

Rolle der Position und Geometrie des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts für das Outcome der dekompensierten Leberzirrhose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Alba Maria Paar Pérez

aus München

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Michael Praktiknjo
2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.04.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Prof. Dr. Christian Strassburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Leberzirrhose	6
1.1.2 Portale Hypertension	6
1.1.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt	6
1.1.4 Fragestellung	7
1.2 Material und Methoden	8
1.2.1 Studienpopulation	8
1.2.2 TIPS Anlage	10
1.2.3 Messung der 2D TIPS Geometrie	11
1.2.4 Statistische Auswertung	14
1.3 Ergebnisse	15
1.3.1 Allgemeine Patientenmerkmale	15
1.3.2 Analyse geometrischer Merkmale	17
1.3.3 Prädiktoren der TIPS Dysfunktion	19
1.4 Diskussion	20
1.5 Zusammenfassung	24
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	26
2. Veröffentlichung	30
Abstract	30

Introduction	30
Materials and Methods	31
Results	33
Discussion	34
References	37
3. Supplementary Information	39
Suppl. Fig. 1	39
Suppl. Tab. 1: Procedure and revision details	40
Suppl. Tab. 2: Interobserver variability for TIPS geometry parameters of angiography	40
4. Danksagung	41

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
CT	Computertomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient (<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>)
INR	International Normalized Ratio
MELD	Model of End Stage Liver Disease (- Score)
NEPTUN	Non-invasive Evaluation Program for TIPS and Follow Up Network
OR	Chancenverhältnis (Odds Ratio)
PSPG	portosystemischer Druckgradient (<i>PortoSystemic Pressure Gradient</i>)
PTFE	Polytetrafluorethylen
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
SPSS	spontaner portosystemischer Shunt
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
VCI	Vena cava inferior
vs.	Gegenübergestellt (<i>Versus</i>)
2D	zweidimensional
95 % CI	95 % Konfidenzintervall

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose bildet die irreversible Endstrecke diverser chronischer Lebererkrankungen. Ihre Ätiologie kann beispielsweise auf toxischen, entzündlichen oder stoffwechselerkrankungsbedingten Ursachen beruhen, wobei in Deutschland die alkoholbedingte Zirrhose die häufigste ist. Im Rahmen der Zirrhose kommt es zum Untergang der Hepatozyten mit anschließender fibröser Reparatur. Hierdurch lassen sich die zwei Pathomechanismen erklären, die das klinische Bild der Leberzirrhose definieren: Einerseits führt der zunehmende Untergang der Hepatozyten zu einer Abnahme der exokrinen und metabolischen Funktion der Leber; andererseits kommt es, bedingt durch die fortschreitende Fibrose, zum Anstieg des intrahepatischen venösen Flusswiderstandes. Diese zuletzt genannte, veränderte Vaskularisation des Lebergewebes ist Ursache der portalen Hypertension, die wiederum den wichtigsten Treiber von Komplikationen darstellt.

1.1.2 Portale Hypertension

Der venöse Rückstau im portalen System führt durch den erhöhten Druck unter anderem zu Aszites, Splenomegalie sowie der Bildung spontaner portosystemischer Shunts (SPSS). Unter allen Komplikationen haben besonders Varizenblutungen und refraktärer Aszites einen relevanten Einfluss auf den klinischen Verlauf und die Prognose (Volk et al., 2012). Die Senkung des Pfortaderdruckes nimmt bei der Therapie der portalen Hypertension eine zentrale Rolle ein; bei ausgewählten Patienten kann dies durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) erfolgen.

1.1.3 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Durch die Anlage eines TIPS wird eine Anastomose zwischen Lebervene und Pfortader geschaffen, über die der portalvenöse Blutfluss teilweise in die Vena cava inferior

(VCI) umgeleitet werden kann. Dadurch, dass ein Teil des Blutes an der zirrhotischen Leber vorbeigeleitet wird, kann der portosystemische Druckgradient (PSPG) gesenkt und Komplikationen der portalen Hypertension reduziert werden (Rössle, 2013). Daraus ergeben sich die Hauptindikationen zur TIPS Anlage: diese sind vor allem therapierefraktärer oder rezidivierender Aszites, sowie die Sekundärprophylaxe von Ösophagusvarizenblutungen (Gerbes et al., 2019; Gülberg und Gerbes, 2013). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sorgfältig ausgewählte Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose durch die Anlage eines TIPS profitieren können (Angeli et al., 2018; Bureau et al., 2017; García-Pagán et al., 2010; Praktiknjo et al., 2018; Trebicka, 2018). Allerdings können nach der Intervention auch relevante Komplikationen auftreten, wie beispielsweise eine hepatische Enzephalopathie oder eine Funktionsstörung (Madoff et al., 2004). Die TIPS Dysfunktion stellt für Patienten eine der schwerwiegendsten Komplikation dar, weil hierdurch eine erneute portale Hypertension entstehen kann, durch die wiederum potenziell tödliche Komplikationen, zum Beispiel Varizenblutungen, auftreten können.

1.1.4 Fragestellung

In den vergangenen Jahren wurden verschiedenste Faktoren untersucht, die zu der Entwicklung einer TIPS Dysfunktion beitragen können (Buechter et al., 2018; He et al., 2016; Luo et al., 2017; Wan et al., 2018). Dabei stellte sich vor allem die Verwendung reiner Metall Stents als einer der Hauptrisikofaktoren heraus (Russo, 2002; Sanyal et al., 1997). Aber auch nach Einführung der mit Polytetrafluorethylen (PTFE) gecoverten Stents kommt es weiterhin, wenn auch seltener, zu TIPS Dysfunktionen (Bureau et al., 2007; Eesa und Clark, 2011; Geeroms et al., 2017; Praktiknjo et al., 2021; Rössle, 2013; Trebicka et al., 2019). Neben Parametern wie beispielsweise dem MELD-Score oder der Indikation zur TIPS Implantation scheint auch die Geometrie des Stents relevant für die Entstehung einer Funktionsstörung zu sein (Geeroms et al., 2017; He et al., 2016; Russo, 2002). Eine mögliche Begründung dafür wäre die Beeinflussung hämodynamischer Strömungseigenschaften im Stent (Chien et al., 2018). Bisher deuteten Hämodynamik assoziierte Parameter, wie der portalvenöse Zufluss oder die Ein- und Austrittszone des Stents in Lebervene und Pfortader, auf einen Zusammenhang und somit einen möglichen

Nutzen als Prädiktor der TIPS Dysfunktion hin (Klasen-Sansone et al., 2015; Wang et al., 2020). Besonders die Positionierung des kranialen Stentendes in Bezug zur VCI scheint ein relevanter Einflussfaktor zu sein (Andring, 2015; Cejna et al., 2001; Cho et al., 2020; Clark et al., 2004; Krajina et al., 2012; Luo et al., 2017; Otal et al., 2002; Rajesh et al., 2020).

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Untersuchung des prognostischen Wertes der zweidimensionalen TIPS Geometrie und seiner Positionierung für die Entwicklung einer TIPS Dysfunktion.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studienpopulation

Abbildung 1 der Originalpublikation stellt den Umfang und die Zusammensetzung der Studienpopulation dar. Aus einem Kollektiv von insgesamt 330 Patienten, bei denen zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2019 am Universitätsklinikum Bonn ein TIPS implantiert wurde, entsprachen 307 den Kriterien zur Aufnahme in diese monozentrische, retrospektive Studie.

Alle eingeschlossenen Patienten wiesen folgende Merkmale auf: erstens waren sie volljährig, zweitens handelte es sich um eine Erstimplantation eines Polytetrafluorethylen (PTFE) gecoverten (Viatorr) TIPS Stents und drittens lagen Bilder der bei der TIPS Implantation angewandten digitale Subtraktionsangiographie (DSA) in ausreichend guter Qualität vor. Relevant für die Erhebung der Daten anhand des Bildmaterials war dabei eine vollständige Abbildung des TIPS Traktes und aller röntgendichten Markierungen des Stents, sowie ein aus der Bildserie hervorgehender Verlauf der Insertionsgefäße.

23 Patienten wurden aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die statistische Analyse der Studie aufgenommen. Gründe dafür waren die Implantation eines nicht gecoverten oder mehrerer ineinander platzierter TIPS Stents, genauso wie interventionelle TIPS Revisionen im Verlauf, bei denen der TIPS Trakt verschlossen oder verkleinert wurde. Auch Patienten, bei denen eine nicht-zirrhatische, splanchnische Venenthrombose

vorlag, wurden ausgeschlossen, da von einem abweichenden klinischen Verlauf bei prothrombotischer vaskulärer Lebererkrankung ausgegangen wurde.

Darüber hinaus kann Abbildung 1 der Originalpublikation die Unterteilung aller geeigneter Patienten in eine Gruppe mit und ohne TIPS Dysfunktion entnommen werden. Kennzeichnend für die Dysfunktions-Gruppe war die Entwicklung einer Funktionsstörung des TIPS. Diese lag vor, wenn entweder eine Progredienz oder Blutungen von Ösophagusvarizen, rezidivierender Aszites oder ein in der Duplexsonographie gemessenes, um mindestens 50 % verringertes bzw. fehlendes Flusssignal über dem TIPS Trakt nachgewiesen werden konnte. Machte die so definierte Funktionsstörung eine interventionelle Revision mit dem Ziel einer Verlängerung oder Dilatation des TIPS Traktes nötig, wurde der Patient der Dysfunktions-Gruppe zugeordnet.

Nach der TIPS Implantation erhielt gemäß dem Standardverfahren der Universität Bonn jeder Patient eine siebentägige Antikoagulation mit fraktioniertem oder hochmolekularem Heparin, anschließend wurde auf eine weitere Gerinnungshemmung verzichtet. Im Anschluss folgten regelmäßige Nachbeobachtungen zur Kontrolle des Therapieerfolges und Krankheitsverlaufes. Feste Zeitintervalle waren hierbei sieben Tage, sechs Wochen, drei und sechs Monate sowie ein Jahr nach TIPS Implantation. Innerhalb der Dysfunktions-Gruppe wurde zusätzlich das letzte Follow-Up vor- sowie die erste und letzte Kontrolle nach erfolgter Revision erfasst. Im Rahmen dieser Nachbeobachtungen wurden neben körperlichen Untersuchungsbefunden auch Daten aus nicht-invasiven Bildgebungsverfahren, wie Sonographie oder Computertomographie (CT), erhoben. Darüber hinaus wurde Standard-Labor Diagnostik an Serum, Citrat- und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Blut genutzt um, wie in Tabelle 1 der Originalpublikation dargestellt, unter anderem International Normalized Ratio (INR), Kreatinin (mg/dl), Bilirubin (mg/dl) und Albumin (g/l) zu erfassen und so den aktuellen MELD bzw. Child-Pugh Score berechnen zu können.

Alle Patienten gehörten der NEPTUN- und NEPTUN-2-Kohorte an (Non-invasive Evaluation Program for TIPS and Follow Up Network) (clinicaltrials.gov identifier: NCT03628807 und NCT04393519) und hatten vor Beginn der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben. Es wurde zu jeder Zeit sichergestellt, dass diese Studie gemäß der Deklaration von Helsinki und unter Genehmigung des lokalen

Ethikkomitees der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn (Lfd. Nr. 038/20) durchgeführt wurde.

1.2.2 TIPS Anlage

Vor der Implantation des TIPS wurde sichergestellt, dass alle Kontraindikationen, wie beispielsweise eine Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$) oder eine vorbestehende hepatische Enzephalopathie, ausgeschlossen wurden. Sobald eine ausreichende Analgesie mit Pethidin sowie eine adäquate Überwachung der Vitalparameter gewährleistet waren, wurde die TIPS Anlage durchgeführt (Trebicka et al., 2019): als erstes brachte der Interventionalist eine geeignete Schleuse ein und platzierte einen Katheter in der Lebervene, damit anschließend der initiale portosystemische Druckgradient (PSPG) gemessen werden konnte. Während der gesamten Prozedur wurde durch das Team aus erfahrenen Radiologen und Hepatologen eine ausreichende visuelle Kontrolle mithilfe durchleuchtender und sonographischer Verfahren gewährleistet. Anschließend wurde nach erfolgter Punktion der Pfortader der so entstandene Shunt mithilfe eines Ballonkatheters dilatiert und ein PTFE gecoverter TIPS Stent von 8 - 10 mm Durchmesser (Gore Viatorr Endoprothese, W.L. Gore Medical) implantiert. Die Stentlänge konnte anhand der zweidimensionalen (2D) Angiographiebilder mithilfe eines Messkatheters bestimmt werden. In einem nächsten Schritt wurde der Stent nach Ermessen des Interventionalisten dem PSPG entsprechend mithilfe eines Ballonkatheters aufgeweitet. Je nach Indikation für die TIPS Anlage unterschied sich der Ziel-PSPG: bei refraktärem Aszites wurde eine Halbierung des initial gemessenen PSPG angestrebt, bei stattgehabter Varizenblutung sollte eine Reduktion unter 12 mmHG erreicht werden. Zusätzlich erfolgte nach Einschätzung des Interventionalisten eine Embolisation bekannter oder unter den bildgebenden Verfahren neu sichtbarer SPSS. Neben der für dieses Verfahren getroffenen Wahl zwischen Coils, Histoacryl oder einer Kombination wurde auch das Ergebnis eines vollständigen oder partiellen SPSS Verschlusses dokumentiert.

Unter den Komplikationen, die unmittelbar durch den Eingriff entstanden, wurde in postinterventionelle Blutungen und periinterventionelle Punktion umliegender Strukturen

wie Aszites, Arterien, Gallenblase oder Gallenwege unterschieden (zusätzliche Tabelle 1 im Anhang an die Originalpublikation). Nach erfolgreicher TIPS Anlage wurden, wie zuvor beschrieben, in der Spezialambulanz für Portale Hämodynamik am Universitätsklinikum Bonn Nachbeobachtungen durchgeführt.

1.2.3 Messung der 2D TIPS Geometrie

Abbildung 2 der Originalpublikation, angefertigt mit Krita (Version 4.2.8, KDE), stellt eine Übersichtsgrafik der erfassten geometrischen Eigenschaften des TIPS dar, die unter Zuhilfenahme von geeignetem Bildmaterial im Rahmen dieser Studie untersucht wurden. Verwendet wurden hierzu die während der TIPS Implantation erstellten 2D anterior-posterior DSA Portogramme in Inspiration. Wie zuvor beschrieben, wurden nur Bildserien ausgewertet, bei denen der TIPS Trakt sowie die röntgendichten Markierungen vollständig abgebildet waren. Nach einer Einweisung durch einen erfahrenen Radiologen (Karsten Wolter) wurden sämtliche Messungen durch mich (Alba Maria Paar Pérez) durchgeführt.

Einem festen Schema folgend, wurden zuerst die kranial liegenden TIPS Abschnitte evaluiert, beginnend mit der Distanz zwischen dem kranialen Stentende und der VCI. Für die Messung der gesamten Strecke in cm diente ein einliegender Pigtail-Katheter, der im Abstand von 1 cm röntgendichte Markierungen aufwies und so als Referenz dienen konnte. Im Verlauf der statistischen Auswertung wurde basierend auf einer Grenzwertoptimierungskurve (ROC: Receiver Operating Characteristic) ($AUC = 0,592$), deren Youden-Index einen optimalen Grenzwert zwischen 0,9 cm und 1,1 cm aufwies, die folgende Unterteilung getroffen: war der Abstand zwischen TIPS und VCI über 1 cm lang, galt das kraniale Stentende als in der Lebervene platziert.

Als nächstes wurde der Austrittswinkel des Blutflusses zwischen kranialem Stentanteil und Lebervene gemessen. Hierzu wurde auf folgende Weise der β -Winkel mithilfe geeigneter Software (Philips Allura Clarity, Philips Intellispace (Philips Healthcare GmbH); Impax EE (Agfa Healthcare GmbH)) in das Portogramm eingezeichnet und ermittelt: orientierend an den punktuellen, röntgendichten Markierungen des Stents wurde eine Gerade so eingetragen, dass sie mittig durch das kraniale Drittel des TIPS Traktes verlief.

Eine weitere Gerade, ebenfalls zentral im Gefäß positioniert, erfasste ausgehend von der VCI den Verlauf der Lebervene. Es wurde darauf geachtet, dass ein möglichst weitreichender Abschnitt hinter der Einmündung des Stents in den Verlauf der Lebervenen-Gerade einbezogen wurde. Ragte der TIPS bis in die VCI hinein, galt β -Winkel = 0° .

Im Anschluss an die kranialen Abschnitte wurden die kaudalen Anteile des TIPS evaluiert. Das kaudale Ende des Traktes wurde definiert durch den Übergang von ungecovertem zu gecovertem Stentanteil; dieser war anhand des röntgendichten Ringes in der Bildgebung erkennbar. Mithilfe dieser Markierung war es möglich, eine Differenzierung in verschiedenen Landungszonen vorzunehmen: es wurde zwischen bis in die Pfortader hineinreichenden, am Schnittpunkt von Pfortader zu Leberparenchym abschließenden und im Leberparenchym endenden gecoverten TIPS Trakten unterschieden.

Nach der genauen Definierung des kaudalen TIPS Abschnittes konnten darauf basierend Winkel gemessen werden, die den Einstrom des Blutes aus der Pfortader in den Stent abbilden sollten. Es wurde dieselbe Software wie auch zur Bestimmung des β -Winkels genutzt. Der erste von drei gemessenen Winkeln war der α -Winkel; er bildete sich aus dem Schnittpunkt zweier Geraden, wovon eine zentral durch den kaudalen Beginn des gecoverten Stentanteils verlief und orthogonal zu dem röntgendichten Goldring stand. Die andere Gerade beschrieb den Verlauf des kaudalen Insertionsgefäßes und verlief ebenfalls mittig durch das zu repräsentierende Gefäß (Pfortader bzw. einen der beiden Pfortaderhauptäste). Hierbei war es wichtig, dass die Einmündung des Stents in der Mitte der eingezeichneten Geraden lag, sodass möglichst lange Abschnitte vor- und hinter der Insertionsstelle miterfasst wurden.

Ein weiterer Eintrittswinkel wurde durch den Supplementwinkel zu α gebildet. Während der α -Winkel sich aus der vom Patienten gesehen rechtsseitigen Schnittstelle der zwei Geraden ergab, beschrieb der sogenannte γ -Winkel die linksseitig liegenden Gradverhältnisse.

Als letzter der drei kaudalen Winkel erfolgte die Messung des δ -Winkels, der den Verlauf des kaudalen TIPS Traktes zum Insertionsgefäß abbilden sollte. Grund für diesen zusätzlichen Parameter war die Erfassung von Fällen, in denen sich der TIPS Trakt

oberhalb des röntgendichten Goldrings stark krümmt. Zur Modellierung einer Geraden, die das Insertionsgefäß darstellte, wurde dieselbe eingezeichnete Linie wie für den α und γ Winkel genutzt. Im Unterschied dazu wurde jedoch die andere Gerade nicht orientierend am röntgendichten Goldring gebildet, sondern verlief zentral durch den TIPS Trakt unmittelbar kranial des in die Pfortader eintretenden Stents. Wichtig hierbei war, dass diese Gerade mindestens das untere Drittel des zwischen den Insertionsgefäßen liegenden TIPS Traktes erfasste.

Abschließend wurde nach der Messung von Distanzen (in cm) und Winkeln (in Grad) auf Hinweise in der Bildgebung geachtet, die Rückschlüsse über die Strömungsverhältnisse ermöglichten. Dabei standen mithilfe der DSA dynamische Bildserien zur Verfügung, anhand derer der Abfluss des Kontrastmittels nach TIPS Implantation erfasst werden konnte. So wurde ein retrograder intrahepatischer portalvenöser Fluss dokumentiert, wenn es zur Kontrastmittelanreicherung in den Pfortaderästen hinter dem einliegenden TIPS kam. Außerdem wurde darauf geachtet, ob sich im kranialen Abschnitt bei implantiertem TIPS ein nach kaudal gerichteter Kontrastmittel Reflux in die VCI darstellte.

Ein weiterer Aspekt war die Berücksichtigung von potenziell mit dem TIPS um den Blutfluss konkurrierenden SPSS. Diese wurden anhand ihres Verlaufes während der Kontrastmittelapplikation in Richtung umbilical, splenorenal oder zur Vena coronaria ventriculi ziehend unterteilt. An der breitesten Stelle in der DSA Projektion wurde der Durchmesser des SPSS gemessen. Im Falle multipler parallel vorliegender SPSS erfolgte eine Einteilung anhand ihres Diameters der Größe nach absteigend vom erst- bis zum drittgrößten. Darüber hinaus wurden, wie zuvor erwähnt, erfolgte Embolisationen dokumentiert.

Um die Reproduzierbarkeit der Messmethode zu untersuchen, wurde ein Teil der gesamten oben beschriebenen Messungen durch einen weiteren Radiologen (Leon Marcel Bischoff) an einer Stichprobe von 10 % der vorhandenen Bilddaten verblindet wiederholt und die Ergebnisse anschließend mit denen der ersten Messreihe statistisch verglichen.

1.2.4 Statistische Auswertung

Ziel der statistischen Auswertung war der Vergleich der Gruppen mit und ohne TIPS Dysfunktion, um mögliche Prädiktoren für die Entstehung einer solchen Funktionsstörung zu ermitteln. Alle Analysen und Berechnungen wurden mithilfe der Software „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS Version 24, IBM) durch mich (Alba Maria Paar Pérez) durchgeführt. Zusätzlich wurden zwecks Objektivierbarkeit der Ergebnisse Messungen durch einen zweiten, unabhängigen Untersucher (Leon Marcel Bischoff) durchgeführt.

In einem ersten Schritt konnten die empirischen Daten durch deskriptive Statistik übersichtlich zusammengefasst werden. Hierbei wurden kategoriale Variablen durch die Anzahl absoluter Fälle mit in Klammern dahinter angegebener Prozentzahl der Gesamtmenge der jeweiligen Gruppe angegeben. In Bezug auf die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen beiden Untersuchern wurde für diese Art der Variablen Cohen's Kappa verwendet. Kontinuierliche Variablen hingegen wurden als Median mit in Klammern dahinter angegebener Spannweite als Streuungsmaß dargestellt und im Rahmen des Vergleiches zwischen den Untersuchern mithilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) analysiert. Insgesamt galten in Hinblick auf den Vergleich zwischen den beiden Untersuchern Werte über 0,8 als gute und Werte über 0,9 als hervorragende Übereinstimmung zwischen den beiden Messreihen.

Anschließend wurden die beiden Gruppen durch den nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test in Bezug auf die zuvor deskriptiv analysierten Parameter verglichen, dabei galten p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant und wurden in den Tabellen der Originalpublikation wie auch den Ergebnissen hervorgehoben.

Zuletzt konnten durch die Anwendung von Regressionsmodellen Prädiktoren für das Auftreten einer TIPS Dysfunktion ermittelt werden: Erst wurden ausgewählter Parameter, darunter besonders jene, die zuvor in der nicht parametrischen Testung eine Signifikanz aufwiesen, in einer univariablen Regressionsanalyse untersucht. Darauf folgte eine multivariable Regressionsanalyse all jener Parameter, die in der vorangegangenen univariablen Analyse signifikant waren.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Allgemeine Patientenmerkmale

Abbildung 1 der Originalpublikation zeigt die Aufteilung der Studienpopulation (n = 307) in eine Gruppe mit (n = 70, 23 %) und eine Gruppe ohne TIPS Dysfunktion (n = 237, 77 %), die statistisch miteinander verglichen wurden.

Die Auswertung der Daten begann mit der Erhebung allgemeiner Patientenmerkmale, die in Tabelle 1 der Originalpublikation veranschaulicht wurden. Insgesamt waren 123 (40 %) Patienten weiblich und 184 (60 %) männlich und hatten ein durchschnittliches Alter von 59 (18-87) Jahren zum Zeitpunkt der Intervention. Aus Tabelle 1 der Originalpublikation geht hervor, dass innerhalb beider Gruppen eine ähnliche Geschlechter- und Altersverteilung vorlag. Auch in Bezug auf die Indikation zur TIPS Anlage ähnelten sich beide Kohorten: so wurden innerhalb der Gruppe ohne Dysfunktion 144 (n = 62 %) Patienten ein TIPS aufgrund von refraktärem Aszites implantiert, in der Dysfunktions-Gruppe waren es 47 (n = 67 %) Patienten. Daneben erfolgte bei insgesamt 112 (37 %) Patienten eine TIPS Implantation zur Therapie von Varizenblutungen. Beide Indikationen stellten Komplikationen einer Leberzirrhose dar, die bei allen Patienten vorlag und deren Genese am häufigsten auf Alkohol (n = 184, 60 %) oder eine chronische Virushepatitis (n = 37, 12 %) zurückzuführen war. Davon basierten die meisten viral bedingten Zirrhosen auf einer chronisch verlaufenden Hepatitis C (HCV) (n = 33, 11 %). Ätiologien, wie das Vorliegen einer Autoimmunhepatitis, einer primär biliären Cholangitis oder einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis, machten zusammengefasst 28 % (n = 86) aus.

Zusätzlich ergab eine Analyse innerhalb der Dysfunktions-Gruppe, dass die Indikation zur Revision im Median nach 6 (0 - 84) Monaten, meistens wegen rezidiviertem Aszites (n = 54, 82 %) oder aufgrund von Anzeichen einer Funktionsstörung in der Duplexsonographie, gestellt wurde.

Zu den allgemeinen Patientenmerkmalen zählte auch ein durch die Kaplan-Meier-Kurve (zusätzliche Figur 1 im Anhang an die Originalpublikation) veranschaulichter Vergleich des Überlebens zwischen beiden Gruppen. In der entsprechenden Darstellung wurde das kumulative Überleben (Y-Achse) gegen die Zeit in Monaten (X-Achse) aufgetragen und die Anzahl überlebender Patienten (0, 3, 6, 9, 12 Monate nach TIPS Anlage) darunter

aufgelistet. Der Vergleich beider Gruppen ergab weder in Bezug auf die die 1-Jahres Überlebensrate im Log-Rank-Test ($p = 0,605$), noch auf das Gesamtüberleben ($n = 154$ (65 %), Patienten ohne Dysfunktion vs. $n = 45$ (64 %) Patienten mit Dysfunktion; $p = 0,946$) (Tabelle 1 der Originalpublikation) einen signifikanten Unterschied.

Insgesamt betrug die mediane Nachbeobachtungszeit beider Gruppen 12 (0 - 131) Monate nach TIPS Implantation. Eine Lebertransplantation wurde bei einem Patienten mit (2 %) und fünf Patienten ohne (2 %) TIPS Dysfunktion im Verlauf der Studie notwendig.

Insgesamt konnten in Bezug auf verfahrensbedingte (zusätzliche Tabelle 1 im Anhang an die Originalpublikation), lokale (Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)) und vor TIPS bekannte (Aszites, stattgehabte Varizenblutungen, klinisch relevante hepatische Enzephalopathie, Grad der Ösophagusvarizen) Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ebenso wenig ergaben sich statistisch relevante Unterschiede in Bezug auf die portale Hämodynamik, wie sich durch den Vergleich des portalvenösen Drucks (portalvenöser Druck vor TIPS: Gruppe ohne Dysfunktion 26 (11 – 50) mmHg, Gruppe mit Dysfunktion 27 (13 – 46) mmHg, $p = 0,277$; portalvenöser Druck nach TIPS: Gruppe ohne Dysfunktion 18 (8 – 34) mmHg, Gruppe mit Dysfunktion 20 (8 – 43) mmHg, $p = 0,113$) und des PSPGs (PSPG vor TIPS: Gruppe ohne Dysfunktion 20 (3 – 38) mmHg, Gruppe mit Dysfunktion 19 (11 – 42) mmHg, $p = 0,513$; PSPG nach TIPS: Gruppe ohne Dysfunktion 8 (1 – 24) mmHg, Gruppe mit Dysfunktion 8 (2 – 36) mmHg, $p = 0,791$) zeigte.

Zuletzt wurden mithilfe von Scores und biochemischen Parametern Prognose und Leberfunktion analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl der Child-Pugh-Score (9 (5 - 14) Gruppe ohne Dysfunktion vs. 9 (5 - 13) Gruppe mit Dysfunktion; $p = 0,041$) als auch der MELD-Score (Model of End Stage Liver Disease - Score) (12 (6 - 27) Gruppe ohne Dysfunktion vs. 11 (6 - 21) Gruppe mit Dysfunktion; $p = 0,036$) präinterventionell signifikant unterschiedlich waren. Bezüglich der biochemischen Parameter hingegen ließ sich bei den meisten Laborparametern keine prägnante Abweichung vor TIPS zwischen den Gruppen aufzeigen. Einzig die Leukozytenzahl wies bei der Gruppe ohne Dysfunktion höhere Werte als bei der Gruppe mit Dysfunktion auf (6,5 (1,26 - 50,76) Gruppe ohne Dysfunktion vs. 5,675 (1,3 - 16,58) Gruppe mit Dysfunktion, $p = 0,01$).

1.3.2 Analyse geometrischer Merkmale

Nach der Erfassung allgemeiner Patientenmerkmale, folgte die Analyse geometrischer Merkmale, deren Ergebnisse in Tabelle 2 der Originalpublikation zusammengefasst wurden.

Hierbei wurden als erstes die allgemeinen Merkmale des implantierten Stents untersucht. Dabei waren viele Stenteigenschaften in beiden Gruppen ähnlich, wie der Durchmesser der Ballondilatation (8 mm (0 mm - 10 mm) vs. 8 mm (0 mm - 10 mm)) oder die nominale Stentlänge (70 mm (40 mm - 80 mm) vs. 70 mm (50 mm - 80 mm)). Einzig der nominale Stentdurchmesser war in der Gruppe mit TIPS Dysfunktion (10 mm (8 mm - 10 mm)) etwas schmaler war als in der dysfunktionsfreien Gruppe (10 mm (10 mm - 10 mm)).

Als nächstes ging es um die in der Bildgebung gemessenen Daten. Am signifikantesten waren hierbei Parameter zur Beschreibung des Abstandes zwischen kranialem Stentende und VCI. Der mediane Abstand in cm betrug dabei in der Gruppe mit Dysfunktion 0,5 cm (-1,5 cm - 3 cm) und in der Gruppe ohne Dysfunktion 0,4 cm (-4 cm - 2,5 cm) ($p = 0,05$). Dabei befand sich das kraniale Stentende in der Gruppe mit TIPS Dysfunktion signifikant häufiger in der Lebervene ($n = 21$ (50 %) Gruppe mit Dysfunktion vs. $n = 45$ (30 %) Gruppe ohne Dysfunktion, $p = 0,014$) (Abbildung 3a und 3b der Originalpublikation). Parallel dazu zeigte sich im Vergleich der durch zwei verschiedene Untersucher erhobenen Daten, dass die Messmethode dieses Parameters eine gute Reproduzierbarkeit aufwies (zusätzliche Tabelle 2 im Anhang an die Originalpublikation). Der ICC-Wert von 0,994 (0,983 - 0,998) zeigte an, dass eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Untersucher vorlag.

Als weniger signifikant erwiesen sich hingegen die zur Darstellung der Geometrie gewählten Winkel α , β , γ und δ : bei keinem der Parameter ergab sich eine statistisch relevante Differenz zwischen den Ergebnissen der Gruppen mit und ohne TIPS Dysfunktion (α : $p = 0,147$, β : $p = 0,275$, γ : $p = 0,363$, δ : $p = 0,959$). Allerdings ließ sich auch hierbei durch die Berechnung des ICC eine hohe Übereinstimmung zwischen den Untersuchern nachweisen (zusätzliche Tabelle 2 im Anhang an die Originalpublikation), sodass auf eine gute Reproduzierbarkeit der Messwerte geschlossen werden kann. In Bezug auf die untersuchten Strömungsverhältnisse (Kontrastmittelreflux in die VCI nach

TIPS Implantation, Retrograde intrahepatische Perfusion der Pfortader nach TIPS Implantation) ließen sich bei ebenso hohen Übereinstimmungswerten (zusätzliche Tabelle 2 im Anhang an die Originalpublikation) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen.

Auch die kaudale Positionierung des TIPS wurde berücksichtigt: der Schnittpunkt zwischen Pfortader und Leberparenchym stellte die häufigste Landungszone des gecoverten Stentteils dar (n = 179 (83 %) Gruppe ohne Dysfunktion; n = 54 (88 %) Gruppe mit Dysfunktion, p = 0,262), gefolgt von der Platzierung im Pfortaderlumen (n = 33 (15 %) Gruppe ohne Dysfunktion; n = 6 (10 %) Gruppe mit Dysfunktion, p = 0,262). Insgesamt wurde in 90 % der Fälle ein Shunt zwischen rechter Pfortader und der rechter Lebervene angelegt.

Der letzte Aspekt, der zu den in der Bildgebung erhobenen Parametern zählt, ist die Auswertung von mit dem TIPS konkurrierenden Shunts. Es stellte sich heraus, dass bei den meisten Patienten in beiden Gruppen SPSS in der DSA nachgewiesen werden konnten (n = 213 (90 %) Gruppe ohne Dysfunktion, n = 66 (94,5 %) Gruppe mit Dysfunktion). In beiden Gruppen war der größte Shunt meistens die Vena coronaria ventriculi (n = 92 (43 %) Gruppe ohne Dysfunktion; n = 31 (46 %) Gruppe mit Dysfunktion, p = 0,671). Um den Einfluss der SPSS auf die Entstehung einer TIPS Dysfunktion zu untersuchen, wurden der Blutfluss im TIPS Trakt und Pfortaderhauptstamm zwischen Patienten mit persistierenden und während der Intervention embolisierten SPSS verglichen. Die mittels Dopplersonografie 7 Tage nach TIPS Anlage gemessenen Werte ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder bei der Flussgeschwindigkeit im TIPS Trakt (94,75 cm/s (3 - 142 cm/s) SPSS embolisiert vs. 100 cm/s (3,90 - 177,33 cm/s) persistierende SPSS; p = 0,143) noch bei der Flussgeschwindigkeit im Pfortaderhauptstamm (43 cm/s (16 - 81 cm/s) SPSS embolisiert vs. 44 cm/s (17 - 87 cm/s) persistierende SPSS; p = 0,391). Allerdings konnte festgestellt werden, dass in der dysfunktionsfreien Gruppe eine signifikant häufigere Embolisation von SPSS vorgenommen wurde (p = 0,001).

1.3.3 Prädiktoren der TIPS Dysfunktion

Nach einer ersten Analyse der erhobenen Daten konnten darauf basierend im nächsten Schritt mittels uni- und multivariabler Regressionsanalysen Prädiktoren für die Entstehung einer TIPS Dysfunktion untersucht werden.

In Übereinstimmung mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen der nicht parametrischen Testung (Mann-Whitney-U-Test) zeigte keiner der gemessenen Winkel (α , β , γ , δ) einen relevanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer TIPS Dysfunktion (Tabelle 3 der Originalpublikation). Auch für den nominalen Stentdurchmesser konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Dies lässt den Schluss zu, dass der in manchen Fällen etwas schmalere nominale Stentdurchmesser der Gruppe mit TIPS Dysfunktion nicht für die Entwicklung der Funktionsstörung verantwortlich zu sein scheint.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der univariablen Regressionsanalyse eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer Dysfunktion und Parametern, die auf der Positionierung des kranialen Stentendes basierten. Wie aus Tabelle 3 der Originalpublikation hervorgeht, erwiesen sich sowohl der Abstand des kraniales TIPS Stentendes zur VCI ($p = 0,047$) als auch seine Positionierung in der Lebervene ($p = 0,015$) als signifikant.

Dieses Ergebnis gab Anstoß dazu, in einer Untergruppenanalyse die Fälle, deren kraniales Stentende weniger als 1 cm von der VCI entfernt lag, noch einmal aufzuteilen: es wurde zwischen am Zusammenfluss der Gefäße liegenden Fällen und solchen, die schon in die VCI hineinragten, unterschieden ($n = 10$ (42 %) Gruppe mit Dysfunktion vs. $n = 48$ (45 %) Gruppe ohne Dysfunktion, $p = 0,749$). In diesem Zusammenhang ließ sich jedoch kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Untergruppen nachweisen (univariable Regressionsanalyse: $p = 0,748$, OR = 0,863, 95 % CI = 0,352 - 2,117).

Auf die univariable folgte die multivariable Regressionsanalyse, zur Bestätigung unabhängiger Prädiktoren einer TIPS Dysfunktion. Alle zuvor in der univariablen Analyse signifikanten Parameter wurden, unter Vermeidung von Überschneidungen (beispielsweise Child-Pugh Score und MELD-Score), einbezogen. Dabei konnte nur die Position des kranialen Stentendes in der Lebervene als unabhängiger Prädiktor bestätigt werden (Tabelle 4 der Originalpublikation). Andere Parameter wie der portalvenöse Druck

nach TIPS oder die Leukozytenzahl vor TIPS wiesen keine Signifikanz auf und wurden daher als Prädiktoren verworfen.

Darüber hinaus ergab sich aufgrund einer Signifikanz in beiden Regressionsanalysen ein Hinweis darauf, dass die Embolisation konkurrierender SPSS einen protektiven Einfluss auf den TIPS haben könnte. Aufgrund des Studiendesigns (Embolisation der SPSS nach Ermessen des Interventionalisten) wurde allerdings an dieser Stelle davon Abstand genommen, diesen Parameter als unabhängigen Prädiktor herauszustellen.

1.4 Diskussion

Das Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung möglicher Prädiktoren einer TIPS Dysfunktion in der zweidimensional gemessenen Geometrie und Platzierung. Anhand der Ergebnisse meiner Studie wird deutlich, dass die während der TIPS Implantation gewählte Positionierung des kranialen Stentendes die Entstehung einer Dysfunktion beeinflusst.

Auf Grundlage meiner Ergebnisse lässt sich eine Empfehlung für die Praxis formulieren: die bei der TIPS Anlage gewählte Stentlänge sollte die gesamte Lebervene bis zur VCI abdecken, sodass in der abschließenden Portographie der Abstand zwischen kranialem Stentende und VCI weniger als 1 cm beträgt.

Bei der Übertragung der Ergebnisse in den klinischen Alltag müssen allerdings einige Einschränkungen meiner Studie in Betracht gezogen werden.

Erstens: dadurch, dass es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie handelt, können Aussagen nur eingeschränkt verallgemeinert werden. Jedoch stehen die Aussagen in Einklang mit kleineren Studien, in denen die kraniale Stentposition als Prädiktor einer Dysfunktion ermittelt werden konnte (Andring, 2015; Cejna et al., 2001; Otal et al., 2002; Schaefer et al., 2007). Andere zuvor untersuchte Parameter hingegen, wie beispielsweise der Winkel zwischen Stent und Pfortader, wiesen in meiner Studie keinen prädiktiven Wert auf (Bai, 2014; Klasen-Sansone et al., 2015; Luo et al., 2017; Wang et al., 2020). Insgesamt ist die aktuelle Datenlage bezüglich der TIPS Geometrie und ihr Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf nicht eindeutig; zudem gibt es bisher wenige Studien, die sich mit dem Thema auseinandergesetzt haben. Meine Studie verfügt

aktuell über die bisher größte Kohorte zur Auswertung zweidimensionaler Bilddaten zum Zeitpunkt der TIPS Implantation.

Zweitens: die ROC-Analyse, auf der die Definition für ein in der Lebervene positioniertes Stentende basiert (Abstand zur VCI > 1 cm), weist einen geringen Diskriminierungswert (AUC = 0,592) auf. In Zusammenhang mit den partiell von anderen Studien abweichenden Ergebnissen könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass es sich bei der Entstehung einer TIPS Dysfunktion um einen multifaktoriellen Prozess handelt (Bai, 2014; Klasen-Sansone et al., 2015; Luo et al., 2017; Wang et al., 2020). In Anlehnung an diese Aussage sei zu erwähnen, dass, basierend auf meinen Resultaten, die Persistenz von SPSS einer der beteiligten Faktoren sein könnte. Allerdings wurden SPSS in dieser Studie nach dem Ermessen des Interventionalisten embolisiert. Folglich ist nicht auszuschließen, dass die Entscheidung beeinflusst wurde, beispielsweise durch eine vermehrte Kontrastierung des konkurrierenden Shunts anstatt des TIPS. Aufgrund dieser möglichen Verzerrung der Ergebnisse kann keine eindeutige Empfehlung zur Embolisation von SPSS gegeben werden, daher bleiben weitere Studien zu dieser Fragestellung notwendig. Außerdem könnten weitere Nachforschungen eine mögliche Erklärung für den protektiven Einfluss embolisierter SPSS liefern. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob der Blutfluss im TIPS durch das Fortbestehen konkurrierender Shunts postinterventionell im Vergleich zu Fällen mit Embolisation verlangsamt war. Dies hätte durch eine Veränderung der Hämodynamik den protektiven Einfluss durch den Verschluss der SPSS erklärt. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied im duplexsonographischen Strömungsprofil zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Drittens: durch das gewählte zweidimensionale Verfahren in der Bildgebung ist ein Informationsverlust nicht auszuschließen, da hierdurch die Komplexität einer dreidimensionalen Anatomie nicht immer adäquat erfasst werden kann. Die Wahl bezüglich der gewählten bildgebenden Verfahren fällt zwischen den Studien uneinheitlich aus, wodurch sich die partiell unterschiedlichen Ergebnisse begründen ließen (Klasen-Sansone et al., 2015). Eine mögliche Erklärung für diesen Umstand könnte im Mangel an Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie-Rekonstruktionen liegen, da diese für gewöhnlich nicht unmittelbar nach erfolgter TIPS Anlage indiziert sind. Trotzdem könnten dreidimensionale Verfahren eine präzisere

Darstellung der lokalen Verhältnisse bieten. In meiner Studie fiel die Wahl dennoch auf das Material der zweidimensionalen DSA Bildgebung, da diese während des Eingriffs angefertigten Bilder oft die einzig verfügbaren waren und sich daher eine größere Studienpopulation untersuchen ließ. Außerdem können durch die so gewonnenen Erkenntnisse mehr Patienten profitieren, weil die Empfehlung auf Bildmaterial basiert, das bei jeder TIPS Anlage angefertigt wird. Nichtsdestotrotz bleiben weitere Studien über die dreidimensionale TIPS Geometrie erforderlich, um so gegebenenfalls signifikante Prädiktoren detektieren zu können, die in zweidimensionalen Verfahren nicht messbar sind.

Viertens: die Ergebnisse meiner Studie weichen in manchen Punkten nicht nur in Bezug auf geometrische Parameter von Erkenntnissen anderer Studien ab, sondern auch hinsichtlich mancher klinischer Prädiktoren einer TIPS Dysfunktion. In aktuellen Studien der letzten Jahre konnten neben dem MELD-Score auch der portalvenöse Fluss nach TIPS Anlage und weitere Parameter als Risikofaktoren herausgestellt werden (Chien et al., 2018; He et al., 2016). Im Gegensatz dazu führten meine Untersuchungen in Bezug auf Leukozytenzahl, den portalvenösen Druck nach TIPS Implantation, den MELD-Score oder den Child-Pugh-Score zu dem Schluss, dass diese Faktoren keine unabhängigen Prädiktoren für die Entwicklung einer Dysfunktion sind. Weitere zuvor in der Literatur genannte Risikofaktoren, wie die Verwendung von reinen Metall Stents, die Erfahrung des Interventionalisten oder die Indikation zur TIPS Implantation wurden im Rahmen dieser Studie nicht untersucht (Buechter et al., 2018; Bureau et al., 2007; Geeroms et al., 2017; Russo, 2002; Wan et al., 2018). Eine mögliche Begründung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der weltweit uneinheitlichen Handhabung der periinterventionellen Antikoagulation liegen, obwohl die Gerinnung, beispielsweise durch die Entstehung einer Thrombose, einen entscheidenden Einfluss auf die Durchlässigkeit und Funktionalität des Stents nimmt. An dieser Stelle wird die Notwendigkeit einer weltweiten Standardisierung der TIPS Prozedur deutlich, wodurch neben einer gewissen Qualitätssicherung auch eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Studien gewährleistet wäre (Steib et al., 2020).

Neben den oben genannten Grenzen weist diese Studie jedoch auch einige Vorteile auf, beispielsweise den zuvor erwähnten Umfang der Studienpopulation. Sie sticht dadurch

hervor, dass sie die bisher größte kaukasische Kohorte mit überwiegend alkoholinduzierter Leberzirrhose und refraktärem Aszites als Indikation zur TIPS Implantation ist. Hinzu kommt, dass dies zum jetzigen Zeitpunkt auch die umfangreichste Analyse von zweidimensionalen DSA Daten der TIPS Intervention darstellt. Bei der aktuell spärlichen Datenlage zum Einfluss der TIPS Geometrie festigen meine Ergebnisse die bisherigen Aussagen in Bezug auf die Bedeutung der kranialen Stentposition.

Gleichzeitig ist durch die Grenze von 1 cm Abstand zur VCI eine konkrete Empfehlung gegeben, die leicht umsetzbar ist. Im Vergleich dazu lassen sich andere geometrische Merkmale nur schwer beeinflussen: so sind Ein- und Austrittswinkel des Stents während des Eingriffs auch abhängig von der vorliegenden Anatomie und können sich überdies im Laufe der Zeit durch lokale Prozesse verändern.

Insgesamt handelt es sich bei der kranialen Position des Stentendes um einen zeitstabilen Parameter, da dieser stark von der Länge des gewählten Implantates abhängt, die sich nach Einbringung nur geringfügig beeinflussen lässt. Andere Aspekte der Geometrie können sich, je nach gewähltem Stent, mit der Zeit verändern. Ein Beispiel hierfür wäre die passive Expansion von Nitinolstents, die zu einer Abweichung der bei Implantation gemessenen Winkel führen könnte (Pieper et al., 2017). Aber auch bei Stents mit kontrollierter Expansion kommt es zu Veränderungen der Geometrie (Miraglia et al., 2019). An dieser Stelle muss jedoch in Hinblick auf die TIPS Eigenschaften im Verlauf erwähnt werden, dass ein zu weit in die VCI hineinragendes Stentende eine spätere Lebertransplantation erschweren könnte.

Schlussendlich kann festgehalten werden, dass die Bedeutung der kranialen TIPS Stentposition zur VCI von klinischer Relevanz ist, jedoch weitere Studien, besonders in Bezug auf die dreidimensionale TIPS Geometrie und die Embolisation von SPSS, notwendig sind.

1.5 Zusammenfassung

Ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) dient der Therapie von portaler Hypertension und ihrer Komplikationen. Kommt es zu einer TIPS Dysfunktion, kann dies zu klinisch relevanten Konsequenzen führen. Die Geometrie und Platzierung des TIPS scheint sich wiederum entscheidend auf die Entstehung einer solchen Funktionsstörung auszuwirken. Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Dissertation mit der Untersuchung möglicher Prädiktoren für eine TIPS Dysfunktion anhand der Positionierung und in der zweidimensionalen Geometrie.

Es wurden 330 Patienten, die zwischen 2014 und 2019 einen TIPS erhielten, in einer monozentrischen, retrospektiven Studie analysiert. Neben zahlreichen klinischen Daten wurden auch die bei der Implantation angefertigten DSA Bilder analysiert, um so Informationen über die Geometrie wie Ein- und Austrittswinkel oder die Position des Stents zu erheben. Der primäre Endpunkt war die Entwicklung einer TIPS Dysfunktion, definiert durch klinische Komplikationen, die eine interventionelle Revision nötig machten.

Es wurde eine Gruppe ohne Dysfunktion, bestehend aus 237 Patienten, mit einer Dysfunktions-Gruppe, zu der 70 Patienten zählten, verglichen. Sowohl die 1-Jahres Überlebensrate als auch das Gesamtüberleben wiesen beim Vergleich der Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. In der univariablen Regressionsanalyse ergaben sich verschiedene signifikante Parameter wie beispielsweise MELD und Child-Pugh-Score vor TIPS, der Pfortaderdruck nach Stentimplantation sowie die Leukozytenzahl vor TIPS. In der daran anschließenden, multivariablen Regressionsanalyse konnten sich nur die kraniale Stentposition ($p = 0,027$, OR = 2,300, 95 % CI = 1,101 - 4,806) sowie die Embolisation von spontanen portosystemischen Shunts ($p = 0,006$, OR = 0,319, 95 % CI = 0,140 - 0,725) als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer TIPS Dysfunktion bestätigen.

Die Bedeutung der kranialen Stentposition konnte auch in anderen kleineren Studien zuvor bestätigt werden. Auch wenn die zweidimensionale TIPS Geometrie mit dieser Studie an einer umfangreichen Population untersucht wurde, bleiben weitere Studien zur dreidimensionalen Geometrie oder zu Spontanen portosystemischen Shunts erforderlich.

Das Fazit dieser Studie ist, dass der Abstand des kranialen Stentendes zur Vena cava inferior bei der TIPS Implantation in der DSA weniger als 1 cm betragen sollte, da dieser Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Dysfunktion hat.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Andring B. Effect of technical parameters on transjugular intrahepatic portosystemic shunts utilizing stent grafts. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8110

Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, Krag A, Laleman W, Gines P. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460

Bai M. Shunting branch of portal vein and stent position predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 774

Buechter M, Manka P, Gerken G, Canbay A, Blomeyer S, Wetter A, Altenbernd J, Kahraman A, Theysohn JM. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Portal Hypertension: Patency Depends on Coverage and Interventionalist's Experience. *Dig Dis* 2018; 36: 218–227

Bureau C, Pagan JCG, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, Otal P, Abrales J-G, Peron JM, Rousseau H, Bosch J, Vinel JP. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int* 2007; 27: 742–747

Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, Mathurin P, Otal P, Cabarrou P, Péron JM, Vinel JP. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017; 152: 157–163

Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher SA, Hittmair K, Schoder M, Lammer J. Creation of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts with Stent-Grafts: Initial Experiences with a Polytetrafluoroethylene-covered Nitinol Endoprosthesis. *Radiology* 2001; 221: 437–446

Chien A, Wang Y-L, McWilliams J, Lee E, Kee S. Venographic Analysis of Portal Flow After TIPS Predicts Future Shunt Revision. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211: 684–688

Cho JK, Serna J, Clark TWI, Dagli M, Mondschein JI, Shlansky-Goldberg RD, Trerotola SO, Soulen MC, Stavropoulos SW, Nadolski GJ. Impact of PTFE-covered stent position and extension on TIPS patency. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 3915–3922

Clark TW, Agarwal R, Haskal ZJ, Stavropoulos SW. The Effect of Initial Shunt Outflow Position on Patency of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 147–152

Eesa M, Clark T. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: State of the Art. *Semin Roentgenol* 2011; 46: 125–132

García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370–2379

Geeroms B, Laleman W, Laenen A, Heye S, Verslype C, van der Merwe S, Nevens F, Maleux G. Expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients: Long-term patency and clinical outcome results. *Eur Radiol* 2017; 27: 1795–1803

Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, Lyden-Jansen P, Steib CJ, Trebicka J, Wiest R, Zipprich A, Collaborators: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V./Bundesverband deutscher Pathologen e. V., Deutsche Röntgengesellschaft e. V., Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V., Lebertransplantierte Deutschland e. V... Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Z Gastroenterol* 2019; 57: 611–680

Gülberg V, Gerbes AL. Komplikationen der Leberzirrhose: Aszites, spontane bakterielle Peritonitis und hepatorenales Syndrom. *Gastroenterologe* 2013; 8: 241–249

He F, Dai S, Xiao Z, Wang L, Yue Z, Zhao H, Zhao M, Lin Q, Dong X, Liu F. Pathological Predictors of Shunt Stenosis and Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1–8

Klasen-Sansone J, Bode J, Lanzman R, Kubitz R, Immig S, Heusch P, Antoch G, Häussinger D, Blondin D. TIPS geometry influences patency. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 28–32

Krajina A, Hulek P, Fejfar T, Valek V. Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1295–1300

Luo S-H, Chu J-G, Huang H, Yao K-C. Effect of initial stent position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4779

Miraglia R, Maruzzelli L, Di Piazza A, Mamone G, Caruso S, Gentile G, Tuzzolino F, Floridia G, Petridis I, Volpes R, Luca A. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Using the New Gore Viatorr Controlled Expansion Endoprosthesis: Prospective, Single-Center, Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 78–86

Otal P, Smayra T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P, Joffre F, Vinel JP, Rousseau H. Preliminary Results of a New Expanded-Polytetrafluoroethylene—Covered Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 141–147

Praktiknjo M, Abu-Omar J, Chang J, Thomas D, Jansen C, Kupczyk P, Schepis F, Garcia-Pagan JC, Merli M, Meyer C, Strassburg CP, Pieper CC, Trebicka J. Controlled underdilation using novel VIATORR® controlled expansion stents improves survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *JHEP Rep* 2021; 3: 100264

Praktijnjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, Jansen C, Feist A, Chang J, Grimm J, Lehmann J, Strassburg CP, Abrales JG, Kukuk G, Trebicka J. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 1014–1026

Rajesh S, George T, Philips CA, Ahamed R, Kumbar S, Mohan N, Mohanan M, Augustine P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5561–5596

Rössle M. TIPS: 25years later. *J Hepatol* 2013; 59: 1081–1093

Russo M. Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl* 2002; 8: 271–277

Schaefer P, Jahnke T, Schaefer F, Hedderich J, Hinrichsen H, Heller M, Müller-Hülsbeck S. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt: Untersuchung des Einflusses der Stentkonfiguration auf die Offenheitsrate. *Rofo* 2007; 179: 965–970

Trebicka J. Does Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Differentially Improve Survival in a Subset of Cirrhotic Patients? *Semin Liver Dis* 2018; 38: 87–96

Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, Praktijnjo M, Terstiegen S, Meyer C, Thomas D, Fimmers R, Treitl M, Euringer W, Sauerbruch T, Rössle M. Smaller-Diameter Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stents Are Associated With Increased Survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2793-2799.e1

Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital Readmissions Among Patients With Decompensated Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 247–252

Wan Y-M, Li Y-H, Xu Y, Wu H-M, Li Y-C, Wu X-N, Yang J-H. Predictors of Shunt Dysfunction and Overall Survival in Patients with Variceal Bleeding Treated with Transjugular Portosystemic Shunt Creation Using the Fluency Stent Graft. *Acad Radiol* 2018; 25: 925–934

Wang X, Luo X, Zhao M, Song J, Li X, Yang L. Prognostic Factors for Acute Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Occlusion Using Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 3032–3039



OPEN Cranial stent position is independently associated with the development of TIPS dysfunction

Carsten Meyer^{1,6}, Alba Maria Paar Pérez^{2,6}, Johannes Chang², Alois Martin Sprinkart¹, Nina Böhling², Andreas Minh Luu³, Daniel Kütting¹, Christian Jansen², Julian Luetkens¹, Leon Marcel Bischoff², Ulrike Attenberger¹, Christian P. Strassburg², Jonel Trebicka^{4,5}, Karsten Wolter^{1,7} & Michael Praktiknjo^{2,7}✉

Complications of portal hypertension can be treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in selected patients. TIPS dysfunction is a relevant clinical problem. This study investigated the prognostic value of two-dimensional (2D) TIPS geometry for the development of TIPS dysfunction. Three hundred and seven patients undergoing TIPS procedure between 2014 and 2019 were analyzed in this monocentric retrospective study. 2D angiograms from the patients with and without TIPS dysfunction were reviewed to determine geometric characteristics including insertion and curve angles and the location of the stent. Primary outcome was the development of TIPS dysfunction. A total of 70 patients developed TIPS dysfunction and were compared to the dysfunction-free ($n = 237$) patients. The position of the cranial stent end in the hepatic vein and the persistence of spontaneous portosystemic shunts were significantly associated with the development of TIPS dysfunction. Among significant parameters in univariable regression analysis (portal vein pressure after TIPS, Child–Pugh Score before TIPS, MELD before TIPS and white blood cell count before TIPS), multivariable models showed cranial stent position ($p = 0.027$, HR 2.300, 95% CI 1.101–4.806) and SPSS embolization ($p = 0.006$, HR 0.319, 95% CI 0.140–0.725) as the only predictors of TIPS dysfunction. This monocentric study demonstrates that the position of the cranial stent end is independently associated with the development of TIPS dysfunction. The distance of the cranial stent end to the IVC at the time of TIPS placement should be less than 1 cm in 2D angiography.

Liver cirrhosis is a major health care burden. A variety of severe complications of portal hypertension such as variceal bleeding and refractory ascites, lead to high hospitalization rates and increased morbidity and mortality¹.

These severe complications of portal hypertension can be treated by implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), which partially redirects the portal venous blood flow to the inferior vena cava (IVC) and thereby reduces the portosystemic pressure gradient². In selected patients, TIPS can improve outcome of patients with decompensated cirrhosis^{3–7}.

One of the main complications was TIPS dysfunction in up to 80% of all patients within 2 years, in the old era of bare metal stents^{8,9}. After years of resolving mostly technical problems, the introduction of polytetrafluoroethylene (PTFE) covered stents in the millenniums marked an important development with a reduction but not abolishment of shunt dysfunction, even in smaller stent diameters^{3,10–14}. TIPS dysfunction, stenosis and occlusion, among other factors^{15–18}, seem to be influenced by the hemodynamic flow characteristics¹⁹, which themselves are influenced by the geometry of the TIPS stent. In the modern era of PTFE-covered TIPS stents, some studies suggested that characteristics of TIPS stent geometry, such as portal venous inflow, retrieved by two-dimensional (2D) angiography during the procedure might predict TIPS dysfunction^{20,21}. Some smaller series suggested an

¹Department of Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. ²Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany. ³Department of General and Visceral Surgery, St. Josef Hospital, University of Bochum, Bochum, Germany. ⁴Department of Internal Medicine 1, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany. ⁵European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure - EF CLIF, Barcelona, Spain. ⁶These authors contributed equally: Carsten Meyer and Alba Maria Paar Pérez. ⁷These authors jointly supervised this work: Karsten Wolter and Michael Praktiknjo. ✉email: michael.praktiknjo@ukbonn.de

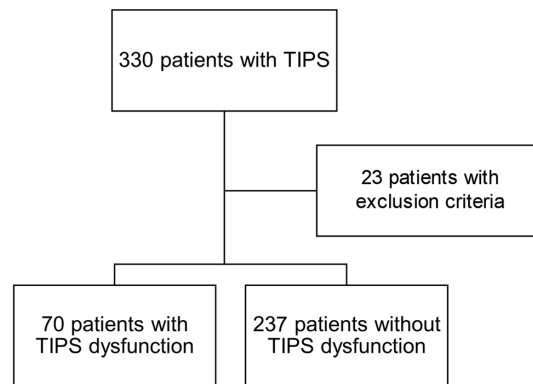


Figure 1. Flow chart of study population: Study population at baseline with 330 patients, exclusion of 27 patients due to interventional TIPS reduction, final 303 patients, thereof 70 with TIPS dysfunction and 233 without dysfunction.

association of the landing zone of TIPS stent in the portal or hepatic vein with the development of TIPS dysfunction. The placement of the TIPS stent in the hepatic vein to IVC junction seems important to reduce the risk of hepatic venous stenosis or occlusion^{17,22–28}. Moreover, interventional embolization of spontaneous portosystemic shunts (SPSS) during TIPS procedure was associated with less episodes of hepatic encephalopathy²⁹. Larger cohort data on predicting the development of TIPS dysfunction as early as at the time of TIPS placement is still scarce, given the potentially devastating effects of recurrent variceal bleeding and ascites.

Therefore, the aim of this study was to determine whether the 2D TIPS geometrical characteristics at the time of TIPS creation can predict TIPS dysfunction in a large cohort.

Methods

Study population. This is a retrospective analysis of our observational monocenter NEPTUN and NEPTUN 2 cohorts (Non-invasive Evaluation Program for TIPS and Follow Up Network) (clinicaltrials.gov identifier: NCT03628807 and NCT04393519) of patients undergoing TIPS procedure between January 1, 2014, to December 31, 2019 in our institution. The patients were regularly followed up clinically every 3 to 6 months using non-invasive imaging such as ultrasound and computer tomography (CT) as well as standard laboratory biochemical blood analyses to evaluate TIPS function (Fig. 1).

Inclusion criteria were patient age older than 18 years, first-time treatment with a TIPS, implantation of a PTFE-covered TIPS stent (Viatorr) and available digital subtraction angiography (DSA) studies from the time of TIPS placement. Exclusion criteria were previous TIPS revisions including balloon dilatation, stent-in-stent placement, and local lysis of the TIPS tract as well as reduction of TIPS stent. Patients with non-cirrhotic splanchnic venous thrombosis due to prothrombotic vascular liver disease have a different clinical trajectory. Thus, they were excluded from the study. All patients received anticoagulation with heparin or low molecular weight heparin (Partial Thromboplastin Time 2–3 times above normal) for 7 days without subsequent anticoagulation according to our institutions standard protocol.

Primary outcome was first revision due to TIPS dysfunction, defined as abnormal duplex sonographic measurement (reduction of flow velocity of more than 50% or missing flow), ascites, bleeding, or progression of esophageal varices, with resulting invasive revision of TIPS.

All patients signed written informed consent. This study was performed according to the guidelines of the Helsinki Declaration. Local ethics committee (Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät, Universität Bonn) approved this study (Lfd. Nr. 038/20).

TIPS procedure. The TIPS procedure was performed by a team of experienced radiologists and hepatologists under fluoroscopic and ultrasound guidance as previously described¹⁴. All contraindications were precluded beforehand. The procedure was performed under analgesia with pethidine. Initial portosystemic pressure gradient (PSPG) was recorded, then the 8–10 mm nominal diameter covered TIPS stent (Gore Viatorr endoprosthesis, W.L. Gore Medical) was implanted. The TIPS stent was dilated according to PSPG at interventionalist's discretion. Post-TIPS PSPG targets were PSPG < 12 mmHg for variceal bleeding or 50% PSPG reduction for refractory ascites. Length of the stent was calculated by 2D angiogram with measuring pig tail catheter. SPSS, if present, were embolized with coils or histoacryl according to the interventionalist's discretion. TIPS patients were followed by routine follow ups including ultrasound examinations in our outpatient clinic every 3–6 months.

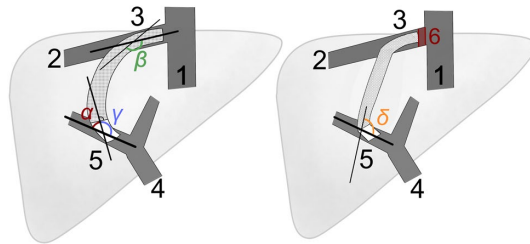


Figure 2. Schematic presentation of the measured two-dimensional TIPS stent geometry parameters and angles: 1: IVC; 2: liver vein; 3: cranial TIPS end; 4: PV; 5: distal TIPS end 6: distance between cranial TIPS stent end and IVC measured in cm (stent ends that extended into the IVC were noted as ≤ 0 cm); α - and γ -angle: angles measured between a straight line drawn at right angles to the beginning of the covered stent and a second straight line passing through the middle of the PV; β -angle: angle between the hepatic vein and the cranial TIPS stent end continued course; δ -angle: angle measured between the course of the PV and the course of the lower TIPS tract.

Assessment of two-dimensional TIPS geometry. Commercially available clinical imaging systems (Philips Allura Clarity and Philips Intellispace; Philips Healthcare GmbH,) were used to analyze the geometrical data of the TIPS tract. A completion portogram (2D DSA projection in patient inspiration) was used for measurement of the stent location. All angles were measured with Impax EE (Agfa Healthcare GmbH,) in degrees, distances were measured in cm. The angles of the TIPS tract were determined on those 2D images (all anterior-posterior) retrieved. If SPSS appeared during contrast medium application, they were classified into umbilical, coronary, splenorenal, and other based on their course. According to the measured diameter at the visibly widest point in DSA projection, SPSS were subsequently classified into the largest, second largest and third largest shunt. If embolization of the shunt was performed, either by coils, histoacryl, or both, it was documented.

The following geometric characteristics have been defined as illustrated in Fig. 2, created with Krita (version 4.2.8, KDE).

Cranial TIPS stent end. The distance between cranial stent end and inferior vena cava (IVC) in cm was measured with the initially placed radio-opaquely marked pigtail catheter as reference. Distance of more than 1 cm from the IVC was defined as the cranial TIPS stent ending in the hepatic vein. ROC Analysis was performed for the distance of cranial stent end to IVC (AUC=0.592), and Youden Index showed an optimal cut off between 0.9 cm and 1.1 cm. Thus, we chose 1 cm as cut off.

α and γ angle. Supplement angles between two straight lines: the first runs orthogonally to and centrally through the beginning of the covered stent part (defined by the radiopaque gold ring of the TIPS stent). The second straight line models the course of the portal vein and runs centrally through a section of the vessel chosen to be as long as possible, in the middle of which the TIPS stent debouches.

β angle. Angle between a straight line projecting the cranial course of the TIPS stent and oriented to radiopaque markings of the stent and a straight line extending to behind the cranial stent entry site and representing the course of the hepatic vein by a centrally located line.

δ angle. Angle between the projected course of the lower TIPS tract, represented by a straight line passing centrally through the stent section that lies immediately cranial to the inferior confluent vessel, and a straight line modeling the course of the portal vein as described in α and γ angle.

IVC reflux. Reflux of contrast media after TIPS stent implantation was analyzed in angiogram loops.

Retrograde intrahepatic portal venous flow. Angiogram loops were analyzed for retrograde flow in the intrahepatic portal venous branches after TIPS implantation.

Caudal TIPS stent end. Determined on the final images after TIPS implantation and classified as insertion in portal vein, exact intersection of portal vein and liver parenchyma or liver parenchyma.

All measurements were performed manually by both an expert radiologist and trained hepatologist.

Statistical analysis. Descriptive statistics were run for all variables. Continuous variables are shown as median (range), categorical variables as percentage or absolute cases. To compare the dysfunction and the dysfunction-free groups, non-parametric testing was used. Uni- and multivariable regression models were used to identify predictors of TIPS dysfunction, p values below 0.05 were considered statistically significant. Interobserver agreement was determined by Intraclass Correlation Coefficient (ICC) and Cohen's Kappa. ICC was used for variables with quantitative measurement scales and Cohen's kappa for variables with categorical measure-

Parameter	No dysfunction (n = 237)	TIPS dysfunction (n = 70)	P	
General	Age (years)	59 (18–87)	59 (23–78)	0.638
	Sex (male/female)	145/92 (61%/39%)	39/31 (56%/44%)	0.413
	Indication for TIPS ^a (variceal bleeding/refractory ascites)	89/144 (38%/62%)	23/47 (33%/67%)	0.336
	Etiology of cirrhosis (alcohol/viral/other)	148/25/64 (62%/11%/27%)	36/12/22 (51.5%/17%/31.5%)	0.236
	State follow up (alive/dead/liver transplantation) total	154/78/5 (65%/33%/2%)	45/24/1 (64%/34%/2%)	0.946
	HCC ^b before TIPS (yes)	8 (3%)	1 (1%)	0.387
	HCC developed after TIPS (yes)	9 (4%)	6 (9%)	0.106
History	Ascites (yes)	196 (84.5%)	54 (77%)	0.226
	Variceal Bleeding (yes)	91 (39%)	24 (34%)	0.440
	Hepatic Encephalopathy (overt)	43 (18%)	12 (17%)	0.187
	Esophageal varices grade (no/1/2/3/4)	21/79/79/34/5 (12%/35.5%/35.5%/16%/2%)	12/23/19/9/2 (18.5%/35.5%/29%/14%/3%)	0.320
Scores	MELD ^c before TIPS	12 (6–27)	11 (6–21)	0.036*
	MELD-Na before TIPS	23 (19–32)	22 (19–28)	0.038*
	Child–Pugh score before TIPS	9 (5–14)	9 (5–13)	0.041*
Hepatic hemodynamics	PV-pressure ^d before TIPS	26 (11–50)	27 (13–46)	0.277
	PSPG ^e before TIPS	20 (3–38)	19 (11–42)	0.513
	PV-pressure after TIPS	18 (8–34)	20 (8–43)	0.113
	PSPG after TIPS	8 (1–24)	8 (2–36)	0.791
Base laboratory	Sodium (mmol/l)	139 (117–187)	136.5 (115–146)	0.067
	Creatinine (mg/dl)	1.16 (0.45–9.56)	0.99 (0.43–7.61)	0.084
	Bilirubin (mg/dl)	1.005 (0.13–9.51)	1.07 (0.16–6.31)	0.985
	INR ^f	1.2 (0.9–2.5)	1.1 (0.9–2.2)	0.062
	AST ^g (U/l)	40 (11–1585)	37 (6–83)	0.143
	ALT ^h (U/l)	25 (8–608)	27 (6–118)	0.816
	Albumin (g/l)	28.2 (3.2–47.6)	30.4 (3.2–49.7)	0.454
	WBC ⁱ (10 ⁹ /l) (Leuko g/l)	6.5 (1.26–50.76)	5.675 (1.3–16.58)	0.01**
Platelets (× 10 ⁹ /l) (Thrombo g/l)	132 (29–697)	127 (19–509)	0.523	

Table 1. General Characteristics at baseline & outcome. TIPS^a: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; HCC^b: hepatocellular carcinoma; MELD^c: model of end stage liver disease; PV-Pressure^d: portal venous pressure (mmHg); PSPG^e: portosystemic pressure gradient (mmHg); INR^f: international normalized ratio; AST^g: aspartate aminotransferase; ALT^h: alanine aminotransferase; WBCⁱ: white blood cell count. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

ment scales; values above 0.8 were considered good and values above 0.9 were considered excellent interobserver agreement. Analysis of all was performed with Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 24, IBM,).

Results

General patient characteristics at baseline. This study included three hundred and seven patients (n = 184 (60%) male) who underwent TIPS procedure. In 90% of our patients, TIPS was created between the right hepatic and right portal veins. Median age at TIPS procedure was fifty-nine (18–87) years. The most frequent indication for TIPS was refractory ascites in one hundred and ninety-one cases (63%); one hundred and twelve (37%) TIPS were implanted for variceal bleeding. The two main causes of cirrhosis were alcohol-related (n = 184, 60%) and chronic viral hepatitis (n = 37, 12%).

Seventy (23%) patients developed TIPS dysfunction (Fig. 1). Median time to TIPS dysfunction was six (0–84) months. The most frequent indications for revision were signs of dysfunction on duplex-sonography and/or clinical reoccurrence of ascites (n = 54, 82%). There were no significant differences in procedure-related complication rates (Supplementary Table 1).

For local factors such as hepatocellular carcinoma (HCC) and for hepatic hemodynamics before and after TIPS procedure, there was no significant difference between the dysfunction and dysfunction-free group (Table 1). Model of end-stage liver disease (MELD) score before TIPS (12 (6–27) dysfunction-free group vs 11 (6–21) dysfunction group; p = 0.036) and Child–Pugh score before TIPS (9 (5–14) dysfunction-free group vs 9 (5–13) dysfunction group; p = 0.041) showed a significant difference between the two groups.

Overall survival between the groups was not significantly different [n = 154 (65%) dysfunction-free group vs 45 (64%) dysfunction group; p = 0.946, (Table 1)] at a median follow up time of twelve (0–131) months after TIPS implantation. Five dysfunction-free patients (2%) and one patient with TIPS-dysfunction (2%) required

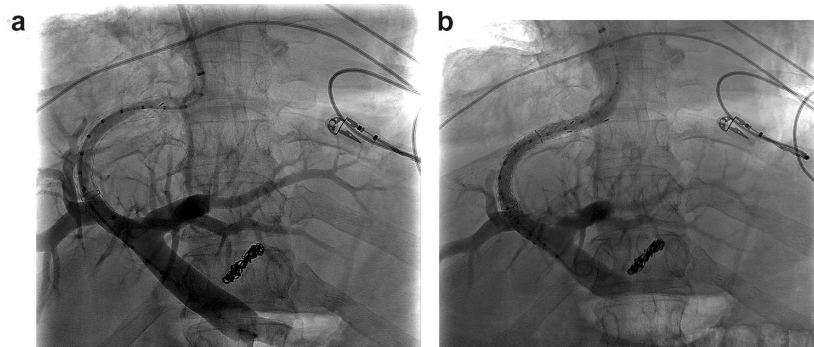


Figure 3. (a) Image of 2D DSA projection shows TIPS dysfunction with stenosis at the cranial stent end. DSA performed before TIPS revision. (b) Image of 2D DSA projection, performed after successful TIPS revision and extension of the cranial stent end.

liver transplantation. Of the six patients who underwent liver transplantation (LT), the cranial stent end was placed in the hepatic vein in three cases and in the IVC in one case. The other two patients who required LT did not have images of sufficient quality for measurement. TIPS stent did not interfere with LT surgery in any case.

2D TIPS geometry measured in digital subtraction angiography. In the dysfunction group, the cranial stent end was significantly more often located in the hepatic vein short of the IVC and venous confluence (defined as > 1 cm from the IVC; $n = 21$ (50%) dysfunction group vs $n = 45$ (30%) dysfunction-free group, $p = 0.014$) (Fig. 3a,b). The median distance to IVC in the dysfunction-free group and in the dysfunction group was 0.4 cm (-4 cm–2.5 cm) and 0.5 cm (-1.5 cm–3 cm) ($p = 0.05$), respectively. Interobserver agreement for cranial TIPS position was excellent with an ICC of 0.994 (0.983–0.998) for cranial stent end measurement (Supplementary Table 2). Nominal stent diameter was slightly smaller in dysfunction group (10 mm (10 mm–10 mm) dysfunction-free group vs 10 mm (8 mm–10 mm) dysfunction-group). Other general stent characteristics were not significantly different between the two groups, neither nominal stent length [70 mm (40 mm–80 mm) vs 70 mm (50 mm–80 mm)] nor diameter of balloon dilatation [8 mm (0 mm–10 mm) vs 8 mm (0 mm–10 mm)]. TIPS geometry related parameters such as angles α , β , γ and δ showed no significant difference between the TIPS dysfunction and dysfunction-free group (Table 2); at the same time ICC showed a high interobserver agreement for these parameters (Supplementary Table 2).

Most common landing zone of the covered portion of the TIPS stent were the junction of PV (portal vein) and liver parenchyma ($n = 179$ (83%) dysfunction-free group; $n = 54$ (88%) dysfunction group, $p = 0.262$) as well as the PV lumen ($n = 33$ (15%) dysfunction-free group; $n = 6$ (10%) dysfunction group, $p = 0.262$) (Table 2). Besides, most patients in both groups had SPSS ($n = 213$ (90%) dysfunction-free group, $n = 66$ (94.5%) dysfunction-group). Flow measured by Doppler ultrasound 7 days after TIPS procedure showed no significant difference between patients with embolized and persisting SPSS; neither for the portal vein main trunk (43 cm/s (16–81 cm/s) SPSS embolized vs. 44 cm/s (17–87 cm/s) persisting SPSS; $p = 0.391$), nor for the mean flow in the TIPS tract (94.75 cm/s (3–142 cm/s) SPSS embolized vs. 100 cm/s (3.90–177.33 cm/s) persisting SPSS; $p = 0.143$).

Predictors of TIPS dysfunction. In univariable regression analysis, the only TIPS geometry parameters associated with the development of TIPS dysfunction were the position of the cranial stent end in the hepatic vein and the distance of the cranial TIPS stent end from the IVC (Table 3). In multivariable regression models, only the position of the cranial stent end in the hepatic vein showed to be an independent predictor of development of TIPS dysfunction (Table 4). Moreover, the embolization of competing SPSS was also significant in univariable and multivariable regression analysis. None of the measured angles (α , β , γ , δ) or the nominal stent diameter showed a significant association with the development of TIPS dysfunction as well as local processes such as HCC (Table 3). In a subgroup analysis, cases with a stent end < 1 cm from the IVC were divided into those stents ending in the hepatic vein and those ending in the IVC ($n = 10$ (42%) group with dysfunction vs. $n = 48$ (45%) group without dysfunction, $p = 0.749$), showing no significant difference between the two subgroups (univariable regression analysis: $p = 0.748$, HR 0.863, 95% CI 0.352–2.117).

Discussion

This monocentric study demonstrates that the position of the cranial stent end in the hepatic vein, measured at the time of TIPS procedure, can predict TIPS dysfunction.

In recent years, several studies evaluated predictors of TIPS dysfunction. Besides obviously identifying the use of bare metal stents as predictors^{10,12,16}, other factors such as liver function (MELD)¹⁵, indication for TIPS

Parameter		No dysfunction (n = 237)	TIPS dysfunction (n = 70)	p
Stent characteristics	Nominal stent length (mm)	70 (40–80)	70 (50–80)	0.948
	Nominal stent diameter (mm)	10 (10–10)	10(8–10)	0.008**
	Dilatation stent (mm)	8 (0–10)	8 (0–10)	0.383
	Underdilated (yes)	200 (87%)	56 (82%)	0.383
Digital subtraction angiography	Distance cranial TIPS ^a stent end to IVC ^b (cm) ^c	0.4 (– 4–2.5)	0.5 (– 1.5–3)	0.05
	Cranial TIPS stent end in hepatic vein ^d	45 (30%)	21 (50%)	0.014*
	Contrast medium reflux into IVC after TIPS implantation	73 (33%)	23 (38%)	0.510
	Retrograde intrahepatic perfusion of the PV ^e after TIPS implantation	119 (54%)	32 (52.5%)	0.833
	Beginning of covered stent part (PV/Intersection/Liver Parenchyma)	33/179/5 (15%/83%/2%)	6/54/1 (10%/88%/2%)	0.262
	α Angle ^f	29.7 (0.7–279)	31.55 (0.9–279)	0.147
	β Angle ^g	153.65 (0–178.5)	159.7 (0–178.8)	0.275
	γ Angle ^h	152.6 (60.2–179.3)	150.8 (41.4–179.1)	0.363
	δ Angle ⁱ	128.5 (47.6–174.6)	131.3 (43.2–171.2)	0.959
	Largest SPSS ^j (no SPSS/umbilical/coronary/splenorenal/other)	1/32/92/30/59 (0.5%/15%/43%/14%/27.5%)	1/5/31/15/15 (1.5%/7.5%/46%/22.5%/22.5%)	0.671
	Any SPSS embolized	104 (50%)	17 (26%)	0.001**

Table 2. TIPS geometry parameters of angiography. TIPS^a: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; IVC^b: inferior vena cava; Distance cranial TIPS stent end to IVC (cm)^c: negative values indicate that the stent end extends into the IVC; Cranial TIPS stent end in hepatic vein^d: defined as > 1 cm distance from IVC in DSA; PV^e: portal vein; α Angle^f: left TIPS-tract angle beginning at covered stent part to PV in DSA (degrees); β Angle^g: Angle of cranial TIPS stent end to hepatic vein/ IVC in DSA (degrees); γ Angle^h: right TIPS-tract angle beginning at covered stent part to PV in DSA (degrees); δ : Distal TIPS-tract angle to PV in DSA (degrees); SPSS^j: spontaneous portosystemic shunt. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

procedure^{8,12}, interventionalist's experience¹⁸ and portal venous flow post TIPS¹⁹ have been described. Few studies evaluated TIPS geometry, such as stent position^{17,20,21,30}, or stent-to-PV angle as predictive parameters of shunt dysfunction. Of all the proposed parameters, our study highlights the importance of the cranial stent position. However, we acknowledge only fair discrimination in our ROC analysis, which may indicate that development of TIPS dysfunction is a multifactorial process and may include the persistence of SPSS as well as other factors. All other suggested parameters of TIPS geometry and angles do not add predictive value, which is in line with smaller series that could not confirm those TIPS geometry parameters as predictors for TIPS dysfunction either^{28,31}. Our results did not show increased portal blood flow by embolization of SPSS, which would have been a possible explanation for the influence of embolized SPSS on the lower rate of TIPS dysfunction. Since SPSS were embolized at the discretion of the interventionalist in this study, this decision may have been influenced by preferential flow through the SPSS during completion portography. At this point, it should be mentioned that, in order to make a more general recommendation on embolization of SPSS, further studies are needed.

Other not geometry-related factors such as white blood cell count, PV pressure after TIPS procedure, MELD or Child–Pugh Score were not significant in multivariable regression analysis.

Several reasons for the seemingly contrary results can be attributed to a non-standardized TIPS procedure performed across the world³².

First, the clinical practice of anticoagulation during and after TIPS procedure is still debated and no general consensus exist. However, this could play an important factor for TIPS dysfunction by in-stent thrombosis.

Second, the imaging techniques between the studies is inhomogeneous²⁰, which might contribute to this result. Importantly, CT or magnetic resonance imaging (MRI) scans, for three-dimensional reconstruction, are usually not indicated immediately after TIPS procedure. Therefore, in clinical routine, angiography from the TIPS procedure often is the only available imaging. For this reason, our study focuses on the two-dimensional angiography data. Nevertheless, 3D geometry might reveal significant angular variations that are not visible in two-dimensional angiography, thus further studies are still needed.

Even though the geometric angles of the stent usually cannot be influenced, the cranial stent end position can be easily influenced by the interventionalist's choice of stent length. Given that the cranial stent position was the only predictive geometric parameter of TIPS dysfunction in our study, the simple advice for interventionalists is to choose a stent length long enough to cover the entire hepatic vein to the IVC. Practically, our study suggests that the distance between the cranial stent end and the IVC in 2D portogram should be less than 1 cm. In making this recommendation however, it must be kept in mind, that a cranial stent end projecting deep into the IVC

Parameter	p	OR ^a	95% CI ^b
Cranial TIPS ^c stent end in hepatic vein ^d	0.015*	2.378	1.183–4.778
Any SPSS ^e embolized	0.001***	0.360	0.195–0.665
Distance cranial TIPS stent end to IVC ^f (cm) ^g	0.047*	1.401	1.005–1.952
Nominal stent diameter (mm)	0.999	0.0	0.000–0.000
Indication for TIPS (variceal bleeding / refractory ascites)	0.535	1.172	0.709–1.938
PV-Pressure ^h before TIPS	0.321	1.022	0.979–1.068
PSPG ⁱ before TIPS	0.492	1.017	0.969–1.068
PV-Pressure after TIPS	0.043*	1.050	1.002–1.101
PSPG after TIPS	0.332	1.031	0.970–1.096
MELD ^j before TIPS	0.018*	0.922	0.862–0.986
Child–Pugh score before TIPS	0.031*	0.843	0.722–0.985
Contrast medium reflux into IVC after TIPS implantation	0.509	1.219	0.677–2.192
Retrograde intrahepatic perfusion of the PV ^k after TIPS implantation	0.832	0.941	0.534–1.658
Beginning of covered stent part (Liver parenchyma/PV/TIPS tract)	0.297	0.675	0.322–1.413
α Angle ^l	0.099	1.003	0.999–1.006
β Angle ^m	0.095	1.003	0.999–1.007
γ Angle ⁿ	0.237	0.994	0.983–1.004
δ Angle ^o	0.734	0.998	0.986–1.010
Sodium (mmol/l) before TIPS	0.142	0.968	0.927–1.011
Creatinine (mg/dl) before TIPS	0.131	0.732	0.488–1.097
Bilirubin (mg/dl) before TIPS	0.761	0.962	0.748–1.236
INR ^p before TIPS	0.130	0.322	0.074–1.396
ALT ^q (U/l) (GPT) before TIPS	0.282	0.994	0.983–1.005
Albumin (g/l) before TIPS	0.564	1.007	0.983–1.032
WBC ^r ($10^3/\mu\text{l}$) (Leuko g/l) before TIPS	0.014*	0.894	0.817–9.78
Platelets ($\times 10^9/\text{l}$) (Thrombo g/l) before TIPS	0.674	0.999	0.996–1.003
HCC ^s before TIPS (yes)	0.411	0.415	0.051–3.375
HCC developed after TIPS (yes)	0.115	2.365	0.811–6.891

Table 3. Univariable regression analysis with TIPS dysfunction as endpoint. OR^a: odds ratio; 95%-CI^b: 95% confidence interval; TIPS^c: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Cranial TIPS stent end in hepatic vein^d: defined as > 1 cm distance from IVC in DSA; SPSS^e: spontaneous portosystemic shunt; IVC^f: inferior vena cava; Distance cranial TIPS stent end to IVC (cm)^g: negative values indicate that the stent end extends into the IVC; PV-Pressure^h: portal venous pressure (mmHg); PSPGⁱ: portosystemic pressure gradient (mmHg); MELD^j: model of end-stage liver disease; PV^k: portal vein; α Angle^l: left TIPS-tract angle beginning at covered stent part to PV in DSA (degrees); β Angle^m: Angle of cranial TIPS stent end to hepatic vein/ IVC in DSA (degrees); γ Angleⁿ: right TIPS-tract angle beginning at covered stent part to PV in DSA (degrees); δ Angle^o: Distal TIPS-tract angle to PV in DSA (degrees); INR^p: international normalized ratio; ALT^q: alanine aminotransferase; WBC^r: white blood cell count; HCC^s: hepatocellular carcinoma. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

may complicate liver transplantation; yet, to date, we have not experienced the impossibility of transplantation due to stent placement.

The suggested passive expansion of nitinol stents may cause changes in the stents geometry over time³³. With the introduction of controlled expansion stents, there may be further differences in TIPS geometry depending on the type of covered stents³⁴. Importantly, the cranial position of the stent should be unaffected by potential changes of stent geometry over time.

Even though this is a comprehensive analysis of the largest cohort on this topic so far, there are some limitations. The main limitation is the retrospective and monocentric character of the study limiting its generalizability. The importance of the stent position in the hepatic vein to IVC junction has been proposed in smaller series^{22,23}. However, this study is the largest evaluating 2D angiography data from the time of TIPS placement.

Conclusion

In conclusion, this study demonstrates that the position of the cranial TIPS stent end measured in two-dimensional angiography imaging at the time of TIPS implantation is an independent predictor of the development of TIPS dysfunction. Our study suggests that the distance between the cranial stent end and the IVC in 2D angiogram should be less than 1 cm.

Parameter	p	OR ^a	95% CI ^b
Cranial TIPS ^c stent end in hepatic vein ^d	0.027*	2.300	1.101–4.806
Any SPSS ^e embolized	0.006**	0.319	0.140–0.725
MELD ^f before TIPS	0.119		
PV-Pressure ^g after TIPS	0.405		
WBC ^h (10 ³ /μl) before TIPS	0.213		
Parameter	p	OR	95% CI
Cranial TIPS stent end in hepatic vein	0.027*	2.300	1.101–4.806
Any SPSS embolized	0.006**	0.319	0.140–0.725
Child-Pugh score before TIPS	0.088		
PV-Pressure after TIPS	0.405		
WBC (10 ³ /μl) before TIPS	0.213		

Table 4. Multivariable regression analysis with TIPS dysfunction as endpoint. OR^a: odds ratio; 95%-CI^b: 95% confidence interval TIPS^c: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Cranial TIPS stent end in hepatic vein^d: defined as > 1 cm distance from IVC in DSA; SPSS^e: spontaneous portosystemic shunt; MELD^f: model of end-stage liver disease; PV-Pressure^g: portal venous pressure (mmHg); WBC^h: white blood cell count. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

Received: 23 June 2021; Accepted: 17 February 2022

Published online: 03 March 2022

References

- Volk, M. L., Tocco, R. S., Bazick, J., Rakoski, M. O. & Lok, A. S. Hospital re-admissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 247–252 (2012).
- Rössle, M. TIPS: 25 years later. *J. Hepatol.* **59**, 1081–1093 (2013).
- Angeli, P. *et al.* EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024> (2018).
- García-Pagán, J. C. *et al.* Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.* **362**, 2370–2379 (2010).
- Bureau, C. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* **152**, 157–163 (2017).
- Trebicka, J. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent differentially improve survival in a subset of cirrhotic patients?. *Semin. Liver Dis.* **38**, 87–96 (2018).
- Praktikjnjo, M. *et al.* Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatol. Baltim.* **67**, 1014–1026 (2018).
- Russo, M. W., Jacques, P. F., Mauro, M., Odell, P. & Brown, R. S. Predictors of mortality and stenosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transplant.* **8**, 271–277 (2002).
- Sanyal, A. J. *et al.* The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* **112**, 889–898 (1997).
- Bureau, C. *et al.* 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**, 742–747 (2007).
- Eesa, M. & Clark, T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: State of the art. *Semin. Roentgenol.* **46**, 125–132 (2011).
- Geeroms, B. *et al.* Expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients: Long-term patency and clinical outcome results. *Eur. Radiol.* **27**, 1795–1803 (2017).
- Praktikjnjo, M. *et al.* Controlled underdilation using novel VIATORR[®] controlled expansion stents improves survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *JHEP Rep. Innov. Hepatol.* **3**, 100264 (2021).
- Trebicka, J. *et al.* Smaller-diameter covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents are associated with increased survival. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.042> (2019).
- He, F. *et al.* Pathological predictors of shunt stenosis and hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *BioMed. Res. Int.* **2016**, 3681731 (2016).
- Wan, Y.-M. *et al.* Predictors of shunt dysfunction and overall survival in patients with variceal bleeding treated with transjugular portosystemic shunt creation using the fluency stent graft. *Acad. Radiol.* **25**, 925–934 (2018).
- Luo, S.-H., Chu, J.-G., Huang, H. & Yao, K.-C. Effect of initial stent position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J. Gastroenterol.* **23**, 4779–4787 (2017).
- Buechter, M. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension: Patency depends on coverage and interventionalist's experience. *Dig. Dis. Basel Switz.* **36**, 218–227 (2018).
- Chien, A., Wang, Y.-L., McWilliams, J., Lee, E. & Kee, S. Venographic analysis of portal flow after TIPS predicts future shunt revision. *Am. J. Roentgenol.* **211**, 684–688 (2018).
- Klasen-Sansone, J. *et al.* TIPS geometry influences patency. *Z. Gastroenterol.* **53**, 28–32 (2015).
- Wang, X. *et al.* Prognostic factors for acute transjugular intrahepatic portosystemic shunt occlusion using expanded polytetrafluoroethylene-covered stent. *Dig. Dis. Sci.* <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06008-4> (2019).
- Cejna, M. *et al.* Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with stent-grafts: Initial experiences with a polytetrafluoroethylene-covered nitinol endoprosthesis. *Radiology* **221**, 437–446 (2001).
- Otal, P. *et al.* Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *Am. J. Roentgenol.* **178**, 141–147 (2002).
- Clark, T. W. I., Agarwal, R., Haskal, Z. J. & Stavropoulos, S. W. The effect of initial shunt outflow position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **15**, 147–152 (2004).
- Rajesh, S. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World J. Gastroenterol.* **26**, 5561–5596 (2020).
- Krajina, A., Hulek, P., Fejfar, T. & Valek, V. Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **35**, 1295–1300 (2012).

27. Cho, J. K. *et al.* Impact of PTFE-covered stent position and extension on TIPS patency. *Abdom. Radiol.* **45**, 3915–3922 (2020).
28. Andring, B. *et al.* Effect of technical parameters on transjugular intrahepatic portosystemic shunts utilizing stent grafts. *World J. Gastroenterol.* **21**, 8110–8117 (2015).
29. He, C. *et al.* Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis. *Dig. Liver Dis.* **50**, 1315–1323 (2018).
30. Bai, M. *et al.* Shunting branch of portal vein and stent position predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J. Gastroenterol.* **20**, 774–785 (2014).
31. Schaefer, P. J. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Evaluation of the impact of the stent's configuration on the patency rate. *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* **179**, 965–970 (2007).
32. Steib, C. J. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for patients with liver cirrhosis: Survey evaluating indications, standardization of procedures and anticoagulation in 43 German hospitals. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001628> (2019).
33. Pieper, C. C. *et al.* Prospective evaluation of passive expansion of partially dilated transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts: A three-dimensional sonography study. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.06.023> (2016).
34. Miraglia, R. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the new gore viatorr controlled expansion endoprosthesis: Prospective, single-center, preliminary experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **42**, 78–86 (2019).

Acknowledgements

We thank Nadine Köstlmeier and Julia Groffy for their excellent technical assistance.

Author contributions

C.M., A.M.P.P.: acquisition of data, analysis, and interpretation of data, drafting of the manuscript, statistical analysis. J.C., A.M.S., N.B., A.M.L., D.K., C.J., J.L., L.M.B.: acquisition of data, analysis, and interpretation of data. U.A., C.P.S., J.T.: administrative support, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content. K.W.: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content, study supervision. M.P.: study concept and design, acquisition of data, analysis, and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript regarding important intellectual content, funding recipient, administrative, technical and material support, study supervision.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The authors were supported by grants from the Ernst-und-Berta Grimmke Foundation (Lfd.Nr.5/19), BONFOR research program of the University of Bonn (Grant-ID 2019-2-08), Else-Kröner Fresenius Foundation. The funders had no influence on study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.


Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07595-5>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.P.

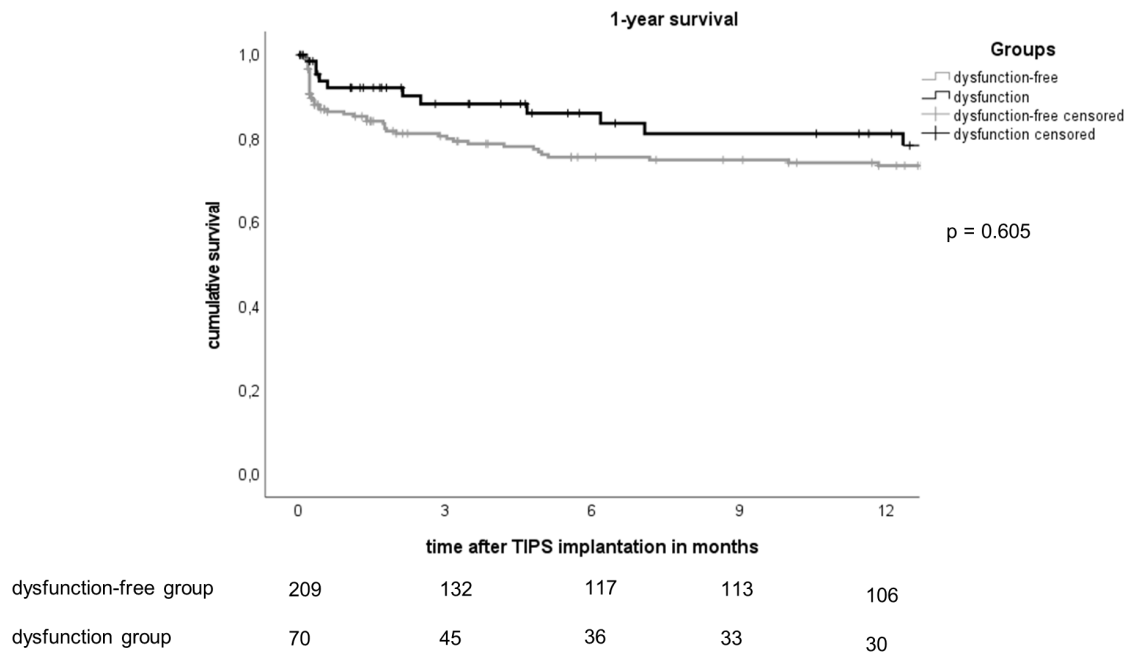
Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

3. Supplementary Information



Suppl. Fig. 1

Kaplan Meier one-year survival comparing dysfunction and dysfunction-free group: X axis: time in months, Y axis: cumulative survival; no significant difference in survival within the first 12 months after TIPS procedure between dysfunction-free and dysfunction group ($p = 0.605$); Numbers at Risk dysfunction-free group vs. dysfunction group in time intervals 0 months (209 vs. 70), 3 months (132 vs 45), 6 months (117 vs 36), 9 months (113 vs 33) and 12 months (106 vs 30)

Suppl. Tab. 1: Procedure and revision details

Parameter	no dysfunction (n = 237)	TIPS dysfunction (n = 70)	P*
Indication for revision (dysfunction sign in duplex / gastrointestinal bleeding / ascites / other)		22 / 1 / 32 / 11 (33 % / 1.5 % / 49 % / 16.5 %)	
Type of revision (dilatation / shunt extension / lysis)		32 / 37 / 1 (46 % / 53 % / 1 %)	
Complications during TIPS ^a procedure	17 (7 %)	4 (6 %)	0.682
Accidental puncture (ascites / artery / gall bladder / bile ducts / combined)	2 / 5 / 2 / 2 (1 % / 2 % / 1 % / 1 %)	1 / 3 / 0 / 0 (1.5 % / 4.5 % / 0 % / 0 %)	0.728
Bleeding after TIPS procedure	12 (5 %)	1 (1.5 %)	0.188

TIPS^a: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Suppl. Tab. 2: Interobserver variability for TIPS geometry parameters of angiography

Parameter	ICC ^a / Cohen's Kappa
Distance cranial TIPS ^b stent end to IVC ^c (cm) ^d	0.994 (0.983-0.998)
Cranial TIPS stent end in hepatic vein ^e	1
Any SPSS ^f embolized	1
α Angle ^g	0.979 (0.955-0.990)
β Angle ^h	0.923 (0.827-0.966)
γ Angle ⁱ	0.968 (0.931-0.985)
δ Angle ^j	0.743 (0.439-0.882)
Contrast medium reflux into IVC after TIPS	0.916
Retrograde intrahepatic perfusion after TIPS	1

ICC^a : Intraclass Correlation Coefficient; TIPS^b: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; IVC^c: inferior vena cava; Distance cranial TIPS stent end to IVC (cm)^d: negative values indicate that the stent end extends into the IVC; Cranial TIPS stent end in hepatic vein^e: defined as >1 cm distance from IVC in DSA; SPSS^f: spontaneous portosystemic shunt; α Angle^g: left TIPS-tract angle beginning at covered stent part to PV in DSA (degrees); β Angle^h: Angle of cranial TIPS stent end to hepatic vein/ IVC in DSA (degrees); γ Angleⁱ: right TIPS-tract angle beginning at covered stent part to PV in DSA (degrees); δ Angle^j: Distal TIPS-tract angle to PV in DSA (degrees)

4. Danksagung

Ich möchte allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Michael Praktiknjo, für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Prof. Dr. med. Jonel Trebicka möchte ich meinen Dank für das Anvertrauen einer so lehrreichen und wichtigen Dissertations-Thematik und für die ausgezeichnete Betreuung aussprechen.

Für die große Unterstützung und die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Studie und Originalpublikation möchte ich mich bei Dr. med. Carsten Meyer, Dr. med. Johannes Chang, PD Dr.-Ing. Alois Martin Sprinkart, Leon Marcel Bischoff und Dr. med. Karsten Wolter bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Dr. Gema Pérez Guerra und Dipl.-Ing. Ulrich Paar, die mich auf meinem Weg durch das gesamte Studium und bei dieser Dissertation mit so viel Geduld und Ermutigungen begleitet haben.