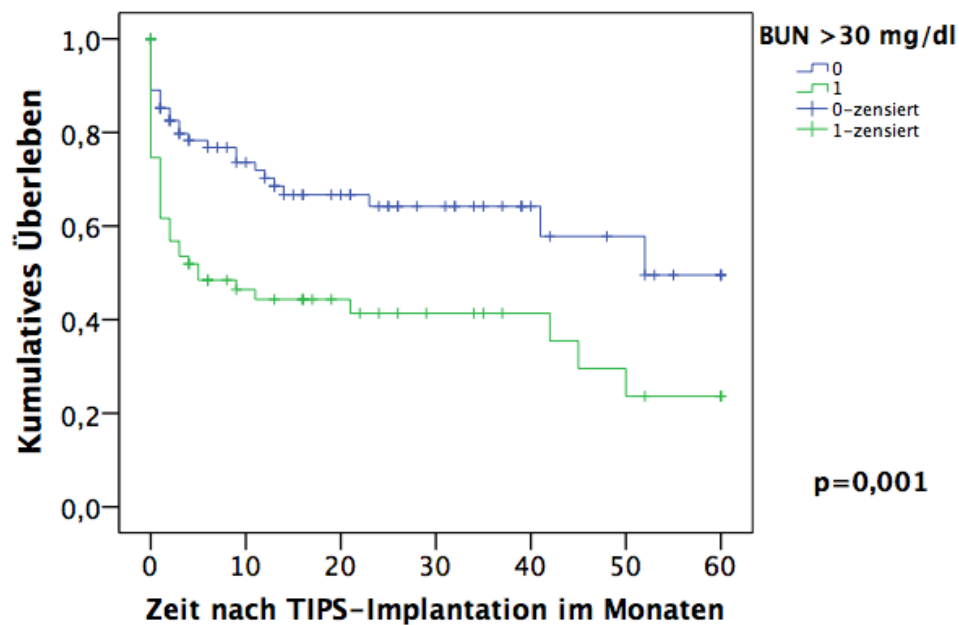


**Abb.12:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach Kreatinin Cut-off-Wert

Legende: 0: Kreatinin  $\leq 1,5$  mg/dl, 1: Kreatinin  $> 1,5$  mg/dl

#### 4.5.1.2. Harnstoff-Stickstoff (BUN)

Es ergab sich ebenfalls ein statistischer Zusammenhang ( $p=0,001$ ) zwischen präinterventionellem Harnstoff-Stickstoff (BUN) im Serum und dem Gesamtüberleben. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem BUN  $\leq 30$  mg/dl lag bei 70%, bei Patienten mit einem BUN über diesem Cut-off-Wert bei 44%.

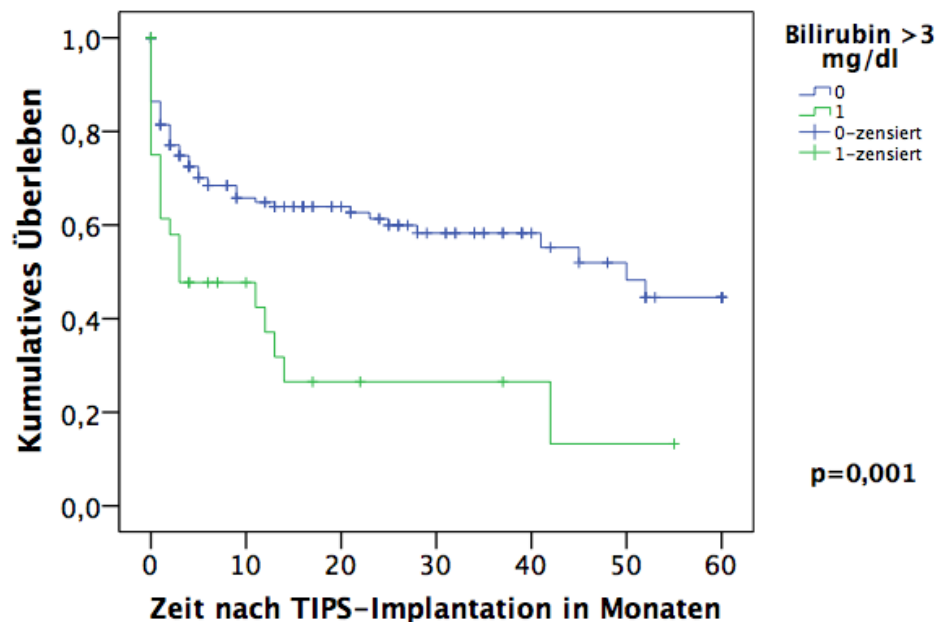


**Abb.13:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach BUN Cut-off-Wert

Legende: 0: BUN  $\leq 30$  mg/dl, 1: BUN  $> 30$  mg/dl

### 4.5.1.3. Bilirubin

Auch das präinterventionell gemessene Serumbilirubin hatte mit einem p-Wert von 0,001 eine hochsignifikante Assoziation zum Gesamtüberleben nach TIPS. Patienten mit einem Bilirubin  $\leq 3$  mg/dl zeigten ein medianes Überleben von 50 Monaten (95%-KI: 36,7-63,3) und eine 1-Jahres-Überlebenschance von 65%. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einem Bilirubin über diesem Cut-off-Wert ein medianes Überleben von 3 Monaten (95%-KI: 0,5-5,5) und eine 1-Jahres-Überlebenschance von 37%.

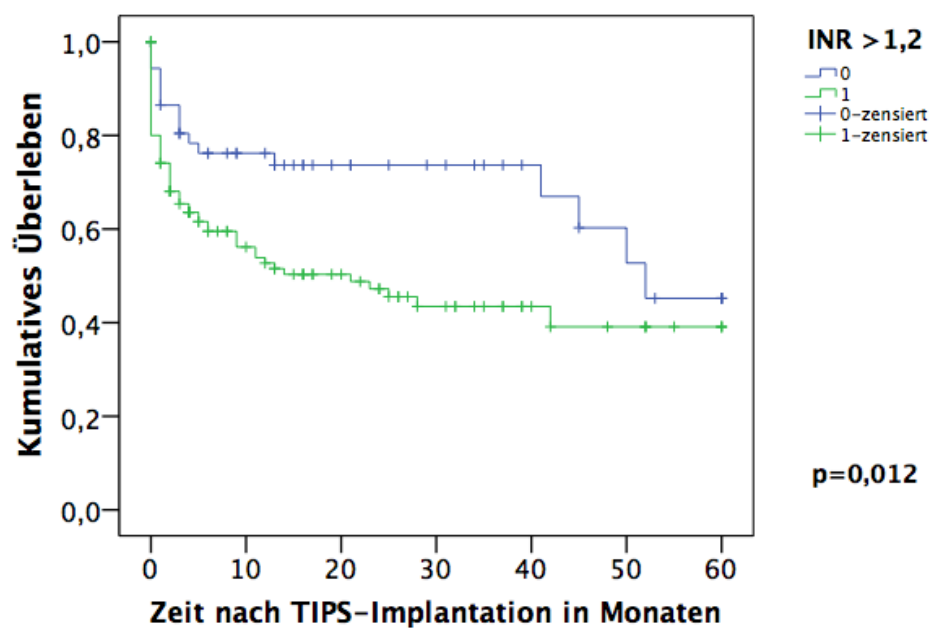


**Abb.14:** Überlebenschance nach TIPS unterteilt nach Bilirubin Cut-off-Wert

Legende: 0: Bilirubin  $\leq 3$  mg/dl, 1: Bilirubin  $> 3$ mg/dl

#### 4.5.1.4. INR

Es zeigte sich zudem ein statistischer Zusammenhang ( $p=0,012$ ) zwischen präinterventioneller INR und dem Gesamtüberleben nach TIPS. So hatten Patienten mit einer  $INR \leq 1,2$  ein medianes Überleben von 52 Monaten (95%-KI: 41,1-62,9) und eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 76%. Patienten mit einer  $INR > 1,2$  zeigten ein medianes Überleben von 21 Monaten (95%-KI: 6,4-35,6) und eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 53%.

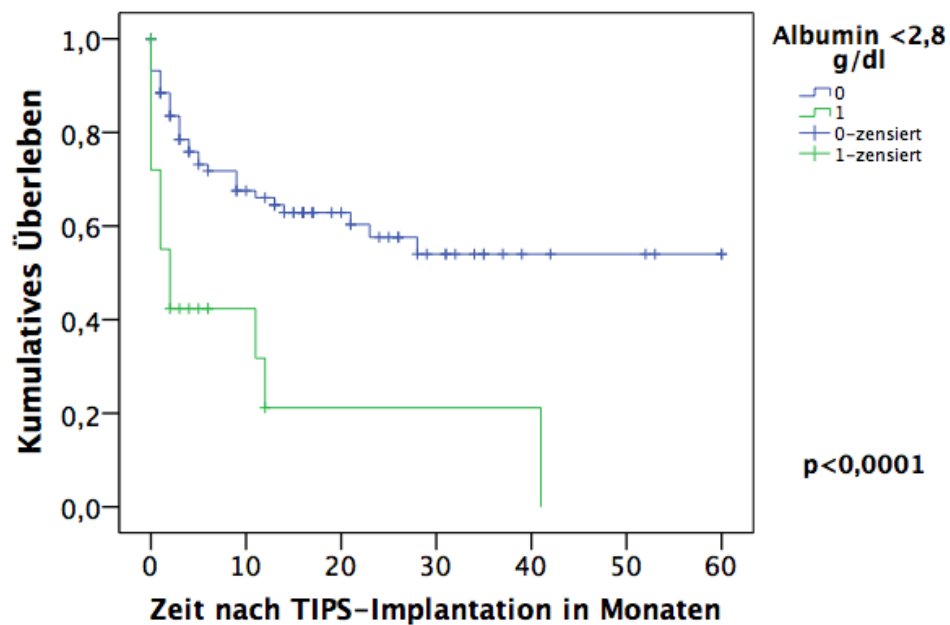


**Abb.15:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach INR Cut-off-Wert

Legende: 0:  $INR \leq 1,2$ , 1:  $INR > 1,2$

#### 4.5.1.5. Albumin

Das präinterventionelle Serumalbumin hatte ebenfalls eine hochsignifikante Assoziation ( $p < 0,0001$ ) zum Gesamtüberleben nach TIPS. Die 1-Jahres-Überlebenschance von Patienten mit einem Albumin  $\geq 2,8$  g/dl betrug 66%, bei Patienten mit einem Albumin unter diesem Cut-off-Wert nur 21%.



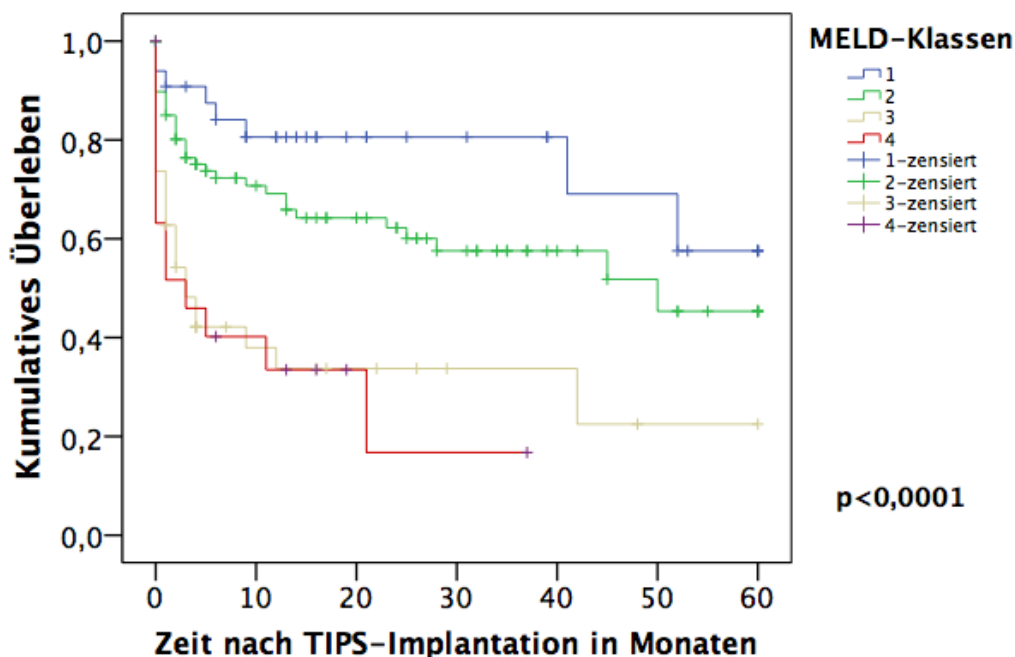
**Abb. 16:** Überlebenschance nach TIPS unterteilt nach Albumin Cut-off-Wert

Legende: 0: Albumin  $\geq 2,8$  g/dl, 1: Albumin  $< 2,8$  g/dl



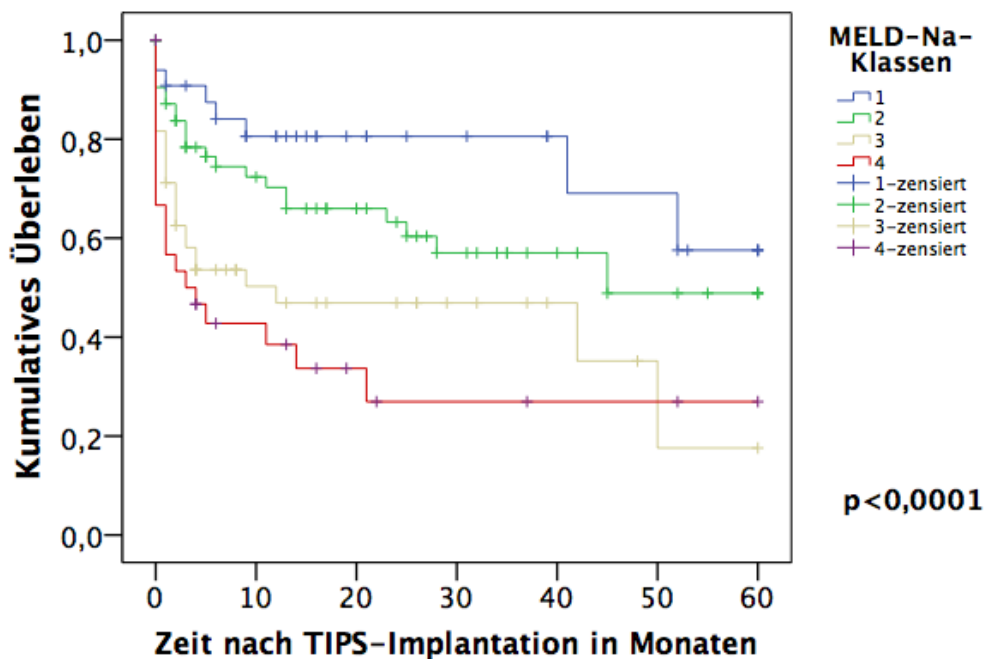
#### 4.5.1.6. MELD-Klassen und MELD-Na-Klassen

Auch die präinterventionellen MELD-Klassen erbrachten eine hochsignifikante Assoziation ( $p < 0,0001$ ) zum Gesamtüberleben nach TIPS. In der MELD-Klasse 1 waren nach fünf Jahren noch keine 50% der Patienten verstorben, somit konnte die mediane Überlebenszeit nicht berechnet werden. Die MELD-Klasse 2 hatte eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten (95%-KI: 17,4-82,6), die MELD-Klasse 3 von 3 Monaten (95%-KI: 0,6-5,4), die MELD-Klasse 4 ebenfalls von 3 Monaten (95%-KI: 0,0-9,0). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer präinterventionellen MELD-Klasse 1 lag bei 80%, die von Patienten mit einer MELD-Klasse 4 bei 34%. Auch die präinterventionellen MELD-Na-Klassen hatten einen statistischen Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zum Gesamtüberleben. Die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit der MELD- und MELD-Na-Klassen sind in Abb.17 und Abb.18 dargestellt.



**Abb.17:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach MELD-Klassen

Legende: 1: MELD <11, 2: MELD 11-17, 3: MELD 18-24, 4: MELD >24



*Abb.18: Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach MELD-Na-Klassen*

Legende: 1: MELD-Na <11, 2: MELD-Na 11-17, 3: MELD-Na 18-24, 4: MELD-Na >24

#### 4.5.2. Faktoren ohne Assoziation zum Gesamtüberleben nach TIPS

Keine signifikante Assoziation zum Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation zeigten die Altersklassen ( $p=0,704$ ), das Geschlecht ( $p=0,877$ ), das präinterventionelle Serumnatrium ( $p=0,452$ ) und die Unterscheidung zwischen äthyltoxischer und nicht äthyltoxischer Leberzirrhose ( $p=0,886$ ).

#### 4.6. Prädiktoren der Mortalität nach TIPS

Zur Identifikation von Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation wurden zuerst mehrere univariate und anschließend eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug jeweils fünf Jahre.

##### 4.6.1. Univariates Modell

Im univariaten Modell erwiesen sich sieben Parameter als signifikante Prädiktoren der 5-Jahres-Mortalität nach TIPS-Anlage, nämlich der Harnstoff-Stickstoff (BUN), das Serumbilirubin, die INR, das Serumkreatinin, das Serumalbumin, der MELD-Score und der MELD-Na-Score. Das Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage, das Geschlecht, das Serumnatrium, die Unterscheidung zwischen äthyltoxischer und nicht äthyltoxischer Leberzirrhose, der portosystemische Druckgradient vor und nach TIPS und die Unterscheidung zwischen elektivem und notfallmäßigem TIPS bei Varizenblutung hatten keine signifikante Assoziation zur Mortalität nach TIPS-Anlage. Demnach stimmen die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit denen des Log-Rang-Tests im Abschnitt 4.5.1. überein. Tab.8 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse.

**Tab.8:** *Univariate Cox-Regressionsanalyse zu den Prädiktoren der Mortalität nach TIPS*

Parameter	p-Wert	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	Regressions- koeffizient
Bilirubin [mg/dl]	< 0,0001	1,08 (1,04 - 1,12)	0,08
BUN [mg/dl]	< 0,0001	1,02 (1,01 - 1,03)	0,02
INR	< 0,0001	4,06 (2,28 - 7,25)	1,40
MELD-Score	< 0,0001	1,10 (1,06 - 1,14)	0,09
MELD-Na-Score	< 0,0001	1,08 (1,04 - 1,11)	0,07
Kreatinin [mg/dl]	0,001	1,36 (1,13 - 1,64)	0,31
Albumin [g/dl]	0,002	0,48 (0,30 - 0,76)	-0,74
Notfall-TIPS/ elektiver TIPS (1/0)	0,08	1,99 (0,93 - 4,26)	0,69
Alter bei Intervention [Jahren]	0,29	1,01 (0,99 - 1,03)	0,01
Geschlecht (1: männlich, 0: weiblich)	0,88	1,04 (0,65 - 1,66)	0,04
Natrium [mmol/l]	0,27	1,02 (0,99 - 1,06)	0,02
Leberzirrhose (1: C2, 0: kein C2)	0,89	0,96 (0,53 - 1,74)	-0,04
PSG vor TIPS [mmHg]	0,92	0,99 (0,94 - 1,06)	-0,00
PSG nach TIPS [mmHg]	0,52	0,98 (0,90 - 1,05)	-0,03

Legende: PSG: portosystemischer Druckgradient, BUN: Blood urea nitrogen (Harnstoff-Stickstoff), C2: äthyltoxisch, kein C2: nicht äthyltoxisch

#### 4.6.2. Multivariates Modell

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse diente dazu, den unabhängigen prädiktiven Effekt der im vorherigen Abschnitt identifizierten Parameter auf das Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation zu prüfen. Alle Parameter, welche im univariaten Modell ein Signifikanzniveau  $<0,05$  erreichten, wurden für den Einschluss in das multivariate Modell in Betracht gezogen. Da sowohl im MELD-Score als auch im MELD-Na-Score INR, Kreatinin und Bilirubin bereits enthalten sind und wir uns auf die Rohparameter konzentrieren wollten, wurden MELD- und MELD-Na-Score im multivariaten Modell nicht berücksichtigt. Es wurden demnach fünf unabhängige Variablen in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen (Bilirubin, BUN, INR, Kreatinin und Albumin).

Hiervon erwiesen sich drei Parameter als unabhängig signifikante Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation: das Albumin, die INR und der BUN. Die INR erreichte dabei ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0001$ . Das relative Risiko betrug 6,27. Demnach erhöht sich das Mortalitätsrisiko um mehr als das 6-fache, wenn die INR um eine Einheit steigt. Das Albumin erreichte ebenfalls einen p-Wert von  $<0,0001$ . Das relative Risiko belief sich auf 0,35. Sinkt also das Albumin um 1 g/dl, so steigt das Mortalitätsrisiko um 65%. Der BUN zeigte einen p-Wert von 0,005 und ein relatives Risiko von 1,02. Das heißt, ein Anstieg des BUN um 1 mg/dl erhöht das Risiko zu versterben um 2%. Das Kreatinin und das Bilirubin erwiesen sich in diesem multivariaten Modell nicht als unabhängig signifikante Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Anlage. Die detaillierten Ergebnisse des berechneten multivariaten Modells sind in Tab.9 zusammengefasst.

**Tab.9:** Multivariate Cox-Regressionsanalyse zu den Prädiktoren der Mortalität nach TIPS

Parameter	p-Wert	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	Regressions- koeffizient
INR	$< 0,0001$	6,27 (2,59 - 15,19)	1,84
Albumin [g/dl]	$< 0,0001$	0,35 (0,21 - 0,58)	-1,05
BUN [mg/dl]	0,005	1,02 (1,01 - 1,03)	0,02
Kreatinin [mg/dl]	0,53	1,12 (0,80 - 1,56)	0,11
Bilirubin [mg/dl]	0,91	1,00 (0,95 - 1,07)	0,00

#### 4.7. Verlauf des MELD-Scores nach TIPS-Implantation

Um den Verlauf des MELD-Scores nach TIPS-Implantation zu untersuchen, wurden t-Tests für verbundene Stichproben für die jeweiligen Zeitintervalle (Baseline/Tag 30, Baseline/Tag 90 und Baseline/Tag 365) durchgeführt. Tab.10 gibt die genauen Testergebnisse wieder. Es ist zu beachten, dass pro Paar eine unterschiedliche Anzahl an Patienten (n) zur Verfügung stand. Nur beim ersten Paar (MELD Baseline/MELD 30) ergab sich ein signifikanter Unterschied im Sinne eines Anstiegs ( $p=0,003$ ). Beim Paar 2 und 3 (MELD Baseline/MELD 90 und MELD Baseline/MELD 365) zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied.

**Tab.10:** t-Tests für verbundene Stichproben zum Verlauf des MELD-Scores nach TIPS

		n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
<b>Paar 1</b>	MELD Baseline	102	15,80	5,56	0,003
	MELD 30	102	17,62	7,24	
<b>Paar 2</b>	MELD Baseline	69	13,72	4,32	0,055
	MELD 90	69	15,26	6,41	
<b>Paar 3</b>	MELD Baseline	46	14,22	5,17	0,501
	MELD 365	46	13,70	4,48	

Legende: n: Anzahl an Patienten

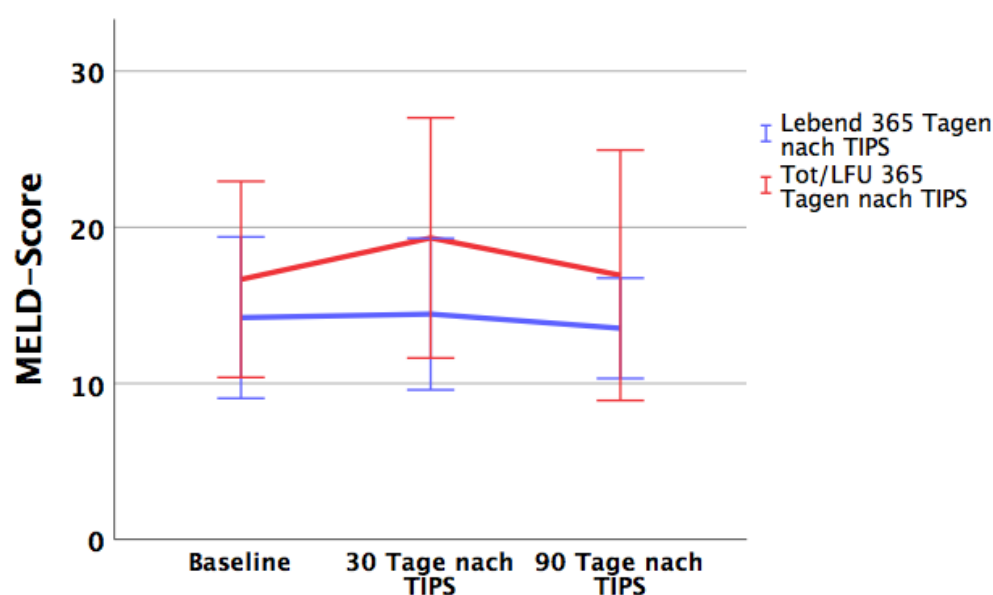
Die Paare 2 und 3 enthalten deutlich weniger Patienten als das Paar 1, weil hier die bis zu diesem Zeitpunkt verstorbenen Patienten und die LFU-Patienten bereits rausgefallen sind. Da bei einem Großteil der LFU-Patienten vom Tod ausgegangen werden muss, enthalten die Paare 2 und 3 vor allem Überlebende. Unsere Hypothese bestand darin, dass Patienten, die nach TIPS-Implantation versterben, größere MELD-Veränderungen aufzeigen als Überlebende. Hierfür teilten wir das Studienkollektiv in zwei Gruppen auf. Eine Gruppe mit Patienten, die bis Tag 365 überlebten, und eine Gruppe mit Patienten, die bis Tag 365 verstarben oder LFU waren. Anschließend wurden t-Tests für verbundene Stichproben getrennt nach den zwei Gruppen unternommen (Tab.11). Es ist zu beachten, dass das dritte Paar in der Gruppe tot/LFU definitionsgemäß keine Patienten enthält.

**Tab.11:** t-Tests für verbundene Stichproben, getrennt nach lebend oder tot/LFU nach 365 t

			n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
<b>Lebend nach 365 t</b>	<b>Paar 1</b>	MELD Baseline	36	14,28	5,34	0,837
		MELD 30	36	14,44	4,85	
	<b>Paar 2</b>	MELD Baseline	34	13,44	4,76	0,914
		MELD 90	34	13,53	3,21	
	<b>Paar 3</b>	MELD Baseline	46	14,22	5,17	0,501
		MELD 365	46	13,70	4,48	
<b>Tot/LFU nach 365 t</b>	<b>Paar 1</b>	MELD Baseline	66	16,63	5,53	0,001
		MELD 30	66	19,36	7,75	
	<b>Paar 2</b>	MELD Baseline	35	13,99	3,90	0,028
		MELD 90	35	16,94	8,13	
	<b>Paar 3</b>	MELD Baseline	0			
		MELD 365	0			

Legende: t: Tage, n: Anzahl an Patienten, LFU: lost to follow-up

Unsere Analysen ergaben, dass Patienten, die bis Tag 365 überlebten, keine signifikanten MELD-Unterschiede zwischen Baseline und Tag 30, Tag 90 oder Tag 365 aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die bis Tag 365 verstarben oder LFU waren, einen signifikanten Anstieg des MELD-Scores zwischen Baseline und Tag 30 respektive Tag 90. Abb.19 gibt die Ergebnisse grafisch wieder. Die Fehlerbalken entsprechen  $\pm 1$  Standardabweichung.



**Abb.19:** Verlauf des MELD-Scores nach TIPS, getrennt nach lebend oder tot/LFU nach 365 Tagen

Höhere MELD-Werte vor TIPS-Anlage sind mit einem höheren Sterberisiko nach TIPS assoziiert. Um dies mit unseren Daten zu überprüfen, wurden t-Tests für unverbundene Stichproben getrennt nach den zwei oben genannten Gruppen unternommen (Tab.12). Die Analysen belegten, dass Patienten, die bis Tag 365 verstarben oder LFU waren, zu allen Zeitpunkten signifikant höhere MELD-Werte aufwiesen als Patienten, die bis Tag 365 überlebten. Dies geht auch aus Abb. 19 deutlich hervor und bestätigt den prädiktiven Wert des MELD-Scores bezüglich des Sterberisikos nach TIPS-Implantation.

**Tab.12:** t-Tests für unverbundene Stichproben, getrennt nach lebend oder tot/LFU nach 365 t

		n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
<b>MELD Baseline</b>	Lebend nach 365 t	46	14,22	5,17	0,019
	Tot/LFU nach 365 t	132	16,66	6,28	
<b>MELD 30</b>	Lebend nach 365 t	36	14,44	4,85	<0,0001
	Tot/LFU nach 365 t	67	19,32	7,69	
<b>MELD 90</b>	Lebend nach 365 t	34	13,53	3,21	0,023
	Tot/LFU nach 365 t	36	16,93	8,02	
<b>MELD 365</b>	Lebend nach 365 t	46	13,70	4,48	
	Tot/LFU nach 365 t	0			

Legende: t: Tage, n: Anzahl an Patienten

#### 4.8. MELD-Score-assoziierte Mortalität in Abhängigkeit des TIPS

In die folgende Berechnung wurden 364 MELD-Scores von insgesamt 179 Patienten mit einer Leberzirrhose einbezogen. Es wurden MELD-Scores von vier verschiedenen Zeitpunkten benutzt (Baseline, 30, 90 und 365 Tage nach TIPS-Implantation). Anschließend erfolgte eine binär logistische Regression mit der 90-Tages-Mortalität als abhängige Variable. Die 90-Tages-Mortalität wurde hierfür dummykodiert (0: am Leben, 1: tot). Die 90 Tage wurden jeweils ab dem Messzeitpunkt des MELD-Scores berechnet. Als unabhängige Variablen fungierten das Alter bei der TIPS-Intervention, das Geschlecht (1: weiblich, 0: männlich), der MELD-Score, der Erhebungszeitpunkt des MELD-Scores in Bezug auf den TIPS (0: vor TIPS-Implantation, 1: nach TIPS-Implantation) und die Zeit zwischen Baseline und dem jeweiligen MELD-Messzeitpunkt. Tab.13. gibt die Ergebnisse der binär logistischen Regression wieder.

**Tab.13:** Binär logistische Regression zur 90-Tages-Mortalität mit fünf unabhängigen Variablen

Variable	p-Wert	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	Regressions- koeffizient
MELD-Score	< 0,0001	1,15 (1,10-1,20)	0,14
MELD-Erhebungszeitpunkt (0: vor TIPS, 1: nach TIPS)	0,022	0,46 (0,23-0,89)	-0,78
Zeitintervall (Tage)	0,184	1,00 (0,99-1,00)	-0,00
Alter (Jahre)	0,140	1,02 (0,99-1,05)	0,02
Geschlecht (1: weiblich, 0: männlich)	0,681	0,88 (0,47-1,63)	-0,13
Konstante	< 0,0001	0,01	-4,288

Die Analyse ergab, dass ausschließlich der MELD-Score und dessen Erhebungszeitpunkt (vor oder nach TIPS-Anlage) unabhängig prädiktive Faktoren der 90-Tages-Mortalität darstellten. Der MELD-Score erreichte dabei ein Signifikanzniveau von <0,0001, der MELD-Erhebungszeitpunkt von 0,022. Das relative Risiko des MELD-Scores betrug 1,15. Demnach erhöht sich die 90-Tages-Mortalität um 15 %, wenn der MELD-Score um eine Einheit steigt. Das relative Risiko des MELD-Erhebungszeitpunktes (in Bezug auf die TIPS-Anlage) lag unter 1. Dies bedeutet, dass der gleiche MELD-Score mit einer geringeren Mortalität assoziiert ist, wenn dieser nach TIPS-Implantation, im Vergleich zu vor TIPS-Implantation, erhoben wurde. Die



Zeit zwischen Baseline und dem MELD-Messzeitpunkt hatte in diesem multivariaten Modell keinen unabhängig signifikanten Einfluss auf die 90-Tages-Mortalität ( $p=0,184$ ). Auch das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Implantation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die 90-Tages-Mortalität.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde eine weitere binär logistische Regression durchgeführt mit der 90-Tages-Mortalität als abhängige Variable. Es fungierten nun nur der MELD-Score und dessen Erhebungszeitpunkt (vor oder nach TIPS) als unabhängige Variablen. Das berechnete Modell zeigte im Omnibus-Test eine Signifikanz von  $<0,0001$ . Das Bestimmtheitsmaß (Nagelkerkes R-Quadrat) lag bei 0,257. Dies entspricht einer Effektstärke  $f$  nach Cohen (Cohen 1988) von 0,588, was einen starken Effekt darstellt. MELD-Score und MELD-Erhebungszeitpunkt hatten jeweils ein Signifikanzniveau von  $<0,0001$ . Tab.14. zeigt die Ergebnisse der zweiten binär logistischen Regression.

**Tab.14:** Binär logistische Regression zur 90-Tages-Mortalität mit zwei unabhängigen Variablen

Variable	p-Wert	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	Regressionskoeffizient
MELD-Score	$< 0,0001$	1,15 (1,10-1,21)	0,14
MELD-Erhebungszeitpunkt (0: vor TIPS, 1: nach TIPS)	$< 0,0001$	0,35 (0,20-0,62)	-1,04
Konstante	$< 0,0001$	0,04	-3,16

Aus diesem Modell ließ sich folgende Funktion aufstellen:

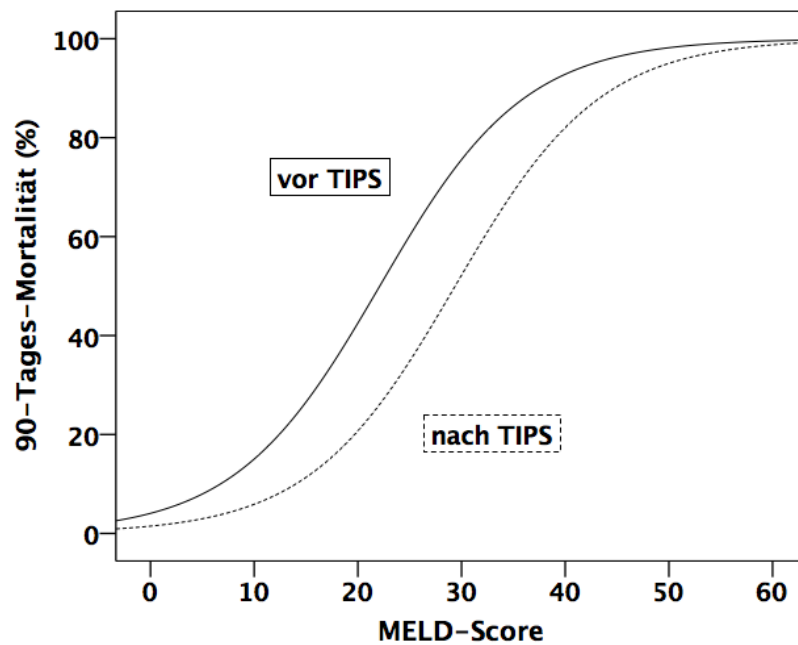
$$y1 = 0,14 \times x - 1,04 \times z - 3,16$$

Um 90-Tages-Mortalitäten zwischen 0 und 1 zu erhalten sowie zur besseren grafischen Darstellung, wurde die oben aufgestellte Funktion in eine Exponentialfunktion umgeschrieben:

$$y2 = \frac{\exp(y1)}{1 + \exp(y1)}$$

$$y2 = \frac{\exp(0,14 \times x - 1,04 \times z - 3,16)}{1 + \exp(0,14 \times x - 1,04 \times z - 3,16)}$$

Die Funktion ( $y_2$ ) ist in Abb.20 grafisch dargestellt. Aus ihr geht deutlich hervor, dass ein gegebener MELD-Score mit einer geringeren Mortalität assoziiert ist, wenn dieser nach TIPS-Implantation, im Vergleich zu vor TIPS-Implantation, erhoben wurde. Anhand von ( $y_2$ ) wurde schließlich die 90-Tages-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Scores und dessen Erhebungszeitpunktes (vor und nach TIPS) berechnet (Tab.15). (Eicher et al. 2020; Umgelter et al. 2016)



**Abb.20:** 90-Tages-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Scores und dessen Erhebungszeitpunktes (vor und nach TIPS-Implantation)

**Tab.15:** 90-Tages-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Scores und dessen Erhebungszeitpunktes (vor und nach TIPS-Implantation)

MELD-Score	MELD-Erhebungszeitpunkt	90-Tages-Mortalität
10	vor TIPS	15%
	nach TIPS	6%
20	vor TIPS	43%
	nach TIPS	21%
30	vor TIPS	76%
	nach TIPS	52%
40	vor TIPS	93%
	nach TIPS	82%

#### 4.9. TIPS-Implantation bei HCC

In unserer Patientenkohorte litten insgesamt 16 Patienten (13 Männer (81,3%) und 3 Frauen (18,7%)) vor TIPS-Implantation an einem hepatozellulären Karzinom (HCC). Das mittlere Alter bei Intervention lag bei  $68,3 \pm 10,2$  Jahren. Somit waren die HCC-Patienten im Schnitt deutlich älter als das Gesamtkollektiv. Alle HCC-Patienten hatten eine vorbekannte Leberzirrhose, 12 durch eine äthyltoxische Genese und 4 durch eine chronische Hepatitis C. 8 Patienten erhielten den TIPS aufgrund eines refraktären Aszites, 2 Patienten zur Sekundärprävention von Varizenblutungen und 5 Patienten wiesen beide Indikationen auf. Lediglich ein HCC-Patient benötigte einen Notfall-TIPS zur Stillung einer therapierefraktären akuten Varizenblutung. 4 Patienten litten vor der TIPS-Implantation an einer Pfortaderthrombose.

Die TIPS-Implantation war bei allen 16 Patienten erfolgreich ohne schwerwiegende periinterventionelle Komplikationen. Insbesondere traten keine Tumorrupuren, Kontrastmittelextravasationen oder schwerwiegende Blutungen auf. Der präinterventionelle PSG lag nur bei 9 Patienten vor und betrug im Schnitt  $18,4 \pm 7,2$  mmHg. Der durchschnittliche postinterventionelle PSG belief sich auf  $8,4 \pm 3,4$  mmHg, sodass im Schnitt eine signifikante Druckreduktion von  $10,0 \pm 5,1$  mmHg erzielt werden konnte ( $p < 0,0001$ ). Der mediane Stentdurchmesser lag bei 9 mm. Bei 85% der Patienten, die wegen refraktärem Aszites behandelt wurden, konnte eine komplette oder partielle Rückbildung des Aszites erreicht werden. Die Rezidivquote lag bei 23,1% innerhalb der Beobachtungszeit von einem Jahr. Nach einer TIPS-Implantation aufgrund von Varizenblutungen, traten keine weiteren Blutungsepisoden mehr auf. 55% der Patienten entwickelten eine HE innerhalb der Beobachtungszeit.

Tab.16 und Tab.17 geben die Laborparameter der HCC-Patienten vor und 30 Tage nach TIPS-Anlage wieder. Bei Normalverteilung wurden nur Mittelwert und Standardabweichung berechnet, bei schiefer Verteilung nur Median und 25./75. Perzentile. INR, GOT und GPT stiegen 30 Tage nach TIPS leicht an. Das Gesamtbilirubin zeigte einen starken Anstieg. Serumalbumin und Serumkreatinin sanken leicht ab. Bei keinem der HCC-Patienten trat nach TIPS-Implantation ein akutes Leberversagen auf.

**Tab.16:** Laborparameter vor TIPS bei HCC-Patienten

Parameter	n	Mittelwert (±SA)	Median	25./75. Perzentile	Normbereich
INR	16	1,3 (±0,2)			0,9 - 1,15
Gesamtbilirubin (mg/dl)	16		1,1	0,8/2,2	< 1,2
GPT (U/l)	13		21,0	15,0/37,0	10 - 50
GOT (U/l)	14		41,5	37,8/58,0	10 - 50
Albumin (g/dl)	13	3,3 (±0,4)			3,5 - 5,0
Kreatinin (mg/dl)	16		1,2	1,0/1,9	0,5 - 1,3

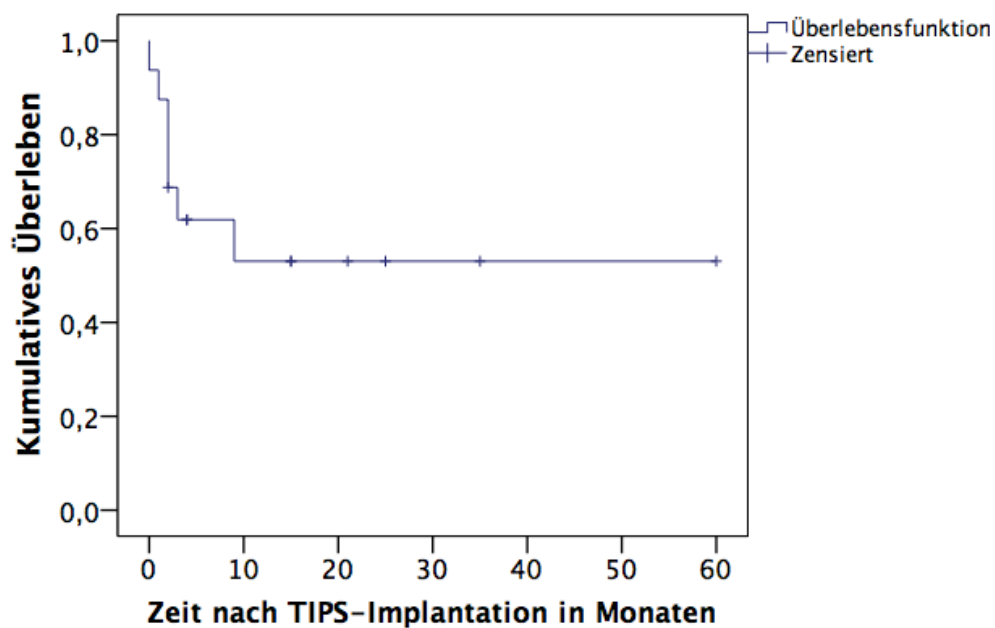
Legende: SA: Standardabweichung, n: Anzahl an Patienten, t: Tage

**Tab.17:** Laborparameter 30 Tage nach TIPS bei HCC-Patienten

Parameter	n	Mittelwert (±SA)	Median	25./75. Perzentile	Normbereich
INR	13	1,5 (±0,3)			0,9 - 1,15
Gesamtbilirubin (mg/dl)	12		2,2	1,4/6,6	< 1,2
GPT (U/l)	13		25,0	23,5/44,0	10 - 50
GOT (U/l)	13		48,0	46,5/87,0	10 - 50
Albumin (g/dl)	12	3,0 (±0,8)			3,5 - 5,0
Kreatinin (mg/dl)	12		1,1	0,9/1,3	0,5 - 1,3

Legende: SA: Standardabweichung, n: Anzahl an Patienten, t: Tage

Bei den HCC-Patienten waren keine TIPS-Stenosen während der Beobachtungszeit zu verzeichnen. Ein Jahr nach TIPS-Implantation waren 7 Patienten verstorben, 7 Patienten waren noch am Leben und 2 Patienten waren LFU. Die 30-Tages- und 90-Tages-Überlebenswahrscheinlichkeiten lagen bei 88% und 62%, die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten jeweils bei 53%. Abb.21 veranschaulicht die Überlebenskurve der HCC-Patienten über 5 Jahre nach TIPS-Implantation.



**Abb.21:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation bei HCC-Patienten

## 5. Diskussion

### 5.1. Studienlimitationen

Die größte Limitation dieser Studie stellt die hohe Anzahl an LFU-Patienten dar. Dies schränkt vor allem die Aussagekraft über den Langzeitverlauf nach TIPS-Implantation ein. Bei vielen Patienten lagen nicht alle Parameter zu den jeweiligen Kontrollzeitpunkten (30, 90 und 365 Tage nach TIPS) vor. Es musste also mit fehlenden Daten umgegangen werden und einzelne Berechnungen konnten daher nur an einem kleineren Patientenkollektiv durchgeführt werden (z.B. die t-Tests zum Verlauf des MELD-Scores nach TIPS-Anlage). Die hohe LFU-Rate ist besonders kritisch in Bezug auf die Berechnungen zu den postinterventionellen Komplikationen, der Stenoserate und dem Gesamtüberleben. Es ist nämlich davon auszugehen, dass einige Ereignisse aufgrund von LFU nicht erfasst wurden. Unsere Ergebnisse müssen daher kritisch hinterfragt werden. Eine Erklärung für die hohe Anzahl an LFU-Patienten stellt vermutlich das große Einzugsgebiet des Klinikums rechts der Isar München dar. Viele Kontrolluntersuchungen nach TIPS-Implantation erfolgten vermutlich wohnortnah in kleineren Krankenhäusern oder im ambulanten Bereich und waren uns daher nicht zugänglich.

Ein weiterer Nachteil der vorliegenden Studie ist das retrospektive, monozentrische Studiendesign. So konnten zum Beispiel keine Angaben zum Child-Pugh-Score gemacht werden, da Vorhandensein und Grad einer hepatischen Enzephalopathie unmittelbar vor TIPS-Anlage nicht ausreichend dokumentiert wurden. Auch das Fehlen einer Kontrollgruppe mit gecoverten TIPS-Stents ist als Einschränkung dieser Studie anzusehen, da somit kein direkter Vergleich beider Stent-Arten bezüglich Stenoserate und Gesamtüberleben möglich war. Allerdings entspricht dieses Setting meist der Realität des Klinikalltages, weil Krankenhäuser in der Regel entweder gecoverte oder ungecoverte TIPS-Stents einsetzen, je nach Erfahrungsschatz der behandelnden interventionellen Radiologen. Die Erkenntnisse dieser Studie beruhen zudem nur auf einem Zentrum, was ebenfalls einen Schwachpunkt darstellt.

## 5.2. Stenoserate ungecoverter TIPS-Stents

Für viele Jahre stellte der ungecoverte Metallstent den Goldstandard bei TIPS-Implantation dar. Mehrere Studien zeigten aber hohe Verschluss- und Stenoseraten. Dies führte schließlich zur Entwicklung gecoverter TIPS-Stents. Postuliert wurden mehrere Vorteile gegenüber den ungecoverten Stents, nämlich eine längere Stent-Offenheit, weniger Reinterventionen und weniger hepatische Enzephalopathien. Diese Vorzüge des PTFE-Stents konnten durch mehrere Studien belegt werden (Bureau et al. 2007; Lauermann et al. 2016; Perarnau et al. 2014; Rossi et al. 2004; Tripathi et al. 2006), weshalb der PTFE-Stent heutzutage auch von den Leitlinien als erste Wahl empfohlen wird (EASL 2018; Reiberger et al. 2017). Ein Ziel dieser Studie war die Erfassung der hauseigenen Stenoserate ungecoverter TIPS-Stents. Durch einen Vergleich mit der Fachliteratur sollte zudem überprüft werden, ob der ungecoverte TIPS-Stent in unseren Real-Life-Daten ähnlich schlechte Offenheitsraten aufweist wie in den Vergleichsstudien.

In unseren Daten lag die geschätzte Stenoserate der eingesetzten Metallstents (Wallstent™) nach 90 Tagen bei 15%, nach einem Jahr bei 27%, nach zwei Jahren bei 39% und nach fünf Jahren bei 49%. Der Vergleich mit der Literatur stellte sich zum Teil schwierig dar, weil die Studien jeweils unterschiedliche Endpunkte untersuchen und es zudem keine einheitlichen Definitionen auf diesem Gebiet gibt. Einige Autoren berichten von der Offenheitsrate und der Rate an TIPS-Dysfunktionen, andere von der Stenoserate und wieder andere geben nur die Rate an TIPS-Revisionen an. Außerdem herrschen Unstimmigkeiten innerhalb der einzelnen Begriffsdefinitionen.

Gazzera et al. (Gazzera et al. 2009) untersuchten in einer retrospektiven Arbeit mit insgesamt 658 Patienten den technischen sowie den klinischen Erfolg von ungecoverten TIPS-Stents im Rahmen der portalen Hypertension. In dieser Studie wurde nur die Rate an TIPS-Revisionen als Messeinheit für den Outcome nach TIPS-Implantation angegeben. Nach einer Follow-up-Dauer von 50 Monaten war eine Revisionsrate von 32,9% für den Wallstent™ zu verzeichnen. Dies ist in etwa vergleichbar mit unseren Ergebnissen, wenn man davon ausgeht, dass in jedem Fall eine TIPS-Stenose ursächlich für die Revisionen war. Unsere Studie ergab eine Stenoserate von 39% nach 50 Monaten, wobei jede TIPS-Stenose (bis auf eine) zu einer Revision führte. Zudem erfolgten in unserer Studie fünf Revisionen aufgrund eines klinischen Shuntversagens trotz sonographisch offenem Shunt.

Bureau et al. (Bureau et al. 2007) und Perarnau et al. (Perarnau et al. 2014) verglichen den ungecoverten TIPS-Stent mit dem PTFE-gecoverten TIPS-Stent in zwei randomisierten kontrollierten Studien. Beide hatten als primären Endpunkt die TIPS-Dysfunktion, welche als eine >50%-ige Lumeneinengung des Shunts und/oder einen Anstieg des PSG >12 mmHg definiert wurde. Bei Bureau et al. lag die Rate an TIPS-Dysfunktion nach 2 Jahren bei 24,0% für die PTFE-Stents und bei 64,0% für die ungecoverten Stents ( $p=0,001$ ). Perarnau et al. verzeichneten nach 2 Jahren eine TIPS-Dysfunktionsrate von 44,0% in der Gruppe der gecoverten Stents versus 63,6% in der Gruppe der ungecoverten Stents ( $p=0,006$ ). Demnach erhielten beide Studien vergleichbare Ergebnisse mit einer signifikant höheren Offenheitsrate der PTFE-Stents gegenüber den ungecoverten Stents.

Im Gegensatz zu unserer Studie, welche nur die TIPS-Stenose als Endpunkt betrachtete, berücksichtigten die Studien von Bureau et al. und Perarnau et al. sowohl die TIPS-Stenose als auch den Anstieg des PSG >12 mmHg als Endpunkt. Aufgrund dessen ist ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen schwierig. Es könnte aber zum Teil erklären, warum unsere Resultate bedeutend besser ausgefallen sind. In der Tat war die Stenoserate der ungecoverten TIPS-Stents unserer Studie sogar geringer als die Dysfunktionsrate der gecoverten TIPS-Stents aus der Studie von Perarnau et al.. Es ist zu beachten, dass Patienten im Rahmen prospektiver Studien viel engmaschiger und ausführlicher kontrolliert werden als im klinischen Alltag. Die Patienten aus den Studien von Bureau et al. und Perarnau et al. erhielten alle drei Monate eine Duplexsonographie sowie alle sechs Monate eine Angiographie mit invasiven Druckmessungen. In unserer Klinik fand die Nachsorge nach TIPS-Implantation alle sechs Monate statt und beinhaltete ausschließlich eine Duplexsonographie. Invasive Druckmessungen wurden nicht routinemäßig durchgeführt, sodass Erhöhungen des PSG >12 mmHg möglicherweise unentdeckt geblieben sind, wenn diese asymptomatisch waren. Zudem wurden in unserer Arbeit die sechs klinischen Shuntversagen (ohne TIPS-Stenosen) in der Stenoserate nicht berücksichtigt. Nicht zuletzt ist auch die hohe LFU-Zahl dieser Studie wahrscheinlich ein Grund warum unsere Stenoserate verhältnismäßig gering ausgefallen ist. Da viele Patienten nicht zu den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen erschienen sind, wurden höchstwahrscheinlich nicht alle Stenosen diagnostiziert. Die LFU-Patienten wurden in unseren Berechnungen zum Zeitpunkt der letzten gesicherten Stent-Offenheit zensiert. Dies stellt eine gewisse informationelle Zensurierung dar.



Gegensätzlich könnte aber auch argumentiert werden, dass beim Auftreten von Komplikationen, im Rahmen einer TIPS-Stenose, die Patienten erst recht zu den Kontrolluntersuchungen gekommen wären. Aus den aufgeführten Gründen müssen unsere überdurchschnittlich guten Resultate bezüglich der Stenoserate ungedeckter TIPS-Stents relativiert werden.

Tendenziell war unsere Stenoserate aber geringer als die veröffentlichten Stenoseraten ungedeckter Metallstents (D'Amico et al. 2005; Huang et al. 2010; Stanley et al. 1996). Eine sorgfältige Patientenselektion, eine präzise Stentpositionierung und die mehr als 20-jährige Erfahrung unserer interventionellen Radiologen könnten hierbei eine Rolle gespielt haben. Die bessere Modellierbarkeit ungedeckter Stents könnte möglicherweise auch zu einer höheren Untersucherabhängigkeit des Interventionserfolges führen. Die genauen Gründe für die geringere Stenoserate der ungedeckten Stents dieser Studie konnten nicht abschließend geklärt werden.

### **5.3. Gesamtüberleben nach TIPS-Implantation**

Auch für die Überlebenszeitanalysen stellte die hohe Anzahl an LFU-Patienten eine Herausforderung dar. Für diese Berechnungen wurden die LFU-Patienten zum Zeitpunkt des letzten gesicherten Überlebens zensiert. Da aber davon auszugehen ist, dass ein Teil der LFU-Patienten an den Folgen der TIPS-Implantation verstarb ohne, dass dies in der Studie festgehalten wurde, besteht hier möglicherweise auch eine informationelle Zensurierung. Demnach war die Anzahl an Todesfällen nach TIPS-Anlage vielleicht höher als in unseren Daten ersichtlich. Dies schränkt die Aussagekraft unserer Studienergebnisse ein. Vermutlich überschätzen unsere Ergebnisse die tatsächlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten nach TIPS-Implantation.

Die mediane transplantationsfreie Überlebenszeit nach Implantation eines ungedeckten TIPS lag in unserer Studie bei 42 Monaten. Die anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Überlebensrate (ÜR) betrug nach 90 Tagen 74%, nach einem Jahr 60%, nach zwei Jahren 56% und nach fünf Jahren 39%.

Rössle et al. (Rössle et al. 2000) erhielten in einer 2000 publizierten prospektiven Arbeit mit 60 zirrhotischen Patienten eine 1-Jahres- bzw. 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜW) nach TIPS-Implantation (mit ungedeckten

Stents) von 69% bzw. 58%. Demnach hatten Rössle et al. sehr ähnliche, wenn auch geringfügig bessere, ÜW als unsere Studie. Das durchschnittliche Patientenalter lag in der genannten Studie allerdings bei 59,0 Jahren, während es in unserer Studie bei 60,3 Jahren lag. Demnach war das Patientenkollektiv von Rössle et al. etwas jünger als unseres. Darüber hinaus galten bei Rössle et al. deutlich strengere Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss, wie zum Beispiel eine vorherige HE, ein Gesamtbilirubin >5 mg/dl, ein Kreatinin >3 mg/dl, eine Pfortaderthrombose und eine fortgeschrittene Krebserkrankung. Diese Einschränkungen lagen bei unserer Studie nicht vor. Dadurch wurde bei Rössle et al. ein gesünderes Patientenkollektiv selektiert, was eine mögliche Erklärung für den leichten Überlebensvorteil darstellt.

In einer retrospektiven Studie von Salerno et al. (Salerno et al. 2002), in der 140 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen wurden, betrug die transplantationsfreie ÜW 1 Jahr nach TIPS-Implantation (mit ungecoverten Stents) 80,4%, nach 2 Jahren 73,5%. Diese signifikant besseren ÜW könnten zum einen auf eine unterschiedliche Geschlechterverteilung zurückzuführen sein. Der Anteil männlicher Patienten war bei Salerno et al. (64%) geringer als in unserer Kohorte (69,4%). In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Mortalität der Leberzirrhose bei männlichen Patienten nahezu doppelt so hoch ist wie bei weiblichen Patienten (Corrao et al. 1997; Mann et al. 2003). Darüber hinaus wurden Patienten mit prognoseverschlechternden Komorbiditäten, wie zum Beispiel einer Herz- oder Niereninsuffizienz, in Salernos Studie ausgeschlossen. Die Studie umfasste zudem nur elektive TIPS-Implantationen, welche bekannterweise mit einem geringeren Mortalitätsrisiko verbunden sind als notfallmäßige TIPS-Implantationen (Jabbour et al. 1996; Russo et al. 2002; Sanyal et al. 1996). Bei Salerno et al. bestand die prädominierende TIPS-Indikation (71%) aus rekurrenten Varizenblutungen. Dies ist konträr zu unserer Studie, in der ein refraktärer Aszites die Hauptindikation für den TIPS darstellte. Diese Erläuterung ist insofern wichtig, da der refraktäre Aszites als Indikation zur TIPS-Anlage mit einer höheren Mortalität assoziiert ist als die Sekundärprävention von Varizenblutungen (Heinzow et al. 2012; Malinchoc et al. 2000; Membreno et al. 2005). Durch die genannten Unterschiede zu unserer Studie können die vergleichbar hohen ÜW in Salernos Studie zum Teil erklärt werden.

Bis dato herrscht allerdings Unstimmigkeit darüber, ob der PTFE-gecoverte Stent im Vergleich zum ungecoverten Stent einen Überlebensvorteil nach TIPS-Anlage verschaffen kann. Eine 2003 erschienene retrospektive Studie von Angermayr et al.

(Angermayr, Cejna, Koenig, et al. 2003) untersuchte das Überleben nach TIPS-Implantation bei leberzirrotischen Patienten. 419 Patienten erhielten einen ungecoverten Stent, 89 Patienten einen PTFE-gecoverten Stent. Die 3-Monats-, 1-Jahres- und 2-Jahres-ÜW waren signifikant ( $p=0,01$ ) höher in der mit gecoverten Stents behandelten Gruppe. Angermayr et al. blieben lange Zeit die einzigen Autoren, die einen Überlebensvorteil nach TIPS mit gecoverten im Vergleich zu ungecoverten Stents nachweisen konnten. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns dieser Arbeit war die Aussagekraft zudem eingeschränkt. Drei später erschienene randomisierte kontrollierte Studien von Bureau et al. (Bureau et al. 2007), Perarnau et al. (Perarnau et al. 2014) und Huang et al. (Huang et al. 2010) konnten keinen signifikanten Unterschied der beiden Stentarten bezüglich des Gesamtüberlebens verzeichnen. Auch in den retrospektiven Studien von Dhanasekaran et al. (Dhanasekaran et al. 2012), Gaba et al. (Gaba, Couture, et al. 2013) und Laueremann et al. (Laueremann et al. 2016) erwies sich die Stent-Art (gecovert vs. ungecovert) sowohl in den univariaten als auch in den multivariaten Regressionsanalysen nicht als signifikanter Prädiktor der Mortalität nach TIPS-Implantation. 2016 veröffentlichten Wang et al. (Wang et al. 2016) eine randomisierte kontrollierte Single-Center Studie mit insgesamt 258 Patienten mit portaler Hypertension. Die statistischen Analysen dieser Studie ergaben nicht nur eine signifikant höhere Offenheitsrate der gecoverten TIPS-Stents ( $p<0,0001$ ), sondern auch ein signifikant besseres Langzeitüberleben ( $p=0,001$ ) im Vergleich zu den ungecoverten Metallstents. Qi et al. (Qi et al. 2017) kamen in ihrer 2017 veröffentlichten Metaanalyse, welche sich auf die vier genannten randomisierten kontrollierten Studien (Bureau et al. 2007; Huang et al. 2010; Perarnau et al. 2014; Wang et al. 2016) bezieht, zum gleichen Ergebnis.

#### **5.4. Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation**

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen einer TIPS-Implantation ist eine sorgfältige Patientenselektion wichtig, damit nur jene Patienten einen TIPS erhalten, die auch davon profitieren werden. Um eine begründete Patientenauswahl treffen zu können, ist es essentiell zu wissen welche Faktoren mit einem erhöhten Sterberisiko nach TIPS einhergehen. Aus diesem Grund bestand ein Schwerpunkt dieser Arbeit darin, Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation zu identifizieren, um die Patientenselektion in Zukunft zu verbessern und somit die Komplikations- und

Mortalitätsrate der TIPS-Anlage zu senken. Mit Hilfe der uni- sowie multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnten in dieser Arbeit drei unabhängig signifikante Prädiktoren der 5-Jahres-Mortalität nach TIPS-Implantation nachgewiesen werden, nämlich die INR, das Albumin und der Harnstoff-Stickstoff (BUN).

Für die INR betrug das relative Risiko 6,27 ( $p < 0,0001$ ). Somit war die INR in unseren Analysen der stärkste Prädiktor der Mortalität nach TIPS-Implantation. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, bei denen eine Gerinnungsstörung (gemessen an unterschiedlichen Parametern) ebenfalls als prädiktiver Faktor der Mortalität nach TIPS galt (Gazzera et al. 2012; Tyburski et al. 1997). In einer retrospektiven Studie von Russo et al. (Russo et al. 2002) war eine Thromboplastinzeit  $>17$  Sekunden signifikant mit der 30-Tages-Mortalität assoziiert. Patienten mit einer Gerinnungsstörung und einer gleichzeitigen Niereninsuffizienz hatten hier das höchste Risiko einer Frühmortalität nach TIPS. Dhanasekaran et al. (Dhanasekaran et al. 2012) berichteten, dass die INR sowohl ein Prädiktor der 30- als auch der 60-Tages-Mortalität nach TIPS darstellte. In einer weiteren Studie mit 352 Patienten erwies sich eine INR  $>1,4$  als Prädiktor eines schlechten Gesamtüberlebens nach TIPS (Pan et al. 2008). Auch in den zwei am weitesten verbreiteten Scoring-Systemen für chronische Lebererkrankungen (MELD-Score und Child-Pugh-Score) wird eine Koagulopathie als wichtiger Prognosefaktor berücksichtigt. In der im Jahr 2000 veröffentlichten prospektiven Studie von Malinchoc et al. (Malinchoc et al. 2000) zeigte die INR in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten ( $p < 0,01$ ) Zusammenhang mit der 90-Tages-Mortalität nach TIPS-Implantation und fand dadurch Einschluss in den MELD-Score. Auch Pugh schloss mit dem Quick-Wert einen Gerinnungsparameter in den Child-Pugh-Score ein (Child, Turcotte 1964a). Der Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörung und erhöhtem Sterberisiko nach TIPS ist einsichtig, da eine Gerinnungsstörung zum einen Ausdruck einer insuffizienten hepatischen Syntheseleistung ist und zum anderen das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen birgt. Einige Autoren empfehlen daher bei ausgeprägter Gerinnungsstörung eine aggressive Korrektur des Gerinnungsstatus vor TIPS-Anlage (Bernstein et al. 1997; Lopera 2005). Ob eine Gerinnungsstörung als Prädiktor der Mortalität nach TIPS aussagekräftiger ist bei Patienten, welche den TIPS aufgrund von Varizenblutungen erhielten, wurde unseres Wissens nach bisher nicht untersucht und könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Das Serumalbumin war in unserer Arbeit der zweitstärkste prädiktive Faktor der Mortalität nach TIPS, das relative Risiko lag bei 0,35 ( $p < 0,0001$ ). Somit stellte das Albumin einen mit der Mortalität invers assoziierter Parameter dar. Der Albuminspiegel ist Bestandteil des 1964 eingeführten Child-Turcotte-Scores sowie des 1972 reformulierten Child-Pugh-Scores (Child, Turcotte 1964a; Pugh et al. 1973). Tyburski et al. (Tyburski et al. 1997) identifizierten bereits 1994 die hohe prädiktive Kapazität des Albumins bezüglich der Mortalität nach TIPS-Implantation. In einer umfangreichen retrospektiven Studie mit 643 leberzirrhotischen Patienten konnte gezeigt werden, dass das Albumin signifikant mit einer erhöhten Frühmortalität assoziiert ist ( $p = 0,008$ ) (Dhanasekaran et al. 2012). Auch Lerrigo et al. (Lerrigo et al. 2016) bestätigten in einer neueren Arbeit, dass das Albumin ein starker Prädiktor des Sterberisikos nach TIPS darstellt. Es konnte zudem bereits nachgewiesen werden, dass die Zugabe des Albumins zum MELD- oder zum MELD-Na-Score die Vorhersagekraft bezüglich der 90-Tages-Mortalität auf der Lebertransplantationswarteliste verbessert (Myers et al. 2013). Dieser Zusammenhang lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass der Albuminspiegel ein sehr sensibler Parameter für die Syntheseleistung der Leber ist und somit die Schwere einer Lebererkrankung gut widerspiegelt. Außerdem besteht bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine Assoziation zwischen Hypalbuminämie und Mangelernährung sowie Sarkopenie, welche negative prognostische Faktoren darstellen (Montano-Loza et al. 2012; Visser et al. 2005). In der Studie von Malinchoc et al. (Malinchoc et al. 2000) zeigte sich das Albumin lediglich im univariaten, nicht aber im multivariaten Cox-Regressionsmodell als signifikanter Prädiktor der Mortalität nach TIPS, weshalb das Albumin nicht in den MELD-Score einfließt.

Der letzte unabhängig signifikante Prädiktor der Mortalität nach TIPS, den unsere Studie hervorgebracht hat, ist der Harnstoff-Stickstoff (BUN) ( $p = 0,005$ ). Das relative Risiko belief sich auf 1,02. Bis dato wurde der Einfluss des BUN auf die Mortalität nach TIPS nur in einer uns bekannten Studie untersucht: Chalasani et al. (Chalasani et al. 2000) führten eine retrospektive Studie mit 129 Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose durch. Der BUN war hier in der univariaten logistischen Regression nicht mit dem Sterberisiko nach TIPS-Implantation assoziiert ( $p = 0,12$ ). Der BUN ist der an Harnstoff gebundene Stickstoff. Seine Serumkonzentration kann durch eine einfache Multiplikation mit 2,14 in die von Harnstoff umgewandelt werden. Er stellt einen wichtigen Nierenfunktionsparameter dar. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass eine Nierenfunktionsstörung mit einer hohen Sterblichkeit nach TIPS einhergeht

(Dhanasekaran et al. 2012; Malinchoc et al. 2000; Rees et al. 1997; Russo et al. 2002). Dies könnte erklären warum der BUN in unseren Analysen so stark mit der Mortalität nach TIPS korrelierte und unterstreicht nochmals die Wichtigkeit der Nierenfunktion hinsichtlich der Prognose nach TIPS-Implantation.

Ein weiterer wichtiger Nierenfunktionsparameter ist das Serumkreatinin. Dieses war in unserer Studie nur im univariaten Modell signifikant mit der Mortalität nach TIPS assoziiert ( $p=0,001$ ). Ochs et al. (Ochs et al. 1995) belegten bereits 1995 die Assoziation zwischen einem hohen Kreatininspiegel und einem schlechten Outcome nach TIPS-Implantation. Dieses Resultat konnte in späteren Studien bestätigt werden (Montgomery et al. 2005; Pan et al. 2008; Rossle et al. 2000). In einer prospektiven Studie von Patch et al. (Patch et al. 1998) erhielten 57 Patienten einen TIPS aufgrund von therapierefraktären Varizenblutungen. In der multivariaten Analyse erwies sich das Kreatinin mit einem p-Wert von 0,01 als unabhängig signifikanter Prädiktor der Mortalität. In den Publikationen von Russo et al. (Russo et al. 2002) und Dhanasekaran et al. (Dhanasekaran et al. 2012) stellte sich das Kreatinin sogar als stärkster Prädiktor der Mortalität nach TIPS heraus. Die Tatsache, dass das Kreatinin in unserem multivariaten Modell nicht mehr mit der Mortalität nach TIPS assoziiert war, ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass eine hohe Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und Serum-BUN bestand. Die Korrelation von BUN mit der Mortalität aber enger war als die des Kreatinins. Aus diesem Grund könnte das Kreatinin in einem gemeinsamen Modell mit BUN an Einfluss verloren haben.

Das Gesamtbilirubin zeigte in unserer Studie ebenfalls nur im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach TIPS ( $p<0,0001$ ). Seine starke prädiktive Kapazität bezüglich der Mortalität nach TIPS-Implantation konnte im Vorfeld durch mehrere Studien belegt werden (Rossle 2013; Russo et al. 2002; Shalimar et al. 2017). In einer im Jahr 2000 publizierten retrospektiven Arbeit von Chalasani et al. (Chalasani et al. 2000) wurden 56 leberzirrhotische Patienten wegen Komplikationen einer portalen Hypertension mit einem TIPS behandelt. Ein Bilirubinwert  $>3$  mg/dl war stark mit der Mortalität nach TIPS assoziiert. In der Publikation von Malinchoc et al. (Malinchoc et al. 2000) zeigte das Gesamtbilirubin in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang mit der 90-Tages-Mortalität nach TIPS-Implantation und floss dadurch in den MELD-Score ein. Auch Rajan et al. (Rajan et al. 2002) konnten eine ausgeprägte Assoziation zwischen Gesamtbilirubin und der 30-Tages-Mortalität nach TIPS feststellen. Jeder Anstieg des Gesamtbilirubins

um 1 mg/dl über 3 mg/dl führte hier zu einer Steigerung des Sterberisikos um 40%. Eine noch stärkere Korrelation zwischen Bilirubin und 30-Tages-Mortalität berichteten Yoon et al. (Yoon et al. 2005) in einer retrospektiven Arbeit mit 73 leberzirrhrotischen Patienten. Darüber hinaus findet das Gesamtbilirubin auch Berücksichtigung im Child-Pugh-Score (Child, Turcotte 1964a).

In unserer Studie hatte das Serumnatrium keinen Effekt auf das Sterberisiko nach TIPS-Implantation ( $p=0,27$ ). Ähnliche Ergebnisse berichteten auch Chalasani et al. (Chalasani et al. 2000) und Saad et al. (Saad et al. 2016). Dies steht aber auch im Widerspruch mit einigen Publikationen, bei denen eine Hyponatriämie mit einer erhöhten Mortalität nach TIPS einherging. In der prospektiven Studie von Rössle et al. (Rossle et al. 2000), welche 66 Patienten mit refraktärem Aszites untersuchte, war ein Natriumspiegel  $<125$  mmol/l signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert. Die Metaanalyse von Salerno et al. (Salerno et al. 2007) identifizierte das Serumnatrium ebenfalls als unabhängig signifikanten Prädiktor des transplantationsfreien Gesamtüberlebens nach TIPS. Darüber hinaus wird das Natrium auch im MELD-Na-Score von Biggins et al. (Biggins et al. 2006) berücksichtigt. Der MELD-Na-Score hat sich als signifikanter Prädiktor der Mortalität nach TIPS-Implantation bewährt. Guy et al. (Guy et al. 2009) demonstrierten sogar, dass der MELD-Na-Score exaktere Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität nach TIPS liefert als der MELD-Score. Dies galt vor allem für Patienten mit niedrigen MELD-Score-Werten. Spätere Publikationen, wie die von Gaba et al. (Gaba, Couture, et al. 2013), konnten jedoch keine signifikante Überlegenheit des MELD-Na-Scores gegenüber dem MELD-Score feststellen und sprachen sich für eine Gleichwertigkeit beider Scores aus. Eine mögliche Erklärung warum das Natrium in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nach TIPS hatte ist, dass unserer Kohorte nur wenig Patienten mit einem Natriumspiegel  $<125$  mmol/l ( $n=11$ ) umfasste. Die Anzahl war womöglich zu gering um Unterschiede nachzuweisen.

Das Alter zum Zeitpunkt der TIPS-Intervention hatte in unserer Studie ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nach TIPS ( $p=0,29$ ). Dies widerspricht einigen Studien, welche einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalität und Alter nachweisen konnten (Parvinian et al. 2013; Rossle et al. 2000). Rees et al. (Rees et al. 1997) sprachen sich in ihrer 1997 publizierten Arbeit dafür aus, dass der TIPS keine adäquate Therapie für Patienten über 60 Jahre darstellt, weil das Sterberisiko ab diesem Alter signifikant zunahm. Dies konnte durch Rössle et al. bestätigt werden.

Saad et al. (Saad et al. 2016) zeigten in einer retrospektiven Studie mit 539 Patienten, dass ein Alter über 70 Jahre mit einer erhöhten 90-Tages-Mortalität assoziiert war ( $p < 0,001$ ). Auch in den retrospektiven Studien von Angermayr et al. (Angermayr, Cejna, Koenig, et al. 2003) und Ascha et al. (Ascha, Abuqayyas, et al. 2016) erwies sich das Patientenalter als signifikanter Prädiktor des Gesamtüberlebens nach TIPS-Implantation. Der Einfluss des Alters auf das Überleben nach TIPS geht vermutlich auf die steigende Multimorbidität im höheren Lebensalter zurück. Zudem haben ältere Patienten ein höheres Risiko bereits eine ausgeprägte Leberzirrhose entwickelt zu haben. (Schönfeld 2004) Unser Resultat deckt sich allerdings mit den Ergebnissen von Russo et al. (Russo et al. 2002), Heinzow et al. (Heinzow et al. 2012) und Dhanasekaran et al. (Dhanasekaran et al. 2012), die ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf die Mortalität nach TIPS feststellen konnten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das Sterberisiko nach TIPS-Implantation primär vom Schweregrad der zugrunde liegenden Lebererkrankung abhängt und somit das Alter eine eher untergeordnete Rolle spielt. Viele Studien, in denen sich das Alter nicht als signifikanter Mortalitätsprädiktor herausstellte, zählten nur einen geringen Anteil an Patienten mit höherem Lebensalter, da diese meist die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Dies könnte ebenfalls ein Grund sein, warum die Ergebnisse bezüglich des Alters in diesen Studien nicht signifikant waren. Ein Vorteil unserer Studie war, dass unser Patientenkollektiv 96 Patienten mit einem Alter über 60 Jahren beinhaltete, wodurch unser Resultat zusätzlich bestärkt wird. Nichtsdestotrotz sollte bei Patienten mit höherem Lebensalter die TIPS-Indikation vorsichtig gestellt werden, da bei diesem Patientenkollektiv die Rate an postinterventionellen hepatischen Enzephalopathien erhöht sein kann (Adlakha, Russo 2020).

Das Geschlecht war in unserer Studie nicht mit der Mortalität nach TIPS-Implantation ( $p = 0,88$ ) assoziiert. In einer prospektiven Studie von Rössle et al. (Rössle et al. 2000) aus dem Jahr 2000 stellte sich das Geschlecht als unabhängiger Prädiktor ( $p = 0,02$ ) der Mortalität nach TIPS heraus. Frauen hatten hier ein deutliches niedriges Risiko zu versterben (relatives Risiko: 0,38). Unseres Wissens nach ist dies die einzige Studie, in welcher das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach TIPS hatte. Dhanasekaran et al. (Dhanasekaran et al. 2012), Saad et al. (Saad et al. 2016), Gottlieb et al. (Gottlieb et al. 2018) und Chalasani et al. (Chalasani et al. 2000) stimmten mit unserem Ergebnis überein. Dies überrascht zunächst, da viele Publikationen belegen, dass die Mortalität der Leberzirrhose bei Männern höher ist als bei Frauen



(Guy, Peters 2013; Mann et al. 2003; Nilsson et al. 2019). Als ein Grund dafür wird angenommen, dass Männer häufiger an einer alkoholischen Leberzirrhose leiden und diese im Vergleich zu anderen Ätiologien der Leberzirrhose ein signifikant niedrigeres Langzeitüberleben aufzeigt (Marot et al. 2017). Zudem erkrankten männliche Patienten mit Leberzirrhose häufiger an einem HCC (Fattovich et al. 2004), was die Prognose zusätzlich verschlechtert. Eine mögliche Erklärung, warum das Geschlecht in den meisten TIPS-bezogenen Studien keinen Einfluss auf die Mortalität hatte, ist, dass diese Studien meistens das Überleben über einen kurzen Zeitraum nach TIPS betrachteten (z.B. 30-Tages- oder 90-Tages-Mortalität). Das Geschlecht spielt für das Überleben womöglich erst im Langzeitverlauf eine Rolle. Trotz fehlender Signifikanz zeigen mehrere Publikationen, einschließlich unserer Studie, eine Tendenz zu einer geringeren Sterblichkeit nach TIPS beim weiblichen Geschlecht (Chalasani et al. 2000; Dhanasekaran et al. 2012).

Ein weiterer prognostischer Faktor, welcher in unserer Studie nicht untersucht werden konnte, ist die TIPS-Indikation. Die meisten Studien unterscheiden hierbei zwischen einem Notfall-TIPS bei nicht stillbaren Varizenblutungen, einem TIPS zur Sekundärprävention von Varizenblutungen und einem TIPS bei refraktärem Aszites. In der Studie von Chalasani et al. (Chalasani et al. 2000) korrelierte die notfallmäßige TIPS-Anlage bei akuter Varizenblutung sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Regressionsanalyse signifikant ( $p < 0,0001$ ) mit der Mortalität nach TIPS-Implantation. Dieses Ergebnis konnte durch Russo et al. (Russo et al. 2002) bestätigt werden. Auch Malinchoc et al. (Malinchoc et al. 2000) untersuchten in ihrer MELD-Entwicklungsstudie, ob es Unterschiede bezüglich der Mortalität zwischen den unterschiedlichen TIPS-Indikationen gab. In dieser Studie wurden allerdings nur elektive TIPS-Anlagen eingeschlossen. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass bei refraktärem Aszites das Sterberisiko nach TIPS um 66% höher ausfiel als bei der Sekundärprävention von Varizenblutungen. In der multivariaten Analyse ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede mehr. Ein ähnliches Ergebnis erhielten Heinzow et al. (Heinzow et al. 2012) in einer 2012 publizierten retrospektiven Studie. Auch diese Studie berücksichtigte nur elektive TIPS-Implantationen. Es konnte nachgewiesen werden, dass das mediane Überleben bei Patienten, die den TIPS aufgrund von Varizenblutungen erhielten, signifikant höher war als bei Patienten, bei denen ein refraktärer Aszites die Indikation zum TIPS war. Allerdings gibt es auch viele Studien, in denen die TIPS-Indikation nicht mit der Mortalität korrelierte (Angermayr,

Cejna, Koenig, et al. 2003; Pan et al. 2008; Saad et al. 2016). Seit der Studie von Garcia-Pagan et al. (Garcia-Pagan et al. 2010) im New England Journal of Medicine und der Einführung des „early TIPS“ bei Risikopatienten, müsste man an dieser Stelle eigentlich zwischen vier TIPS-Indikationen unterscheiden: „Rescue TIPS“ bei akuten Varizenblutungen, „early TIPS“ innerhalb von 72h nach akuter Varizenblutung, „elektive TIPS“ zur Sekundärprävention von Varizenblutungen und TIPS bei refraktärem Aszites. Soweit wir wissen wurden diese 4 TIPS-Indikationen bisher in keiner Studie bezüglich des Überlebens verglichen. Dies könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein, um ein besseres Verständnis des Einflusses der TIPS-Indikation auf die Prognose nach TIPS zu erlangen. Da in unserer Studie bei vielen Patienten mehr als eine TIPS-Indikation zutraf, konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass sich unsere Ergebnisse zu einem großen Teil mit der Literatur zum Thema Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation decken. Vergleicht man die in unserer Studie erbrachten Prädiktoren mit den Parametern, die in den MELD-Score eingeflossen sind, ergibt sich lediglich eine Übereinstimmung mit der INR. Kreatinin und Gesamtbilirubin erwiesen sich in unseren multivariaten Analysen nicht als unabhängige Prädiktoren der Mortalität nach TIPS. Das Serum-Kreatinin war in unserer Analyse dem Harnstoff-Stickstoff (BUN) unterlegen und war nach Korrektur für BUN im multivariaten Modell kein unabhängiger Prädiktor mehr. Arbeiten, die den MELD-Score etablierten (z.B. Malinchoc et al., 2000), enthielten Harnstoff oder BUN typischerweise nicht im analysierten Datensatz. Harnstoff bzw. BUN stellt somit einen bisher nicht beschriebenen Prädiktor der Mortalität nach TIPS-Anlage dar. Unsere Studie ergab aber auch, dass Patienten, die bis ein Jahr nach TIPS-Implantation verstarben (oder LFU waren), signifikant höhere präinterventionelle MELD-Werte aufzeigten als überlebende Patienten. Dies bestätigt die prädiktive Kapazität des MELD-Scores bezüglich des Sterberisikos nach TIPS-Anlage. Die Integration von Albumin und Harnstoff (bzw. Harnstoff-Stickstoff) in den bestehenden MELD-Score könnte dessen Vorhersagekraft womöglich noch verbessern. Allerdings muss angemerkt werden, dass unsere Ergebnisse auf einem Studienkollektiv beruhen, welches ausschließlich mit ungedeckten TIPS-Stents behandelt wurde. Daher ist eine Validierung in Studien mit gedekten Stents notwendig. Zudem müssten die identifizierten Faktoren noch in zukünftigen Studien mit größerem Patientenkollektiv und prospektivem Studiendesign bestätigt werden.

Des Weiteren ergaben unsere Analysen, dass Patienten, die bis 365 Tage nach TIPS verstarben oder LFU waren, im Verlauf signifikante Veränderungen des MELD-Scores im Vergleich zur Baseline zeigten. Im Gegensatz dazu blieb der MELD-Score bei den Überlebenden relativ stabil nach TIPS-Anlage. Veränderungen des MELD-Scores nach TIPS-Implantation waren in der von uns untersuchten Kohorte also mit einem höheren Sterberisiko vergesellschaftet. Hier muss einschränkend auf die LFU-Patienten verwiesen werden, für welche in diesen Berechnungen der Tod angenommen wurde. Dies schränkt die Aussagekraft unserer Ergebnisse etwas ein. Der prognostische Wert der MELD-Score-Veränderungen (DeltaMELD) bezüglich der Mortalität bei leberzirrhotischen Patienten konnte bereits in anderen Publikationen nachgewiesen werden (Merion et al. 2003). Gheorghe et al. (Gheorghe et al. 2007) untersuchten in einer 2007 publizierten prospektiven Studie 208 Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste. Sie fanden heraus, dass die MELD-Score-Veränderungen der letzten drei Monate eine ähnliche Vorhersagekapazität bezüglich der Wartelistemortalität hatten wie der MELD-Score selbst. Die c-Statistik der MELD-Score-Veränderungen (innerhalb von 3 Monaten) in Bezug auf die Mortalität lag bei 0,86, die des zuletzt erhobenen MELD-Scores bei 0,85. Bisher ist noch unklar, ob die MELD-Score-Änderung (DeltaMELD) oder der letztgemessene MELD-Score das Sterberisiko auf der Lebertransplantationswarteliste besser voraussagt. Der DeltaMELD könnte aber eine Entscheidungshilfe bei Patienten darstellen, die den gleichen MELD-Score aufweisen (Merion et al. 2003).

### **5.5. MELD-Score-assoziierte Mortalität in Abhängigkeit des TIPS**

Der MELD-Score wird zur Einschätzung des Schweregrades einer Lebererkrankung eingesetzt. Dementsprechend stellt der MELD-Score auch einen hervorragenden prädiktiven Marker für das Sterberisiko auf der Lebertransplantationswarteliste dar. (Kamath et al. 2001; Merion 2004; Ravaioli et al. 2006; R. Wiesner et al. 2003) Aus diesem Grund wird der MELD-Score seit 2003 von Eurotransplant als Scoring-System für die Lebertransplantation, entsprechend dem Sickest-First-Prinzip, eingesetzt. (Eurotransplant) Durch den Mangel an Spenderorganen beträgt die Wartezeit für eine nicht hochdringliche Lebertransplantation in Deutschland zurzeit 6-24 Monate. (Organspende) Während dieser Zeit leiden viele Patienten an den Komplikationen einer portalen Hypertension, vor allem an refraktärem Aszites und rekurrenten

Varizenblutungen. Daher könnten viele Patienten der Lebertransplantationswarteliste von einer TIPS-Implantation profitieren. Zudem hat sich der TIPS als sichere und effektive Überbrückung von Komplikationen des portalen Hypertonus bis zu einer Lebertransplantation (Mumtaz et al. 2017; Unger, Reiberger 2016) erwiesen und behindert diese im Gegensatz zu den chirurgischen Shunts nicht. Eine neuere UNOS-Datenbank-Studie konnte zudem nachweisen, dass die Durchführung eines TIPS vor einer Lebertransplantation sogar einen positiven Effekt auf das Überleben auf der Warteliste hat (Mumtaz et al. 2017). Guerrini et al. (Guerrini et al. 2009) verglichen in einer prospektiven Studie 61 Patienten, die vor der Lebertransplantation einen TIPS erhielten, mit 591 Patienten, die ohne TIPS transplantiert wurden. Es zeigte sich, dass das 1-Jahres-Überleben nach Transplantation bei den TIPS-Patienten signifikant besser war. Die Hypothese der Autoren zur Erklärung dieses Überlebensvorteils bestand darin, dass der TIPS den kollateralen Blutfluss verringert und somit den portalen Blutfluss zum Transplantat steigert.

Demzufolge könnte der TIPS für viele Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste einen Überlebensvorteil oder zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität darstellen. Bisher haben allerdings nur wenige Studien den Einfluss einer TIPS-Implantation auf den MELD-Score und somit auch mögliche Auswirkungen auf die Wartelisteposition von lebertransplantationsgelisteten Patienten analysiert. Nach der bisherigen Studienlage scheint die TIPS-Implantation den Verlauf des MELD-Scores trotz der hämodynamischen Veränderungen nicht relevant zu beeinflussen. Casadaban et al. (Casadaban et al. 2014) untersuchten in einer retrospektiven monozentrischen Studie den Verlauf des MELD-Scores von 66 leberzirrhotischen Patienten über ein Jahr nach TIPS-Implantation. Insgesamt konnten keine signifikanten Veränderungen des MELD-Scores bis ein Jahr nach TIPS-Anlage festgestellt werden ( $p=0,172$ ). Es zeigte sich jedoch ein allgemeiner Trend zu mittleren MELD-Score-Werten. Ähnliche Verlaufsmuster des MELD-Scores ermittelten auch Merion et al. (Merion 2004) in einer 2004 publizierten großen Registerstudie zur Lebertransplantation. In dieser wurden 60.391 MELD-Scores von insgesamt 18.361 Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Keiner der Patienten erhielt eine TIPS-Implantation. Niedrige MELD-Scores zeigten einen leichten Aufwärtstrend, während hohe MELD-Scores einen Abwärtstrend zeigten. Mittlere MELD-Scores blieben größtenteils stabil. Saugel et al. (Saugel et al. 2012) untersuchten in einer prospektiven Studie mit 20 Patienten

die hämodynamischen Veränderungen nach TIPS-Implantation. Im Gegensatz zu einer signifikanten Erhöhung des Herzindex, waren die Veränderungen des MELD-Scores im Durchschnitt nicht signifikant. Andere Studien belegten zudem bereits, dass der MELD-Score auch ohne eine TIPS-Implantation (Gheorghe et al. 2007) über den Zeitverlauf schwankt. Gaba et al. (Gaba, Shah, et al. 2013) veröffentlichten 2013 eine retrospektiven Studie, in welcher der MELD-Score von 68 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor TIPS-Implantation untersucht wurde. Anhand einer univariablen Varianzanalyse mit Messwiederholungen zeigten sich signifikante Fluktuationen des MELD-Scores über die Zeit. Hohe MELD-Scores zeigten dabei die stärksten Schwankungen.

Bislang wurde allerdings noch in keiner uns bekannten Studie untersucht, ob die Assoziation zwischen MELD-Score und Mortalität nach einer TIPS-Implantation identisch bleibt. Diese Fragestellung wurde in unserer Arbeit durch eine binär logistische Regression mit der 90-Tages-Mortalität als abhängige Variable analysiert. Die Berechnungen ergaben, dass ausschließlich der MELD-Score ( $p < 0,0001$ , RR: 1,15) und dessen Erhebungszeitpunkt (vor oder nach TIPS-Anlage) ( $p = 0,022$ , RR: 0,46) unabhängig prädiktive Faktoren der 90-Tages-Mortalität darstellten. Somit ergaben sich Hinweise darauf, dass der gleiche numerische MELD-Score mit einem geringeren Sterberisiko assoziiert ist, wenn dieser nach TIPS-Implantation, im Vergleich zu vor TIPS-Implantation, erhoben wurde (siehe Abb.20). (Eicher et al. 2020; Umgelter et al. 2016) Nach unserem berechneten Modell war beispielsweise ein präinterventionell erhobener MELD-Score von 20 mit einer Mortalität von 43% assoziiert. Ein postinterventionell gemessener MELD-Score von 20 war lediglich mit einem Sterberisiko von 21% verbunden. Dieses Ergebnis ist von hoher klinischer Relevanz. Sollte es einer Überprüfung in weiteren Studien standhalten, hätte es bedeutende Konsequenzen für Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste in Bezug auf deren Chancen einer Organtransplantation. Bei diesen Patienten könnte eine TIPS-Anlage demnach, relativ zum Sterberisiko, zu einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Organallokation führen. Dadurch wäre das Sickest-First-Prinzip, als eines der Grundprinzipien der Wartelistenpriorisierung im Eurotransplant-Bereich, verletzt. Eine mögliche Erklärung für die geringere Mortalität eines gegebenen MELD-Scores nach TIPS-Implantation könnte die TIPS-assoziierte Reduktion der portalen Hypertension sein. Da die portale Hypertension im MELD-Score nicht berücksichtigt wird, führt deren Abnahme zu keiner Veränderung des MELD-Scores,

womöglich aber zu einer Reduktion des Sterberisikos aufgrund einer geringeren Komplikationsrate.

Auch dieses Resultat unserer Studie unterliegt mehreren Limitationen. Zum einen ist hier erneut die hohe LFU-Rate zu nennen, welche die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich einschränkt. Eine mögliche Bias unserer Analyse ist zum anderen die Tatsache, dass über die Zeit nach TIPS-Implantation die kränkeren Patienten versterben, so dass nur noch die gesünderen Patienten übrigbleiben. Dies könnte einen Grund darstellen, warum die Mortalität eines gegebenen MELD-Scores nach TIPS-Implantation geringer ausfiel. Diese Möglichkeit wird zumindest teilweise durch die statistischen Ergebnisse dieser Arbeit widerlegt. In der multivariaten binär logistischen Regression erwiesen sich nämlich nur der MELD-Score und dessen Erhebungszeitpunkt (vor oder nach TIPS-Anlage) als unabhängig signifikante Prädiktoren der 90-Tages-Mortalität. Die vergangene Zeit zwischen Baseline und MELD-Messzeitpunkt ( $p=0,184$ ) sowie das Patientenalter zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage ( $p=0,140$ ) waren nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert. Daraus lässt sich schließen, dass die Verschiebung zwischen MELD-Score und Mortalität in Abhängigkeit der TIPS-Implantation keine reine Funktion der Zeit darstellt. Es bleibt allerdings unklar, ob der gesamte Effekt ausschließlich auf den TIPS zurückzuführen ist.

Aufgrund der hohen klinischen Relevanz für die Organallokation, sollte dieses Ergebnis in zukünftigen Studien mit größeren Patientenzahlen und multizentrisch-prospektivem Studiendesign überprüft werden. Sollte sich hier bestätigen, dass der gleiche numerische MELD-Score mit einem geringeren Sterberisiko assoziiert ist, wenn dieser nach TIPS-Implantation, im Vergleich zu vor TIPS-Implantation, erhoben wurde, müsste dies zukünftig im MELD-basierten Leberallokationssystem berücksichtigt werden. Bei Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation müsste der MELD-Score nach einer TIPS-Implantation um einen Faktor korrigiert werden, um das Sterberisiko homogen zu anderen Patienten wiederzugeben, und somit eine faire Organallokation sicherzustellen.

## 5.6. TIPS-Implantation bei HCC

Die portale Hypertension und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehören zu den schwersten Komplikationen einer Leberzirrhose. Das gemeinsame Auftreten beider Komplikationen ist bei zirrhotischen Patienten häufig (Li et al. 2015; Qiu et al. 2015), zumal die portale Hypertension bei HCC-Patienten nicht nur durch die Leberzirrhose, sondern auch durch eine Pfortaderthrombose verursacht werden kann. Die Pfortaderthrombose entsteht entweder durch direkte Invasion des Tumors in die Pfortader oder durch eine gesteigerte Blutgerinnung. Zurzeit bestehen allerdings keine etablierten Leitlinien zur symptomatischen Therapie der portalen Hypertension bei HCC-Patienten. Insbesondere über den Einsatz des TIPS bei HCC-Patienten stehen bis dato nur wenige Publikationen zu Verfügung. Der TIPS könnte durch die Reduktion der Komplikationen einer portalen Hypertension die Lebensqualität der HCC-Patienten deutlich verbessern. Dennoch gilt ein fortgeschrittenes HCC immer noch als relative Kontraindikation für eine TIPS-Anlage (Boyer, Haskal 2005). Aus diesen Gründen analysierten wir in dieser Arbeit das Gesamtüberleben, die Sicherheit und die Effektivität einer palliativen TIPS-Implantation bei Patienten mit vorbekanntem HCC und gleichzeitiger portaler Hypertension.

In unserer Studie lag der technische Erfolg der TIPS-Implantation bei den HCC-Patienten bei 100%, was sich mit den ebenfalls sehr guten Ergebnissen aus vergleichbaren Studien deckt (Liu et al. 2014; Qiu et al. 2017). Es ergaben sich außerdem keine schwerwiegenden periinterventionellen Komplikationen wie Tumorrupturn oder Blutungen. Auch dies steht im Einklang mit der publizierten Datenlage (Bettinger et al. 2015). In einer jüngeren retrospektiven Studie von Qui et al. (Qiu et al. 2017) wurden nur bei 2,1% der Patienten ernste Komplikationen im Sinne von intraabdominellen Blutungen gemeldet. Liu et al. (Liu et al. 2014) berichteten in einer retrospektiven Arbeit mit 58 Patienten von einer postinterventionellen Tumorrupturn in 8,6% der Fälle. Die Autoren gaben zudem keine klare Antwort auf die Frage, ob die Tumorrupturnen alleine durch die TIPS-Implantation hervorgerufen wurden. Eine mögliche Komplikation nach TIPS-Anlage, die durch ein HCC verstärkt werden könnte, ist das Leberversagen. In unserer Studie konnte ein Leberversagen bei allen HCC-Patienten ausgeschlossen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Qui et al. (Qiu et al. 2017). Der TIPS führt zu einer signifikanten Senkung des PSG und dadurch zu einer Entlastung der Symptome einer portalen Hypertension. In unserem Patientenkollektiv konnte ein refraktärer Aszites in 85% der Fälle komplett

oder partiell kontrolliert werden, außerdem wurden keine neuen Varizenblutungen mehr verzeichnet. Bettinger et al. (Bettinger et al. 2015) und Qui et al. (Qiu et al. 2017) erhielten in ihren Studien ähnliche Resultate bezüglich der Effektivität des TIPS bei HCC-Patienten. Vor allem die Kontrolle eines refraktären Aszites ist in diesem Zusammenhang von sehr großer Bedeutung. In der Tat stellt ein refraktärer Aszites bei HCC-Patienten, die mit nichtchirurgischen Therapien behandelt werden, einen negativen prognostischen Faktor dar (Lee et al. 2012). TIPS-Stenosen waren in unserer Studie bei keinem der 16 HCC-Patienten nachweisbar. Dieses Ergebnis weicht von den Ergebnissen anderer Studien ab, welche Stenoserraten von bis zu 20% angeben (Bettinger et al. 2015). Die relativ hohe Stenoserrate in der Literatur lässt sich zum einen durch die Thrombophilie bei HCC-Patienten und zum anderen durch Tumorinvasion in den Shunt erklären. Diese Hypothese konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Eine verstärkte antikoagulatorische Therapie könnte in diesem Zusammenhang womöglich von Vorteil sein. (Bettinger et al. 2015) In unserer Studie erlitten 55% der HCC-Patienten eine HE innerhalb des ersten Jahres nach TIPS-Implantation, dies ist höher als die publizierten HE-Raten bei Bettinger et al. und Liu et al.. Die höhere Rate an HE in unserer Studie könnte am Einsatz ungecoverter Metallstents liegen. In der Tat konnten neuere Studien nachweisen, dass PTFE-gecoverte TIPS-Stents signifikant weniger HE provozieren als ungecoverte TIPS-Stents (Bureau et al. 2007). Die 30-Tages- und 90-Tages-ÜW der HCC-Patienten nach TIPS lagen in unserer Studie bei 88% und 62%, die 1-Jahres- und 2-Jahres-ÜW jeweils bei 53%. Dies stimmt in etwa mit den geschätzten ÜW von Bettinger et al. (Bettinger et al. 2015) und Wallace et al. (Wallace, Madoff 2005) überein. Liu et al. (Liu et al. 2014) publizierte eine 30-Tages- und 90-Tages-ÜW von 49% und 27%, was deutlich unter den Ergebnissen vergleichbarer Studien liegt. Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass alle Patienten aus der Studie von Liu et al. an einem fortgeschrittenen HCC mit einem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium C oder D litten. Darüber hinaus zeichneten sich die HCC dieser Studie durch einen großen Tumordurchmesser (durchschnittlich 9 cm) aus, zudem hatten alle Patienten eine vorbekannte Pfortaderthrombose. Dies sind alles prognoseverschlechternde Faktoren und sind wahrscheinlich für die hohe Sterberate verantwortlich.

Demnach stellte die TIPS-Implantation in unserer Studienkohorte für ausgewählte HCC-Patienten eine effektive und sichere Prozedur zur symptomatischen Therapie



einer portalen Hypertension dar. Durch die Reduktion der Komplikationen einer portalen Hypertension konnte die Lebensqualität der Patienten mutmaßlich verbessert werden. Neben dem retrospektiven Studiendesign mit fehlender Kontrollgruppe, zeigt unsere Studie weitere Limitationen auf: kleine Stichprobengröße (n=16), relativ kurze Follow-up-Zeit und fehlende klinische Daten zu den HCC. Des Weiteren konnten zwei wichtige Fragestellungen im Zusammenhang mit einer TIPS-Implantation bei HCC durch unsere Studie nicht beleuchtet werden. Dies ist zum einen die Hypothese von Wallace et al. (Wallace, Madoff 2005), dass die TIPS-Prozedur zu einer Tumorausbreitung mit Impfmastasen führen kann. Vor allem bei zentral lokalisierten HCC könnte ein größeres Risiko bestehen malignes Gewebe während der Intervention zu durchqueren. Durch Verbreitung der Tumorzellen im portalvenösen System könnte es vor allem zur Entwicklung von Lungenmetastasen kommen (Wallace, Madoff 2005). Zum anderen betrifft es den Einsatz der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) nach TIPS-Implantation. Die TACE macht sich die duale Blutversorgung der Leber, im Gegensatz zu der rein arteriellen Blutversorgung von Leberzellkarzinomen, zu Nutze, indem die tumorversorgenden hepatischen Arteriolen embolisiert werden, während der portalvenöse Blutfluss zu den Hepatozyten erhalten bleibt. Nach TIPS-Implantation ist der portalvenöse Blutfluss allerdings eingeschränkt, wodurch das Risiko einer hepatischen Ischämie steigt. Aus diesem Grund stellt der TIPS bis dato auch eine relative Kontraindikation zur TACE dar (Bettinger et al. 2015). Darüber hinaus warfen Kuo et al. (Kuo et al. 2013) die Frage nach der Effektivität der TACE nach TIPS-Anlage auf. Da es nach TIPS-Implantation zur Ausbildung von arterioportal Shunts kommt, wird unter Umständen ein Teil des Zytostatikums umgeleitet (Itkin et al. 2006). Dadurch könnte die Effektivität der TACE abnehmen. Kuo et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass die Rate an Totalremissionen nach TACE bei Patienten ohne TIPS höher war als bei Patienten mit TIPS (Kuo et al. 2013). Es werden größere, gut geplante prospektive Studien benötigt, um diese Standardtherapie des HCC bei Patienten mit und ohne TIPS zu vergleichen.

## 6. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose stellt die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von chronischen Lebererkrankungen dar. Viele leberzirrotische Patienten entwickeln im Verlauf eine portale Hypertension (portosystemischer Druckgradient  $\geq 6$  mmHg). Die portale Hypertension führt zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Aszites oder gastroösophageale Varizen mit zum Teil lebensbedrohlichen Blutungen. Als Therapie kommt unter anderem der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) zum Einsatz. Dieser stellt eine radiologisch geschaffene Verbindung zwischen Lebervene und Pfortader dar, wodurch es zu einem Abfall des portosystemischen Druckgradienten und folglich zum Rückgang der Symptome der portalen Hypertension kommt. Der MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease Score), bestehend aus INR, Kreatinin und Bilirubin, wurde ursprünglich zur Schätzung der 90-Tages-Mortalität nach einer TIPS-Implantation entwickelt. Heutzutage wird er vor allem zur Beurteilung des Schweregrades einer Lebererkrankung eingesetzt und stellt somit eine Grundlage des Leberallokationssystems bei Lebertransplantationen dar.

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 183 Patienten (69,4% Männer), welche in der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar München einen TIPS zwischen 2004 und 2015 erhielten, analysiert. 179 Patienten litten an einer Leberzirrhose, das durchschnittliche Patientenalter bei TIPS-Implantation lag bei 60,3 Jahren. Alle Patienten dieser Studie erhielten einen ungedeckten TIPS-Stent. Die Eingriffe erfolgten sowohl elektiv als auch notfallmäßig. Die häufigste Indikation für die TIPS-Anlage war ein refraktärer Aszites (76,0%), Varizenblutungen stellten die zweithäufigste Indikation dar. Es ergab sich eine geschätzte Stenoserate von 15% nach 90 Tagen. Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Stenosewahrscheinlichkeiten betrugen 27%, 39% und 49%. Die 90-Tages-Überlebensrate lag bei 74%, die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 60%, 56% und 39%.

Ein Hauptziel dieser Arbeit war die Identifikation von Prädiktoren der Mortalität nach TIPS-Implantation, um zukünftig eine noch bessere Patientenselektion zu gewährleisten. Hierfür wurde eine uni- sowie multivariate Analyse anhand des Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Lediglich die INR ( $p < 0,0001$ , RR: 6,27), das Albumin ( $p < 0,0001$ , RR: 0,35) und der Harnstoff-Stickstoff ( $p = 0,005$ , RR: 1,02) stellten sich als unabhängig signifikante Prädiktoren des Sterberisikos nach TIPS-Anlage heraus. Unsere Ergebnisse deckten sich zum größten Teil mit der Fachliteratur, wobei

der Harnstoff-Stickstoff einen bisher nicht beschriebenen Prädiktor der Mortalität nach TIPS-Implantation darstellt. Des Weiteren konnte in dieser Studie die prädiktive Kapazität des MELD-Scores bezüglich der Mortalität nach TIPS-Anlage bestätigt werden. Die Integration von Albumin und Harnstoff (bzw. Harnstoff-Stickstoff) in den bestehenden MELD-Score könnte dessen Vorhersagekraft womöglich noch verbessern.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit bestand darin, den Einfluss einer TIPS-Implantation auf den MELD-Score zu untersuchen und mögliche Auswirkungen auf die Wartelisteposition von lebertransplantationsgelisteten Patienten zu analysieren. Viele Patienten, die auf der Lebertransplantationswarteliste stehen, leiden an den Folgen einer portalen Hypertension und könnten somit von einer TIPS-Anlage profitieren. Nach der bisherigen Studienlage scheint die TIPS-Implantation den Verlauf des MELD-Scores trotz der hämodynamischen Veränderungen nicht relevant zu beeinflussen. Bisher war allerdings unklar, ob und inwiefern eine TIPS-Implantation die Assoziation zwischen MELD-Score und Mortalität verändert. Diese Fragestellung wurde durch eine binär logistische Regression mit der 90-Tages-Mortalität als abhängige Variable analysiert. Die Berechnungen zeigten, dass ausschließlich der MELD-Score ( $p < 0,0001$ , RR: 1,15) und dessen Erhebungszeitpunkt (vor oder nach TIPS-Anlage) ( $p = 0,022$ , RR: 0,46) unabhängig prädiktive Faktoren der 90-Tages-Mortalität darstellten. Somit ergaben sich Hinweise darauf, dass der gleiche numerische MELD-Score mit einem geringeren Sterberisiko assoziiert ist, wenn dieser nach TIPS-Implantation, im Vergleich zu vor TIPS-Implantation, erhoben wurde. Dieser Befund hat eine hohe klinische Relevanz für Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste in Bezug auf deren Chancen einer Organzuteilung. Bei diesen Patienten könnte eine TIPS-Anlage demnach, relativ zum Sterberisiko, zu einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Organallokation führen und somit das Sickest-First-Prinzip, als eines der Grundprinzipien der Wartelistenpriorisierung, verletzen. Abschließend sollte in dieser Arbeit die palliative TIPS-Implantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) evaluiert werden. Die primären Endpunkte waren Sicherheit, Effektivität, Komplikationsrate und Gesamtüberleben. Es stellte sich heraus, dass die TIPS-Implantation bei allen 16 HCC-Patienten dieser Studie eine effektive und sichere Prozedur zur symptomatischen Therapie von Komplikationen einer portalen Hypertension darstellte.

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf den Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A. Umgelter für sein stetiges Engagement trotz räumlicher Entfernung, seine konstruktive Kritik sowie für das aufwändige Korrekturlesen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. M. Wildgruber für seine kompetente Hilfestellungen und die geduldige Betreuung diese Arbeit.

Ein weiteres Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. H. Berger für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Beratung.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Herrn F. Klein und Herrn PD Dr. A. Hapfelmeier für die wertvolle statistische Unterstützung.

Mein Dank gebührt auch der Abteilung für Interventionelle Radiologie sowie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar München für die freundliche Kooperation und die organisatorische Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt, möchte ich mich herzlichst bedanken bei meinen Eltern Carole Hessler und Luc Eicher, meiner Schwester Julie Eicher und meinem Lebenspartner Nicolas Theis für ihre bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen. Ohne deren tatkräftige Hilfe wäre diese Arbeit niemals zu Stande gekommen.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel *Prädiktoren der Mortalität nach Implantation eines Transjugulären Intrahepatischen Portosystemischen Shunts (TIPS) und die MELD-Score-assoziierte Mortalität bei Leberzirrhose in Abhängigkeit des TIPS: eine retrospektive monozentrische Studie* in der Abteilung für Interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Andreas Umgelter ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Laurie Maryse Frédérique Eicher

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.1:</b> Mikroskopische Anatomie eines Leberläppchens.....	6
<b>Abb.2:</b> Anatomische Verhältnisse und Subklassen der portalen Hypertension.....	8
<b>Abb.3:</b> Schematische Darstellung eines TIPS.....	19
<b>Abb.4:</b> Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientenkohorte.....	43
<b>Abb.5:</b> Ätiologie der Leberzirrhose.....	44
<b>Abb.6:</b> Indikationen der TIPS-Implantation.....	45
<b>Abb.7:</b> Geschlechterverteilung der präinterventionellen MELD- und MELD-Na-Scores.....	47
<b>Abb.8:</b> Verteilung der präinterventionellen MELD- und MELD-Na-Klassen.....	47
<b>Abb.9:</b> Portosystemische Druckgradienten vor und nach TIPS.....	49
<b>Abb.10:</b> Stenosewahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation.....	50
<b>Abb.11:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation.....	51
<b>Abb.12:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach Kreatinin Cut-off-Wert.....	52
<b>Abb.13:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach BUN Cut-off-Wert.....	53
<b>Abb.14:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach Bilirubin Cut-off-Wert.....	54
<b>Abb.15:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach INR Cut-off-Wert.....	55
<b>Abb.16:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach Albumin Cut-off-Wert.....	56
<b>Abb.17:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach MELD-Klassen.....	57
<b>Abb.18:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS unterteilt nach MELD-Na-Klassen.....	58
<b>Abb.19:</b> Verlauf des MELD-Scores nach TIPS, getrennt nach lebend oder tot/LFU nach 365 Tagen..	62
<b>Abb.20:</b> 90-Tages-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Scores und dessen Erhebungszeitpunktes (vor und nach TIPS-Implantation) .....	66
<b>Abb.21:</b> Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS-Implantation bei HCC-Patienten.....	69

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab.1:</b> Ursachen einer portalen Hypertension.....	10
<b>Tab.2:</b> Absolute und relative Kontraindikationen einer TIPS-Anlage.....	22
<b>Tab.3:</b> Vor TIPS-Implantation erhobene Parameter (Baseline).....	32
<b>Tab.4:</b> Zu den Kontrollzeitpunkten 1, 2 und 3 erhobene Parameter.....	33
<b>Tab.5:</b> Definierte Cut-off-Werte.....	41
<b>Tab.6:</b> Baseline Laborparameter mit entsprechenden Normbereichen.....	46
<b>Tab.7:</b> Komplikationen nach TIPS-Implantation.....	50
<b>Tab.8:</b> Univariate Cox-Regressionsanalyse zu den Prädiktoren der Mortalität nach TIPS.....	59
<b>Tab.9:</b> Multivariate Cox-Regressionsanalyse zu den Prädiktoren der Mortalität nach TIPS.....	60
<b>Tab.10:</b> t-Tests für verbundene Stichproben zum Verlauf des MELD-Scores nach TIPS.....	61
<b>Tab.11:</b> t-Tests für verbundene Stichproben, getrennt nach lebend oder tot/LFU nach 365 t.....	62
<b>Tab.12:</b> t-Tests für unverbundene Stichproben, getrennt nach lebend oder tot/LFU nach 365 t.....	63
<b>Tab.13:</b> Binär logistische Regression zur 90-Tages-Mortalität mit fünf unabhängigen Variablen.....	64
<b>Tab.14:</b> Binär logistische Regression zur 90-Tages-Mortalität mit zwei unabhängigen Variablen.....	65
<b>Tab.15:</b> 90-Tages-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Scores und dessen Erhebungszeitpunktes (vor und nach TIPS-Implantation) .....	67
<b>Tab.16:</b> Laborparameter vor TIPS bei HCC-Patienten.....	68
<b>Tab.17:</b> Laborparameter 30 Tage nach TIPS bei HCC-Patienten.....	68

# Literaturverzeichnis

- Adlakha, N., Russo, M. W. (2020). Outcomes After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Cirrhotic Patients 70 Years and Older. *J Clin Med*, 9(2). doi:10.3390/jcm9020381
- Ahmed, R., Santhanam, P., Rayyan, Y. (2015). MELD-Na as a prognostic indicator of 30- and 90-day mortality in patients with end-stage liver disease after creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27(10), 1226-1227. doi:10.1097/meg.0000000000000412
- Al Sibae, M. R., Cappell, M. S. (2011). Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci*, 56(4), 977-987. doi:10.1007/s10620-010-1390-3
- Alessandria, C., Gaia, S., Marzano, A., Venon, W. D., Fadda, M., Rizzetto, M. (2004). Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16(6), 607-612.
- Angeli, P., Fasolato, S., Mazza, E., Okolicsanyi, L., Maresio, G., Velo, E., Galieto, A., Salinas, F., D'Aquino, M., Sticca, A., Gatta, A. (2010). Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*, 59(1), 98-104. doi:10.1136/gut.2008.176495
- Angeli, P., Gines, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., Moreau, R., Jalan, R., Sarin, S. K., Piano, S., Moore, K., Lee, S. S., Durand, F., Salerno, F., Caraceni, P., Kim, W. R., Arroyo, V., Garcia-Tsao, G. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*, 62(4), 968-974. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.029
- Angermayr, B., Cejna, M., Karnel, F., Gschwantler, M., Koenig, F., Pidlich, J., Mendel, H., Pichler, L., Wichlas, M., Kreil, A., Schmid, M., Ferlitsch, A., Lipinski, E., Brunner, H., Lammer, J., Ferenci, P., Gangl, A., Peck-Radosavljevic, M. (2003). Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 52(6), 879-885.
- Angermayr, B., Cejna, M., Koenig, F., Karnel, F., Hackl, F., Gangl, A., Peck-Radosavljevic, M., Vienna, T. S. G. (2003). Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology*, 38(4), 1043-1050. doi:10.1053/jhep.2003.50423
- Arabi, Y. M., Dara, S. I., Memish, Z., Al Abdulkareem, A., Tamim, H. M., Al-Shirawi, N., Parrillo, J. E., Dodek, P., Lapinsky, S., Feinstein, D., Wood, G., Dial, S., Zanotti, S., Kumar, A. (2012). Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*, 56(6), 2305-2315. doi:10.1002/hep.25931
- Ascha, M., Abuqayyas, S., Hanouneh, I., Alkukhun, L., Sands, M., Dweik, R. A., Tonelli, A. R. (2016). Predictors of mortality after transjugular portosystemic shunt. *World J Hepatol*, 8(11), 520-529. doi:10.4254/wjh.v8.i11.520
- Ascha, M., Hanouneh, M., M. S. A., Zein, N. N., Sands, M., Lopez, R., Hanouneh, I. A. (2016). Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt in Patients with Liver Cirrhosis and Model for End-Stage Liver Disease  $\geq 15$ . *Dig Dis Sci*. doi:10.1007/s10620-016-4185-3
- Bai, M., Qi, X. S., Yang, Z. P., Yang, M., Fan, D. M., Han, G. H. (2014). TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 20(10), 2704-2714. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2704
- Bajaj, J. S., Schubert, C. M., Heuman, D. M., Wade, J. B., Gibson, D. P., Topaz, A., Saeian, K., Hafeezullah, M., Bell, D. E., Sterling, R. K., Stravitz, R. T., Luketic, V., White, M. B., Sanyal, A. J. (2010). Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 138(7), 2332-2340. doi:10.1053/j.gastro.2010.02.015
- Bayraktar, U. D., Seren, S., Bayraktar, Y. (2007). Hepatic venous outflow obstruction: three similar syndromes. *World J Gastroenterol*, 13(13), 1912-1927.
- Belcher, J. M., Sanyal, A. J., Peixoto, A. J., Perazella, M. A., Lim, J., Thiessen-Philbrook, H., Ansari, N., Coca, S. G., Garcia-Tsao, G., Parikh, C. R. (2014). Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*, 60(2), 622-632. doi:10.1002/hep.26980
- Bernard, B., Grange, J. D., Khac, E. N., Amiot, X., Opolon, P., Poynard, T. (1999). Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*, 29(6), 1655-1661. doi:10.1002/hep.510290608
- Bernardi, M., Caraceni, P., Navickis, R. J., Wilkes, M. M. (2012). Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*, 55(4), 1172-1181. doi:10.1002/hep.24786
- Bernstein, D. E., Jeffers, L., Erhardtson, E., Reddy, K. R., Glazer, S., Squiban, P., Bech, R., Hedner, U., Schiff, E. R. (1997). Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology*, 113(6), 1930-1937. doi:10.1016/s0016-5085(97)70013-1
- Bettinger, D., Knuppel, E., Euringer, W., Spangenberg, H. C., Rossle, M., Thimme, R., Schultheiss, M. (2015). Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) in 40 patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 41(1), 126-136. doi:10.1111/apt.12994
- Biggins, S. W., Kim, W. R., Terrault, N. A., Saab, S., Balan, V., Schiano, T., Benson, J., Therneau, T., Kremers, W., Wiesner, R., Kamath, P., Klintmalm, G. (2006). Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 130(6), 1652-1660. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.010

- Bloom, S., Kemp, W., Lubel, J. (2015). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*, 45(1), 16-26. doi:10.1111/imj.12590
- Bosch, J., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., Garcia-Pagan, J. C. (2009). The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(10), 573-582. doi:10.1038/nrgastro.2009.149
- Bosch, J., Abraldes, J. G., Fernandez, M., Garcia-Pagan, J. C. (2010). Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol*, 53(3), 558-567. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.021
- Bosch, J., Garcia-Pagan, J. C., Berzigotti, A., Abraldes, J. G. (2006). Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis*, 26(4), 348-362. doi:10.1055/s-2006-951603
- Bossen, L., Krag, A., Vilstrup, H., Watson, H., Jepsen, P. (2016). Nonselective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology*, 63(6), 1968-1976. doi:10.1002/hep.28352
- Boyer, T. D., Haskal, Z. J. (2005). American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *J Vasc Interv Radiol*, 16(5), 615-629. doi:10.1097/01.RVI.0000157297.91510.21
- Boyer, T. D., Haskal, Z. J. (2010). The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology*, 51(1), 306. doi:10.1002/hep.23383
- Boyer, T. D., Sanyal, A. J., Wong, F., Frederick, R. T., Lake, J. R., O'Leary, J. G., Ganger, D., Jamil, K., Pappas, S. C. (2016). Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*, 150(7), 1579-1589.e1572. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.026
- Brand, M., Prodehl, L., Ede, C. J. (2018). Surgical portosystemic shunts versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal haemorrhage in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, Cd001023. doi:10.1002/14651858.CD001023.pub3
- Buob, S., Johnston, A. N., Webster, C. R. (2011). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*, 25(2), 169-186. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00691.x
- Bureau, C., Garcia-Pagan, J. C., Otal, P., Pomier-Layrargues, G., Chabbert, V., Cortez, C., Perreault, P., Abraldes, J. G., Bouchard, L. (2004). Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*, 126(2), 469-475. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.016
- Bureau, C., Pagan, J. C., Layrargues, G. P., Metivier, S., Bellot, P., Perreault, P., Otal, P., Abraldes, J. G., Peron, J. M., Rousseau, H., Bosch, J., Vinel, J. P. (2007). Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int*, 27(6), 742-747. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01522.x
- Bureau, C., Thabut, D., Oberti, F., Dharancy, S., Carbonell, N., Bouvier, A., Mathurin, P., Otal, P., Cabarrou, P., Peron, J. M., Vinel, J. P. (2017). Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*, 152(1), 157-163. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.016
- Caca, K., Klinger, C., Rössle, M. (2014). TIPS in der Behandlung der portalen Hypertension (ed.): UNI-MED Science.
- Cardenas, A., Arroyo, V. (2005). Refractory ascites. *Dig Dis*, 23(1), 30-38. doi:10.1159/000084723
- Casadaban, L. C., Gabra, M. G., Parvinian, A., Minocha, J., Knuttinen, M. G., Bui, J. T., Gaba, R. C. (2014). Impact of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation on intermediate-term model for end-stage liver disease score progression. *Transplant Proc*, 46(5), 1384-1388. doi:10.1016/j.transproceed.2013.12.053
- Casado, M., Bosch, J., Garcia-Pagan, J. C., Bru, C., Banares, R., Bandi, J. C., Escorsell, A., Rodriguez-Laiz, J. M., Gilabert, R., Feu, F., Schorlemer, C., Echenagusia, A., Rodes, J. (1998). Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology*, 114(6), 1296-1303.
- Chalasan, N., Clark, W. S., Martin, L. G., Kamean, J., Khan, M. A., Patel, N. H., Boyer, T. D. (2000). Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology*, 118(1), 138-144.
- Child, C., Turcotte, J. (1964a). Surgery and portal hypertension. Philadelphia: Saunders.
- Child, C., Turcotte, J. (1964b). Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1-85.
- Christensen, E. (1987). Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology*, 7, 1346-1358.
- Christensen, E., Schlichting, P., Fauerholdt, L., Gluud, C., Andersen, P. K., Juhl, E., Poulsen, H., Tygstrup, N. (1984). Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*, 4(3), 430-435.
- Cichoż-Lach, H., Celinski, K., Slomka, M., Kasztelan-Szczerbinska, B. (2008). Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol*, 59 Suppl 2, 231-238.
- Clark, T. W. (2008). Management of shunt dysfunction in the era of TIPS endografts. *Tech Vasc Interv Radiol*, 11(4), 212-216. doi:10.1053/j.tvir.2009.04.003
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2 ed.): Hillsdale, N.J. : L. Erlbaum Associates.
- Colapinto, R. F., Stronell, R. D., Birch, S. J., Langer, B., Blendis, L. M., Greig, P. D., Gilas, T. (1982). Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Gruntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J*, 126(3), 267-268.
- Colapinto, R. F., Stronell, R. D., Gildiner, M., Ritchie, A. C., Langer, B., Taylor, B. R., Blendis, L. M. (1983). Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*, 140(4), 709-714. doi:10.2214/ajr.140.4.709



- Corrao, G., Ferrari, P., Zambon, A., Torchio, P. (1997). Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *J Stud Alcohol*, 58(5), 486-494.
- Cox, D. (1972). Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*.
- Cura, M., Cura, A., Suri, R., El-Merhi, F., Lopera, J., Kroma, G. (2008). Causes of TIPS dysfunction. *AJR Am J Roentgenol*, 191(6), 1751-1757. doi:10.2214/AJR.07.3534
- D'Amico, G., Luca, A., Morabito, A., Miraglia, R., D'Amico, M. (2005). Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 129(4), 1282-1293. doi:10.1053/j.gastro.2005.07.031
- Deltenre, P., Trepo, E., Rudler, M., Monescillo, A., Fraga, M., Denys, A., Doerig, C., Fournier, N., Moreno, C., Moradpour, D., Bureau, C., Thabut, D. (2015). Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27(9), e1-9. doi:10.1097/meg.0000000000000403
- Dhanasekaran, R., Gonzales, P., West, J., Subramanian, R., Parekh, S. (2012). Predictors of early mortality post transjugular intrahepatic portosystemic shunts and the role of hepatic venous pressure gradient. *Gastrointestinal Intervention*.
- Ducoin, H., El-Khoury, J., Rousseau, H., Barange, K., Peron, J. M., Pierragi, M. T., Rumeau, J. L., Pascal, J. P., Vinel, J. P., Joffre, F. (1997). Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 25(5), 1064-1069. doi:10.1002/hep.510250503
- EASL. (2010). EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 53(3), 397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004
- EASL. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 69(2), 406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
- Eicher, L., Umgelter, A., Hapfelmeier, A., Wildgruber, M. (2020). 90-day mortality is lower after as compared to before transjugular intrahepatic portosystemic shunt at the same model for end-stage liver disease score. *J Hepatol*, (73), 706-708. doi:10.1016/S0168-8278(20)31876-6
- Escorsell, A., Pavel, O., Cardenas, A., Morillas, R., Llop, E., Villanueva, C., Garcia-Pagan, J. C., Bosch, J. (2016). Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*, 63(6), 1957-1967. doi:10.1002/hep.28360
- Eurotransplant. Retrieved from <https://www.eurotransplant.org>
- Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., Donato, F. (2004). Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127(5 Suppl 1), S35-50. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.014
- Fernandez, M., Vizzutti, F., Garcia-Pagan, J. C., Rodes, J., Bosch, J. (2004). Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*, 126(3), 886-894.
- Ferral, H., Gamboa, P., Postoak, D. W., Albernaz, V. S., Young, C. R., Speeg, K. V., McMahan, C. A. (2004). Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology*, 231(1), 231-236. doi:10.1148/radiol.2311030967
- Fidelman, N., Kwan, S. W., LaBerge, J. M., Gordon, R. L., Ring, E. J., Kerlan, R. K., Jr. (2012). The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update. *AJR Am J Roentgenol*, 199(4), 746-755. doi:10.2214/AJR.12.9101
- Freeman, R. B., Wiesner, R. H., Edwards, E., Harper, A., Merion, R., Wolfe, R. (2004). Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*, 10(1), 7-15. doi:10.1002/lt.20024
- Gaba, R. C., Couture, P. M., Bui, J. T., Knuttinen, M. G., Walzer, N. M., Kallwitz, E. R., Berkes, J. L., Cotler, S. J. (2013). Prognostic capability of different liver disease scoring systems for prediction of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol*, 24(3), 411-420, 420 e411-414; quiz 421. doi:10.1016/j.jvir.2012.10.026
- Gaba, R. C., Parvinian, A., Casadaban, L. C., Couture, P. M., Zivin, S. P., Lakhoo, J., Minocha, J., Ray, C. E., Jr., Knuttinen, M. G., Bui, J. T. (2015). Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol*, 70(5), e51-57. doi:10.1016/j.crad.2015.02.002
- Gaba, R. C., Shah, K. D., Couture, P. M., Parvinian, A., Minocha, J., Knuttinen, M. G., Bui, J. T. (2013). Within-patient temporal variance in MELD score and impact on survival prediction after TIPS creation. *Ann Hepatol*, 12(5), 797-802.
- Garcia-Pagan, J. C., Caca, K., Bureau, C., Laleman, W., Appenrodt, B., Luca, A., Abraldes, J. G., Nevens, F., Vinel, J. P., Mossner, J., Bosch, J. (2010). Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*, 362(25), 2370-2379. doi:10.1056/NEJMoa0910102
- Garcia-Pagan, J. C., Gracia-Sancho, J., Bosch, J. (2012). Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*, 57(2), 458-461. doi:10.1016/j.jhep.2012.03.007
- Garcia-Tsao, G., Groszmann, R. J., Fisher, R. L., Conn, H. O., Atterbury, C. E., Glickman, M. (1985). Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 5(3), 419-424.
- Gazzera, C., Righi, D., Doriguzzi Breatta, A., Rossato, D., Camerano, F., Valle, F., Gandini, G. (2012). Emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): results, complications and predictors of mortality in the first month of follow-up. *Radiol Med*, 117(1), 46-53. doi:10.1007/s11547-011-0682-9
- Gazzera, C., Righi, D., Valle, F., Ottobrelli, A., Grosso, M., Gandini, G. (2009). Fifteen years' experience with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using bare stents: retrospective review of clinical and technical aspects. *Radiol Med*, 114(1), 83-94. doi:10.1007/s11547-008-0349-3
- Gerbes, A. L. (2016). Liver Cirrhosis and Kidney. *Dig Dis*, 34(4), 387-390. doi:10.1159/000444553

- Gerbes, A. L., Gülberg, V., Sauerbruch, T., Wiest, R., Appenrodt, b., Bahr, M. J., Dollinger, M. M., Rössle, M., Schepke, M. (2001). German S3-Guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Z Gastroenterol*.
- Gerbes, A. L., Labenz, J., Gülberg, V., Wiest, R., Appenrodt, b., Dollinger, M. M., Gundling, F., Holstege, A., Jansen, P. L., Steib, C. J., Trebicka, J., Zipprich, A. (2018). Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“.
- Gheorghe, L., Iacob, S., Iacob, R., Gheorghe, C., Popescu, I. (2007). Variation of the MELD score as a predictor of death on the waiting list for liver transplantation. *J Gastrointestin Liver Dis*, 16(3), 267-272.
- Ginès, A., Escorsell, A., Ginès, P., Saló, J., Jiménez, W., Inglada, L., Navasa, M., Clària, J., Rimola, A., Arroyo, V., et al. (1993). Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, 105(1), 229-236. doi:10.1016/0016-5085(93)90031-7
- Gines, P., Cardenas, A., Arroyo, V., Rodes, J. (2004). Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*, 350(16), 1646-1654. doi:10.1056/NEJMra035021
- Gordon, J. D., Colapinto, R. F., Abecassis, M., Makowka, L., Langer, B., Blendis, L. M., Taylor, B., Stronell, R. D. (1987). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. *Can J Surg*, 30(1), 45-49.
- Gotlieb, N., Brill, J., Shibolet, O., Sherf-Dagan, S., Kori, I. (2018). Characteristics, Outcomes and Predictors of Mortality in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *J Clin Gastroenterol Hepatol*, 2. doi:10.21767/2575-7733.1000044.
- Gracia-Sancho, J., Marrone, G., Fernandez-Iglesias, A. (2019). Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(4), 221-234. doi:10.1038/s41575-018-0097-3
- Groszmann, R. J., Glickman, M., Blei, A. T., Storer, E., Conn, H. O. (1979). Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology*, 76(2), 253-258.
- Groszmann, R. J., Wongcharatrawee, S. (2004). The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*, 39(2), 280-282. doi:10.1002/hep.20062
- Guerrini, G. P., Pleguezuelo, M., Maimone, S., Calvaruso, V., Xirouchakis, E., Patch, D., Rolando, N., Davidson, B., Rolles, K., Burroughs, A. (2009). Impact of tips preliver transplantation for the outcome posttransplantation. *Am J Transplant*, 9(1), 192-200. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02472.x
- Gur, I., Diggs, B. S., Orloff, S. L. (2014). Surgical portosystemic shunts in the era of TIPS and liver transplantation are still relevant. *HPB (Oxford)*, 16(5), 481-493. doi:10.1111/hpb.12163
- Guy, J., Peters, M. G. (2013). Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 9(10), 633-639.
- Guy, J., Somsouk, M., Shiboski, S., Kerlan, R., Inadomi, J. M., Biggins, S. W. (2009). New model for end stage liver disease improves prognostic capability after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7(11), 1236-1240. doi:10.1016/j.cgh.2009.06.009
- Hansen, H. C. (2013). Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien: Diagnose, Therapie, Prognose. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Haskal, Z. J. (1999). Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology*, 213(3), 759-766. doi:10.1148/radiology.213.3.r99dc28759
- Haskal, Z. J., Brennecke, L. J. (1999). Porous and nonporous polycarbonate urethane stent-grafts for TIPS formation: biologic responses. *J Vasc Interv Radiol*, 10(9), 1255-1263.
- Heinzow, H. S., Lenz, P., Kohler, M., Reinecke, F., Ullerich, H., Domschke, W., Domagk, D., Meister, T. (2012). Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 18(37), 5211-5218. doi:10.3748/wjg.v18.i37.5211
- Helmy, A., Al Kahtani, K., Al Fadda, M. (2008). Updates in the pathogenesis, diagnosis and management of ectopic varices. *Hepatology Int*, 2(3), 322-334. doi:10.1007/s12072-008-9074-1
- Hennenberg, M., Trebicka, J., Sauerbruch, T., Heller, J. (2008). Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut*, 57(9), 1300-1314. doi:10.1136/gut.2007.144584
- Hobolth, L., Moller, S., Gronbaek, H., Roelsgaard, K., Bendtsen, F., Feldager Hansen, E. (2012). Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol*, 47(4), 467-474. doi:10.3109/00365521.2012.666673
- Hong, G., Lee, K. W., Suh, S., Yoo, T., Kim, H., Park, M. S., Choi, Y., Yi, N. J., Suh, K. S. (2013). The model for end-stage liver disease score-based system predicts short term mortality better than the current Child-Turcotte-Pugh score-based allocation system during waiting for deceased liver transplantation. *J Korean Med Sci*, 28(8), 1207-1212. doi:10.3346/jkms.2013.28.8.1207
- Huang, Q., Wu, X., Fan, X., Cao, J., Han, J., Xu, L., Li, N. (2010). Comparison study of Doppler ultrasound surveillance of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent versus bare stent in transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Ultrasound*, 38(7), 353-360. doi:10.1002/jcu.20709
- Hussain, S. M., Sureshkumar, K. K. (2018). Refining the Role of Simultaneous Liver Kidney Transplantation. *J Clin Transl Hepatol*, 6(3), 289-295. doi:10.14218/jcth.2017.00065
- Itkin, M., Trerotola, S. O., Stavropoulos, S. W., Patel, A., Mondschein, J. I., Soulen, M. C., Tuite, C. M., Shlansky-Goldberg, R. D., Faust, T. W., Reddy, K. R., Solomon, J. A., Clark, T. W. (2006). Portal flow and arteriportal shunting after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol*, 17(1), 55-62. doi:10.1097/01.rvi.0000191362.75969.f6
- Iwakiri, Y. (2014). Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*, 18(2), 281-291. doi:10.1016/j.cld.2013.12.001
- Iwakiri, Y., Groszmann, R. J. (2006). The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*, 43(2 Suppl 1), S121-131. doi:10.1002/hep.20993

- Jabbour, N., Zajko, A. B., Orons, P. D., Irish, W., Bartoli, F., Marsh, W. J., Dodd, G. D., 3rd, Aldreghitti, L., Colangelo, J., Rakela, J., Fung, J. J. (1996). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with end-stage liver disease: results in 85 patients. *Liver Transpl Surg*, 2(2), 139-147.
- Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., D'Amico, G., Dickson, E. R., Kim, W. R. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2), 464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172
- Kaplan Meier, P. (1959). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*.
- Kijak, A. D. (2010). Evaluation der Langzeitoffenheit des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts: Vergleich eines ePTFE-membrantragenden Stents mit einem nicht membrantragenden Stent. Universität Hamburg.
- Krag, A., Wiest, R., Albillos, A., Gluud, L. L. (2012). The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*, 61(7), 967-969. doi:10.1136/gutjnl-2011-301348
- Kuiper, J. J., de Man, R. A., van Buuren, H. R. (2007). Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 26 Suppl 2, 183-193. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03482.x
- Kumar, A., Sharma, P., Sarin, S. K. (2008). Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol*, 27(2), 74-80.
- Kuo, Y. C., Kohi, M. P., Naeger, D. M., Tong, R. T., Kolli, K. P., Taylor, A. G., Laberge, J. M., Kerlan, R. K., Jr., Fidelman, N. (2013). Efficacy of TACE in TIPS patients: comparison of treatment response to chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with and without a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36(5), 1336-1343. doi:10.1007/s00270-013-0698-8
- Laleman, W., Landeghem, L., Wilmer, A., Fevery, J., Nevens, F. (2005). Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*, 25(6), 1079-1090. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01163.x
- Lauermann, J., Potthoff, A., Mc Cavert, M., Marquardt, S., Vaske, B., Rosenthal, H., von Hahn, T., Wacker, F., Meyer, B. C., Rodt, T. (2016). Comparison of Technical and Clinical Outcome of Transjugular Portosystemic Shunt Placement Between a Bare Metal Stent and a PTFE-Stentgraft Device. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 39(4), 547-556. doi:10.1007/s00270-015-1209-x
- Lee, Y. H., Hsu, C. Y., Hsia, C. Y., Huang, Y. H., Su, C. W., Lin, H. C., Chiou, Y. Y., Huo, T. I. (2012). A prognostic model for patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria undergoing non-transplant therapies, based on 1106 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 36(6), 551-559. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05226.x
- Lerrigo, R., Beste, L. A., Leipertz, S. L., Green, P. K., Lok, A. S., Kogut, M. J., Ioannou, G. N. (2016). Characteristics and outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt recipients in the VA Healthcare System. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 28(6), 667-675. doi:10.1097/meg.0000000000000604
- Levick, J. R., Michel, C. C. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*, 87(2), 198-210. doi:10.1093/cvr/cvq062
- Li, Y., Zhang, Z., Shi, J., Jin, L., Wang, L., Xu, D., Wang, F. S. (2015). Risk factors for naturally-occurring early-onset hepatocellular carcinoma in patients with HBV-associated liver cirrhosis in China. *Int J Clin Exp Med*, 8(1), 1205-1212.
- Liu, L., Zhao, Y., Qi, X., Cai, G., He, C., Guo, W., Yin, Z., Chen, H., Chen, X., Fan, D., Han, G. (2014). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic portal hypertension in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Hepatol Res*, 44(6), 621-630. doi:10.1111/hepr.12162
- Lopera, J. E. (2005). Role of emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Semin Intervent Radiol*, 22(4), 253-265. doi:10.1055/s-2005-925551
- Luca, A., Miraglia, R., Maruzzelli, L., D'Amico, M., Tuzzolino, F. (2016). Early Liver Failure after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Cirrhosis with Model for End-Stage Liver Disease Score of 12 or Less: Incidence, Outcome, and Prognostic Factors. *Radiology*, 280(2), 622-629. doi:10.1148/radiol.2016151625
- Madoff, D. C., Wallace, M. J., Ahrar, K., Saxon, R. R. (2004). TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular techniques. *Radiographics*, 24(1), 21-36; discussion 36-27. doi:10.1148/rg.241035028
- Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J., ter Borg, P. C. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4), 864-871. doi:10.1053/he.2000.5852
- Mann, R. E., Smart, R. G., Govoni, R. (2003). The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*, 27(3), 209-219.
- Marot, A., Henrion, J., Knebel, J. F., Moreno, C., Deltenre, P. (2017). Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and non-alcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. *PLoS One*, 12(10), e0186715. doi:10.1371/journal.pone.0186715
- Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C., Wedemeyer, H. (2015). *Hepatology - A clinical Textbook*: Flying Publisher.
- Meirelles Junior, R. F., Salvalaggio, P., Rezende, M. B., Evangelista, A. S., Guardia, B. D., Matielo, C. E., Neves, D. B., Pandullo, F. L., Felga, G. E., Alves, J. A., Curvelo, L. A., Diaz, L. G., Rusi, M. B., Viveiros Mde, M., Almeida, M. D., Pedroso, P. T., Rocco, R. A., Meira Filho, S. P. (2015). Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*, 13(1), 149-152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164

- Membreno, F., Baez, A. L., Pandula, R., Walser, E., Lau, D. T. (2005). Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. *J Gastroenterol Hepatol*, 20(3), 474-481. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03601.x
- Merion, R. M. (2004). When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl*, 10(10 Suppl 2), S69-73. doi:10.1002/lt.20265
- Merion, R. M., Wolfe, R. A., Dykstra, D. M., Leichtman, A. B., Gillespie, B., Held, P. J. (2003). Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl*, 9(1), 12-18. doi:10.1053/jlts.2003.50009
- Middleton, W. D., Teefey, S. A., Darcy, M. D. (2003). Doppler evaluation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Ultrasound Q*, 19(2), 56-70; quiz 108 - 110. doi:10.1097/00013644-200306000-00002
- Mitchell, M. C., Boitnott, J. K., Kaufman, S., Cameron, J. L., Maddrey, W. C. (1982). Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)*, 61(4), 199-218.
- Monescillo, A., Martinez-Lagares, F., Ruiz-del-Arbol, L., Sierra, A., Guevara, C., Jimenez, E., Marrero, J. M., Buceta, E., Sanchez, J., Castellot, A., Penate, M., Cruz, A., Pena, E. (2004). Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*, 40(4), 793-801. doi:10.1002/hep.20386
- Montano-Loza, A. J., Meza-Junco, J., Prado, C. M., Lieffers, J. R., Baracos, V. E., Bain, V. G., Sawyer, M. B. (2012). Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10(2), 166-173. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028
- Montgomery, A., Ferral, H., Vasan, R., Postoak, D. W. (2005). MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 28(3), 307-312. doi:10.1007/s00270-004-0145-y
- Moore, K. P., Aithal, G. P. (2006). Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 55 Suppl 6, vi1-12. doi:10.1136/gut.2006.099580
- Mumtaz, K., Metwally, S., Modi, R. M., Patel, N., Tumin, D., Michaels, A. J., Hanje, J., El-Hinnawi, A., Hayes, D., Jr., Black, S. M. (2017). Impact of transjugular intrahepatic porto-systemic shunt on post liver transplantation outcomes: Study based on the United Network for Organ Sharing database. *World J Hepatol*, 9(2), 99-105. doi:10.4254/wjh.v9.i2.99
- Myers, R. P., Shaheen, A. A., Faris, P., Aspinall, A. I., Burak, K. W. (2013). Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *PLoS One*, 8(1), e51926. doi:10.1371/journal.pone.0051926
- Nilsson, E., Anderson, H., Sargenti, K., Lindgren, S., Prytz, H. (2019). Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 49(11), 1421-1430. doi:10.1111/apt.15255
- Njei, B., McCarty, T. R., Garcia-Tsao, G. (2016). Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters. *Gut*, 65(8), 1393-1394. doi:10.1136/gutjnl-2016-312129
- Njei, B., McCarty, T. R., Laine, L. (2017). Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*, 32(4), 852-858. doi:10.1111/jgh.13593
- Ochs, A., Rossle, M., Haag, K., Hauenstein, K. H., Deibert, P., Siegerstetter, V., Huonker, M., Langer, M., Blum, H. E. (1995). The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*, 332(18), 1192-1197. doi:10.1056/nejm199505043321803
- Organspende, D. S. f. Retrieved from <https://www.dso.de>
- Otal, P., Rousseau, H., Vinel, J. P., Ducoin, H., Hassissene, S., Joffre, F. (1999). High occlusion rate in experimental transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with a Dacron-covered nitinol stent. *J Vasc Interv Radiol*, 10(2 Pt 1), 183-188.
- Palmaz, J. C., Garcia, F., Sibbitt, R. R., Tio, F. O., Kopp, D. T., Schwesinger, W., Lancaster, J. L., Chang, P. (1986). Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol*, 147(6), 1251-1254. doi:10.2214/ajr.147.6.1251
- Palmaz, J. C., Sibbitt, R. R., Reuter, S. R., Garcia, F., Tio, F. O. (1985). Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. *AJR Am J Roentgenol*, 145(4), 821-825. doi:10.2214/ajr.145.4.821
- Pan, J. J., Chen, C., Caridi, J. G., Geller, B., Firpi, R., Machicao, V. I., Hawkins, I. F., Jr., Soldevila-Pico, C., Nelson, D. R., Morelli, G. (2008). Factors predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 15 years' experience from a single tertiary medical center. *J Vasc Interv Radiol*, 19(11), 1576-1581. doi:10.1016/j.jvir.2008.07.021
- Parvinian, A., Shah, K. D., Couture, P. M., Minocha, J., Knuttinen, M. G., Bui, J. T., Gaba, R. C. (2013). Older patient age may predict early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in individuals at intermediate risk. *J Vasc Interv Radiol*, 24(7), 941-946. doi:10.1016/j.jvir.2013.03.018
- Patch, D., Nikolopoulou, V., McCormick, A., Dick, R., Armonis, A., Wannamethee, G., Burroughs, A. (1998). Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J Hepatol*, 28(3), 454-460.
- Peck-Radosavljevic, M., Angermayr, B., Datz, C., Ferlitsch, A., Ferlitsch, M., Fuhrmann, V., Hafner, M., Kramer, L., Maieron, A., Payer, B., Reiberger, T., Stauber, R., Steininger, R., Trauner, M., Thurnher, S., Ulbrich, G., Vogel, W., Zoller, H., Graziadei, I., Austrian Society of, G., Hepatology. (2013). Austrian consensus on the definition and treatment of portal hypertension and its complications (Billroth II). *Wien Klin Wochenschr*, 125(7-8), 200-219. doi:10.1007/s00508-013-0337-z
- Perarnau, J. M., Le Gouge, A., Nicolas, C., d'Alteroche, L., Borentain, P., Saliba, F., Minello, A., Anty, R., Chagneau-Derrode, C., Bernard, P. H., Abergel, A., Ollivier-Hourmand, I., Gournay, J., Ayoub, J., Gaborit, C., Rusch, E., Giraudeau, B., group, S.-T. (2014). Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic

- portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *J Hepatol*, 60(5), 962-968. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.015
- Peter, P., Andrej, Z., Katarina, S. P., Manca, G., Pavel, S. (2013). Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 398172. doi:10.1155/2013/398172
- Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60(8), 646-649.
- Qi, X., Tian, Y., Zhang, W., Yang, Z., Guo, X. (2017). Covered versus bare stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol*, 10(1), 32-41. doi:10.1177/1756283x16671286
- Qiu, B., Li, K., Dong, X., Liu, F. Q. (2017). Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Portal Hypertension in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 40(9), 1372-1382. doi:10.1007/s00270-017-1655-8
- Qiu, B., Zhao, M. F., Yue, Z. D., Zhao, H. W., Wang, L., Fan, Z. H., He, F. L., Dai, S., Yao, J. N., Liu, F. Q. (2015). Combined transjugular intrahepatic portosystemic shunt and other interventions for hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 21(43), 12439-12447. doi:10.3748/wjg.v21.i43.12439
- Rajan, D. K., Haskal, Z. J., Clark, T. W. (2002). Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 13(2 Pt 1), 155-161.
- Ravaioli, M., Grazi, G. L., Ballardini, G., Cavrini, G., Ercolani, G., Cescon, M., Zanella, M., Cucchetti, A., Tuci, F., Del Gaudio, M., Varotti, G., Vetrone, G., Trevisani, F., Bolondi, L., Pinna, A. D. (2006). Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center. *Am J Transplant*, 6(7), 1572-1577. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01354.x
- Rees, C. J., Rose, J. D., Record, C. O., Day, C. P., Bassendine, M. F., James, O. F., Hudson, M. (1997). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a limited role in refractory ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 9(10), 969-973.
- Reiberger, T., Mandorfer, M. (2017). Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 66(4), 849-859. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.001
- Reiberger, T., Puspok, A., Schoder, M., Baumann-Durchschein, F., Bucsics, T., Datz, C., Dolak, W., Ferlitsch, A., Finkenstedt, A., Graziadei, I., Hametner, S., Karnel, F., Krones, E., Maieron, A., Mandorfer, M., Peck-Radosavljevic, M., Rainer, F., Schwabl, P., Stadlbauer, V., Stauber, R., Tilg, H., Trauner, M., Zoller, H., Schofl, R., Fickert, P. (2017). Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien Klin Wochenschr*, 129(Suppl 3), 135-158. doi:10.1007/s00508-017-1262-3
- Reynaert, H., Thompson, M. G., Thomas, T., Geerts, A. (2002). Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut*, 50(4), 571-581.
- Richter, G. M., Palmaz, J. C., Noldge, G., Rossle, M., Siegerstetter, V., Franke, M., Wenz, W. (1989). [The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method]. *Radiologe*, 29(8), 406-411.
- Ripamonti, R., Ferral, H., Alonzo, M., Patel, N. H. (2006). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-related complications and practical solutions. *Semin Intervent Radiol*, 23(2), 165-176. doi:10.1055/s-2006-941447
- Rochling, F. A., Zetterman, R. K. (2009). Management of ascites. *Drugs*, 69(13), 1739-1760. doi:10.2165/11316390-000000000-00000
- Rosch, J., Hanafee, W. N., Snow, H. (1969). Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology*, 92(5), 1112-1114. doi:10.1148/92.5.1112
- Rossi, P., Salvatori, F. M., Fanelli, F., Bezzi, M., Rossi, M., Marcelli, G., Pepino, D., Riggio, O., Passariello, R. (2004). Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology*, 231(3), 820-830. doi:10.1148/radiol.2313030349
- Rossle, M. (2013). TIPS: 25 years later. *J Hepatol*, 59(5), 1081-1093. doi:10.1016/j.jhep.2013.06.014
- Rössle, M., Deibert, P., Haag, K. (1997). Randomized trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet*, 349(9058), 1043-1049. doi:10.1016/s0140-6736(96)08189-5
- Rossle, M., Gerbes, A. L. (2010). TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*, 59(7), 988-1000. doi:10.1136/gut.2009.193227
- Rössle, M., Maruschke, L., Schmidt, A. R., Schultheiss, M. (2017). Early versus rescue transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with acute variceal bleeding. *AME Medical Journal*.
- Rossle, M., Ochs, A., Gulberg, V., Siegerstetter, V., Holl, J., Deibert, P., Olschewski, M., Reiser, M., Gerbes, A. L. (2000). A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med*, 342(23), 1701-1707. doi:10.1056/NEJM200006083422303
- Rössle, M., Richter, G. M., G., N. (1988). Performance of an intrahepatic portocaval shunt (PCS) using a catheter technique: a case report. *Hepatology*.
- Rossle, M., Siegerstetter, V., Huber, M., Ochs, A. (1998). The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver*, 18(2), 73-89.
- Russo, M. W., Jacques, P. F., Mauro, M., Odell, P., Brown, R. S., Jr. (2002). Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl*, 8(3), 271-277. doi:10.1053/jlts.2002.31653
- Saad, N., Rude, M. K., Darcy, M., Hanin, J. B., Wentworth, A., Korenblat, K. M. (2016). Older age is associated with increased early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Ann Hepatol*, 15(2), 215-221. doi:10.5604/16652681.1193716

- Salerno, F., Camma, C., Enea, M., Rossle, M., Wong, F. (2007). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 133(3), 825-834. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.020
- Salerno, F., Merli, M., Cazzaniga, M., Valeriano, V., Rossi, P., Lovaria, A., Meregaglia, D., Nicolini, A., Lubatti, L., Riggio, O. (2002). MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*, 36(4), 494-500.
- Sanyal, A. J., Bosch, J., Blei, A., Arroyo, V. (2008). Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*, 134(6), 1715-1728. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.007
- Sanyal, A. J., Freedman, A. M., Luketic, V. A., Purdum, P. P., Shiffman, M. L., Tisnado, J., Cole, P. E. (1996). Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology*, 111(1), 138-146.
- Saugel, B., Phillip, V., Gaa, J., Berger, H., Lersch, C., Schultheiss, C., Thies, P., Schneider, H., Hollthaler, J., Herrmann, A., Schmid, R. M., Huber, W. (2012). Advanced hemodynamic monitoring before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: implications for selection of patients—a prospective study. *Radiology*, 262(1), 343-352. doi:10.1148/radiol.11110043
- Saxon, R. R., Mendel-Hartvig, J., Corless, C. L., Rabkin, J., Uchida, B. T., Nishimine, K., Keller, F. S. (1996). 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*.
- Schepke, M., Roth, F., Fimmers, R., Brensing, K. A., Sudhop, T., Schild, H. H., Sauerbruch, T. (2003). Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol*, 98(5), 1167-1174. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07515.x
- Schmidt, J., Muller, S. A., Mehrabi, A., Schemmer, P., Buchler, M. W. (2008). [Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]. *Chirurg*, 79(2), 112-120. doi:10.1007/s00104-007-1452-z
- Schönfeld, I. (2004). Prädiktoren für die Mortalität von Patienten mit refraktärem Aszites nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS). Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Department of medicine.
- Schouten, J., Michielsen, P. P. (2007). Treatment of cirrhotic ascites. *Acta Gastroenterol Belg*, 70(2), 217-222.
- Shalimar, Gamanagatti, S. R., Patel, A. H., Kedia, S., Nayak, B., Gunjan, D., Ranjan, G., Paul, S. B., Acharya, S. K. (2017). Long-term outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in Indian patients with Budd-Chiari syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 29(10), 1174-1182. doi:10.1097/meg.0000000000000945
- Sheer, T. A., Runyon, B. A. (2005). Spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis*, 23(1), 39-46. doi:10.1159/000084724
- Sherlock, S. (1961). Portal hypertension. *Prog Liver Dis*, 1, 145-161.
- Simonetto, D. A., Liu, M., Kamath, P. S. (2019). Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*, 94(4), 714-726. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.020
- Sottiurai, V. S., Yao, J. S., Flinn, W. R., Batson, R. C. (1983). Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. *Surgery*, 93(6), 809-817.
- Stanley, A. J., Jalan, R., Forrest, E. H., Redhead, D. N., Hayes, P. C. (1996). Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. *Gut*, 39(3), 479-485.
- Starzl, T. E., Iwatsuki, S., Van Thiel, D. H., Gartner, J. C., Zitelli, B. J., Malatack, J. J., Schade, R. R., Shaw, B. W., Jr., Hakala, T. R., Rosenthal, J. T., Porter, K. A. (1982). Evolution of liver transplantation. *Hepatology*, 2(5), 614-636. doi:10.1002/hep.1840020516
- Strunk, H., Marinova, M. (2018). Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Rofo*, 190(8), 701-711. doi:10.1055/a-0628-7347
- Tanihata, H., Saxon, R. R., Kubota, Y., Pavcnik, D., Uchida, B. T., Rosch, J., Keller, F. S., Yamada, R., Sato, M. (1997). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with silicone-covered Wallstents: results in a swine model. *Radiology*, 205(1), 181-184. doi:10.1148/radiology.205.1.9314982
- Tannapfel, A., Klöppel, G. (2020). Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas.
- Taslakian, B., Faraj, W., Khalife, M., Al-Kutoubi, A., El-Merhi, F., Saade, C., Hallal, A., Haydar, A. (2015). Assessment of surgical portosystemic shunts and associated complications: The diagnostic and therapeutic role of radiologists. *Eur J Radiol*, 84(8), 1525-1539. doi:10.1016/j.ejrad.2015.04.021
- Teng, G. J., Bettmann, M. A., Hoopes, P. J., Ermeling, B. L., Yang, L., Wagner, R. J. (1998). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in a porcine model: histologic characteristics at the early stage. *Acad Radiol*, 5(8), 547-555.
- Thalheimer, U., Leandro, G., Samonakis, D. N., Triantos, C. K., Patch, D., Burroughs, A. K. (2005). Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. *Dig Liver Dis*, 37(8), 601-608. doi:10.1016/j.dld.2005.02.009
- Thomas, W. P., Reed, J. R., Bauer, T. G., Breznock, E. M. (1984). Constrictive pericardial disease in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 184(5), 546-553.
- Toubia, N., Sanyal, A. J. (2008). Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am*, 92(3), 551-574, viii. doi:10.1016/j.mcna.2007.12.003
- Tripathi, D., Ferguson, J., Barkell, H., Macbeth, K., Ireland, H., Redhead, D. N., Hayes, P. C. (2006). Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18(3), 225-232.

- Tripodi, A., Primignani, M., Chantarangkul, V., Dell'Era, A., Clerici, M., de Franchis, R., Colombo, M., Mannucci, P. M. (2009). An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 137(6), 2105-2111. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.045
- Tyburski, J. G., Noorily, M. J., Wilson, R. F. (1997). Prognostic factors with the use of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt for bleeding varices. *Arch Surg*, 132(6), 626-630; discussion 630-622.
- Tzeng, W. S., Wu, R. H., Lin, C. Y., Chen, J. J., Sheu, M. J., Koay, L. B., Lee, C. (2009). Prediction of mortality after emergent transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: use of APACHE II, Child-Pugh and MELD scores in Asian patients with refractory variceal hemorrhage. *Korean J Radiol*, 10(5), 481-489. doi:10.3348/kjr.2009.10.5.481
- Uflacker, R., Reichert, P., D'Albuquerque, L. C., de Oliveira e Silva, A. (1994). Liver anatomy applied to the placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology*, 191(3), 705-712. doi:10.1148/radiology.191.3.8184050
- Umgelter, A., Eicher, L., Hapfelmeier, A., Wildgruber, M. (2016). The same MELD-score values are associated with different 90-day mortality if measured before compared with after insertion of a transjugular portosystemic stent shunt. Abstract presented at the 25th Annual Meeting of the German Transplantation Society, Essen, Germany. doi:10.1111/tri.12829
- Unger, L. W., Reiberger, T. (2016). Die Bedeutung der TIPS-Implantation im Management von Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*.
- Vangeli, M., Patch, D., Burroughs, A. K. (2002). Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol*, 37(5), 703-704.
- Velez, J. C. Q., Therapondos, G., Juncos, L. A. (2020). Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol*, 16(3), 137-155. doi:10.1038/s41581-019-0218-4
- Visser, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Goodpaster, B. H., Tylavsky, F. A., Nevitt, M. C., Harris, T. B. (2005). Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr*, 82(3), 531-537. doi:10.1093/ajcn.82.3.531
- Vizzutti, F., Schepis, F., Arena, U., Fanelli, F., Gitto, S., Aspite, S., Turco, L., Dragoni, G., Laffi, G., Marra, F. (2020). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes. *Intern Emerg Med*, 15(1), 37-48. doi:10.1007/s11739-019-02252-8
- Wallace, M. J., Madoff, D. C. (2005). Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol*, 22(4), 309-315. doi:10.1055/s-2005-925557
- Wang, L., Xiao, Z., Yue, Z., Zhao, H., Fan, Z., Zhao, M., He, F., Dai, S., Qiu, B., Yao, J., Lin, Q., Dong, X., Liu, F. (2016). Efficacy of covered and bare stent in TIPS for cirrhotic portal hypertension: A single-center randomized trial. *Sci Rep*, 6, 21011. doi:10.1038/srep21011
- Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., Krom, R., United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score, C. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91-96. doi:10.1053/gast.2003.50016
- Wiesner, R. H., McDiarmid, S. V., Kamath, P. S., Edwards, E. B., Malinchoc, M., Kremers, W. K., Krom, R. A., Kim, W. R. (2001). MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*, 7(7), 567-580. doi:10.1053/jlts.2001.25879
- Yoon, C. J., Chung, J. W., Park, J. H. (2005). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding in patients with viral liver cirrhosis: predictors of early mortality. *AJR Am J Roentgenol*, 185(4), 885-889. doi:10.2214/ajr.04.0607

## Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Umgelter, A., Eicher, L., Hapfelmeier, A., Wildgruber, M. (2016). The same MELD-score values are associated with different 90-day mortality if measured before compared with after insertion of a transjugular portosystemic stent shunt. Abstract presented at the 25th Annual Meeting of the German Transplantation Society, Essen, Germany. doi:10.1111/tri.12829

Eicher, L., Umgelter, A., Hapfelmeier, A., Wildgruber, M. (2020). 90-day mortality is lower after as compared to before transjugular intrahepatic portosystemic shunt at the same model for end-stage liver disease score. *J Hepatol*, 73, 706-708. doi:10.1016/S0168-8278(20)31876-6



