

Die Rolle des akut-auf-chronischen Leberversagens bei Patienten mit transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Shunt

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Isabel Maria Brüggemann

aus Münster

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Johannes Chang
2. Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Zimmer

Tag der mündlichen Prüfung: 19.02.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	9
1.1	Das Krankheitsbild Leberzirrhose	9
1.1.1	Ätiologie	9
1.1.2	Epidemiologie	10
1.2	Kompensiertes und dekompenziertes Stadium der Leberzirrhose	10
1.3	Komplikationen der Leberzirrhose	11
1.3.1	Die portale Hypertension als treibende Kraft der Komplikationen der Leberzirrhose	11
1.3.2	Aszites	12
1.3.3	Nierenfunktionsstörungen und Leberzirrhose	13
1.3.3.1	Einfluss der akuten Nierenfunktionsstörung auf Patient*innen mit Leberzirrhose	13
1.3.3.2	Definition und Diagnosekriterien des hepatorenenalen Syndroms	13
1.3.3.3	Therapie des hepatorenenalen Syndroms	14
1.3.4	Ösophagusvarizen und die Varizenblutung	15
1.3.5	Die Hepatische Enzephalopathie	16
1.4	Das Akut-auf-chronische Leberversagen und der CLIF-C-OF Score	17
1.4.1	Definition	17
1.4.2	Auslöser und Pathophysiologie	17
1.4.3	CLIF-C-OF-Score	18
1.4.4	Therapie	20
1.5	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)	21
1.5.1	Indikation Varizenblutung	21
1.5.2	Indikation Aszites	22
1.5.3	Kontraindikationen für die TIPS-Anlage	22
1.6	Komplikationen nach einer TIPS-Anlage	23
1.6.1	Allgemein	23
1.6.2	Hepatische Enzephalopathie	23
1.6.3	TIPS und ACLF	24

1.7	Modelle zur Risikostratifizierung	24
1.7.1	Child-Turcotte-Pugh-Score	25
1.7.2	Model for Endstage Liver Disease-Score	25
1.8	Chronic Liver Failure-Consortium-Acute Decompensation-Score	26
1.9	Fragestellung	27
2.	Material und Methoden	29
2.1	Patientenselektion und Methoden	29
2.2	Datenerhebung	29
2.2.1	Allgemein	29
2.2.2	Laborparameter	31
2.2.3	Todesursachen	32
2.3	Patient*innenkollektiv	33
2.4	Statistische Analyse	34
2.5	Literaturrecherche	36
3.	Ergebnisse	37
3.1	Allgemeine Kohortencharakteristika	37
3.1.1	Charakteristika der Gesamtkohorte zur Baseline	37
3.2	Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen ohne ACLF zur Baseline	42
3.3	Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen mit der TIPS-Indikation Ösophagusvarizenblutung und ohne ACLF zur Baseline	47
3.4	Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen mit der TIPS-Indikation Aszites und ohne ACLF zur Baseline	48
3.4.1	Deskriptive Statistik	48
3.4.2	Ermittlung von Prädiktoren mittels Cox-Regression	52
3.4.2.1	ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen	52
3.4.2.2	Mortalität	53
3.5	Entwicklung eines de-novo ACLF bei Patient*innen mit ACLF zur Baseline	55
3.5.1	Deskriptive Statistik	55
3.5.2	De-novo ACLF-Entwicklung	57
3.5.3	Mortalität	58

4.	Diskussion	64
4.1	Überblick	64
4.2	Gesamtkohorte	65
4.2.1	Allgemeine Charakteristika	65
4.2.2	Aszites als Hauptindikation zur TIPS-Anlage	65
4.2.3	Nierenfunktionseinschränkung	67
4.2.4	Verteilung von ACLF	68
4.3	Aszites als signifikanter Faktor für die ACLF-Entwicklung	68
4.4	Prädiktor Niere für die Mortalität und Entwicklung von ACLF	70
4.4.1	Kohorte ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage	70
4.4.2	Kohorte ohne ACLF zum Indexzeitpunkt und mit Aszites zur TIPS-Indikation	71
4.4.3	Kohorte mit Varizenblutung und ohne ACLF zur BL	72
4.4.4	Kohorte mit ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage	73
4.5	Alter	73
4.6	PSPG	74
4.7	Prognostische Scores	75
4.8	Stärken und Limitationen	76
4.9	Ausblick	77
5.	Zusammenfassung	79
6.	Abbildungsverzeichnis	81
7.	Tabellenverzeichnis	82
8.	Literaturverzeichnis	84
9.	Erklärung zum Eigenanteil	100
10.	Danksagung	101

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Abb.	Abbildung
ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen (Acute-on-Chronic Liver Failure)
AD	Akute Dekompensation
AKI	Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury)
ALD	Alkoholische Lebererkrankung (Alcoholic Liver Disease)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Transaminase
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CLIF-C-AD-Score	Chronic Liver Failure-Consortium-Acute Decompensation-Score
CLIF-C-OF-Score	Chronic Liver Failure-Consortium-Organ Failure-Score
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
DALYs	Disability adjusted life years
dl	Deziliter
EASL	European Association for the Study of the Liver
EASL-CLIF-C	European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure-Consortium
FHVP	Freier Lebervenenendruck (Free Hepatic Vein Pressure)
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired oxygen)
FIPS	Freiburg-Index (Freiburg-Index of Post-TIPS Survival)
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus

HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	Hepatorenales Syndrom
HRS-AKI	Hepatorenales Syndrom mit akuter Nierenschädigung (HRS-Acute Kidney Injury)
HRS-NAKI	Hepatorenales Syndrom ohne akute Nierenschädigung (HRS-Non-Acute Kidney Injury)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
INR	International Normalized Ratio
l	Liter
MASH	Metabolische dysfunktionsassoziierte Steatohepatitis (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Hepatitis)
MASLD	Metabolische dysfunktionsassoziierte steatotische Lebererkrankung (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)
MELD-Na-Score	Model of End-Stage Liver Disease-Natrium-Score
MELD-Score	Model for Endstage Liver Disease-Score
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
n	Anzahl
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (Non-Alcoholic Steatotic Hepatitis)
NO	Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide)
NT-proBNP	N-Terminal pro Brain natriuretisches Peptid (N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide)

ÖVB	Ösophagusvarizenblutung
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (Partial pressure of arterial oxygen)
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PH	Portale Hypertension
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSPG	Portosystemischer Druckgradient (Portosystemic Pressure Gradient)
Δ PSPG	Differenz des PSPG (vor und nach TIPS-Anlage)
pTIPS	Präemptiver transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (pulse oximetric saturation)
sTIPS	Salvage-transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
SWE	Shear Wave Elastographie
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
vs.	Versus
WHVP	Lebervenenverschlussdruck (Wedge Hepatic Vein Pressure)
μl	Mikroliter

1. Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist ein Krankheitsbild mit hoher Mortalität in fortgeschrittenen Stadien und bildet das Endstadium chronischer Lebererkrankungen ab (D'Amico et al., 2006). Die Zirrhose ist Folge einer Fibrogenese aus nekrotischer Entzündungsaktivität, bei der es zu diffusen Regeneratknoten mit irreversiblen fibrotischen Umbau des Leberparenchyms kommt (Schuppan & Afdhal, 2008). Die daraus resultierende vaskuläre Beeinträchtigung führt zu einem Shunting der portalen und arteriellen Blutversorgung in die zentralen Lebervenen, wodurch der Austausch zwischen den Sinusoiden und den Hepatozyten beeinträchtigt wird und ein erhöhter intrahepatischer Widerstand entsteht (Schuppan & Afdhal, 2008). Dies kann in Folge zu weitreichenden Komplikationen führen, auf die in 1.3 genauer eingegangen wird.

1.1.1 Ätiologie

Die in westlichen Ländern häufigsten Ursachen der Leberzirrhose sind die alkoholbedingte Leberschädigung, die Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und eine chronisch virale Infektion mit Hepatitis B oder C (Lin et al., 2014).

Fehlen definitive klinische und histologische Kriterien für eine spezifische Erkrankung als Ursache der Leberzirrhose, so wird diese als „kryptogen“ bezeichnet (Patel et al., 2024).

Die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und die NASH wurden im Jahre 2023 zur „Metabolische Dysfunktionsassoziierte Steatotische Lebererkrankung“ (MASLD) und „Metabolisch Dysfunktionsassoziierte Steatohepatitis“ (MASH) umbenannt (Chan et al., 2023). Auch wenn in früheren und in dieser Dissertation zitierten Publikationen die Begriffe NASH und NAFLD gängig waren, werden in dieser Arbeit im Folgenden nur die aktuellen Bezeichnungen MASH und MASLD verwendet.

Die MASLD beschreibt eine Steatose bei Patient*innen, bei denen kein signifikant erhöhter Alkoholkonsum in der Vergangenheit bestand oder besteht. Das Risiko, eine MASLD zu entwickeln, steigt mit dem Alter, insbesondere bei Patient*innen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (Zahoor et al., 2023). Aus der MASLD kann sich die MASH

weiterentwickeln und diese durch den kontinuierlichen Entzündungsstimulus schließlich in eine Leberzirrhose übergehen (Ilagan-Ying et al., 2023).

Die weltweit häufigste Ursache einer Leberzirrhose bleibt nach wie vor eine virale Infektion, insbesondere durch das Hepatitis-B-Virus (Alberts et al., 2022). Dennoch ist die Inzidenz der HBV-bedingten Leberzirrhose von 2010 bis 2019 um 15 % gesunken. Dies ist auf die mittlerweile weit verbreitete HBV-Impfung und die therapeutischen Optionen rückführbar (Liu & Chen, 2022). Zudem führt die antivirale Therapie des Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Patient*innen ohne Leberzirrhose, die mittlerweile zur Heilung führt, zu einem Rückgang der Inzidenz der HCV-bedingten Zirrhose (Hsu et al., 2021).

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit ist die Leberzirrhose die elfhäufigste Todesursache und ist zusammen mit dem hepatozellulären Karzinom (HCC) für 3,5 % der Todesfälle weltweit verantwortlich. Das Auftreten von Lebererkrankungen hängt dabei stark von der geografischen Region, dem Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit und der sozioökonomischen Schicht ab (Asrani et al., 2019). In Deutschland waren in den letzten 15 Jahren insbesondere männliche Patient*innen im Alter von 63 bis 65 Jahre von einer Leberzirrhose betroffen (Gu et al., 2022).

2019 waren insgesamt 1,47 Millionen Todesfälle auf Leberzirrhose oder andere chronische Lebererkrankungen zurückzuführen, was verglichen mit den Todesfällen im Jahr 1990 einem Anstieg von 45,32 % entspricht. Damit stellt die Leberzirrhose eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar (Wu et al., 2024). Sie weist die höchste Mortalitätsrate unter allen chronischen Erkrankungen auf und stellt einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor für die Sterblichkeit im Krankenhaus dar (Gu et al., 2022).

1.2 Kompensiertes und dekompenziertes Stadium der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose kann in zwei Stadien eingeteilt werden, das kompensierte und das dekompenzierte Stadium. Die kompensierte Leberzirrhose bezeichnet die asymptomatische Phase der Erkrankung, die häufig klinisch von den Patient*innen, bis auf unspezifische Symptome, nicht bemerkt wird (D'Amico et al., 2006). Bei Patient*innen

mit einer kompensierten Leberzirrhose erleidet nur ein geringer Teil eine leberassoziierte Todesursache (P. L. Wang et al., 2023).

Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es jedoch zum Anstieg des Pfortaderdrucks und einer Abnahme der Leberfunktion kommen, was schließlich zur Entwicklung von Komplikationen führen kann (D'Amico et al., 2006). Sobald mindestens eine dieser Komplikationen wie Aszites, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie oder Gelbsucht auftritt, wird die Leberzirrhose als dekompenziert bezeichnet und bleibt definitionsgemäß auch nach Besserung der Symptomatik als solche bestehen (D'Amico et al., 2022). Jährlich kommt es in etwa 5 - 7 % der Fälle zu einem Progress eines asymptomatischen kompensierten Stadiums zu einem dekompenzierten Stadium mit Komplikationen. Das mediane Überleben bei Patient*innen sinkt dabei rapide von mehr als 12 Jahren im kompensierten Stadium zu etwa 2 Jahren im dekompenzierten Stadium (D'Amico et al., 2006). Etwa bei 40 % der Patient*innen wird die Leberzirrhose erst dann diagnostiziert, wenn sie schon Komplikationen wie eine hepatische Enzephalopathie oder Aszites aufweisen (Tapper & Parikh, 2023).

1.3 Komplikationen der Leberzirrhose

1.3.1 Die portale Hypertension als treibende Kraft der Komplikationen der Leberzirrhose

Die portale Hypertension (PH) ist die treibende Kraft, die für die Entstehung von Komplikationen der Leberzirrhose, insbesondere der Aszitesbildung und der Varizenbildung/-blutung, verantwortlich ist (Garcia-Tsao, 2001). Diese kann mittels Messung des portosystemisch Druckgradienten (PSPG) gemessen werden.

Zur Bestimmung des PSPG wird mittels radiologischer Intervention ein druckempfindlicher Katheter in die rechte Lebervene gelegt und zwei Drücke gemessen, der freie Lebervenenendruck (FHVP) und der sogenannte Lebervenenverschlussdruck (WHVP). Der FHVP entspricht dem intraabdominellen Druck und wird 1-2 cm von der Vena cava inferior entfernt gemessen. Nach Messung des FHVP wird ein Ballon am Katheter aufgeblasen, sodass die Lebervene vollständig verschlossen wird; danach wird der WHVP gemessen. Der PSPG wird berechnet, indem der FHVP vom WHVP

abgezogen wird. Die Messungen werden in dreifacher Ausführung vorgenommen und schließlich der Durchschnittswert ermittelt (Lu et al., 2021).

Die portale Hypertension ist durch einen erhöhten Portaldruck von über 5 mmHg definiert. Ein PSPG von über 10 mmHg gilt hierbei aber als klinisch signifikant (Garbuzenko & Arefyev, 2020). Bei der Leberzirrhose ist der PSPG mittlerweile der Goldstandard für die Quantifizierung der portalen Hypertension und wird unter anderem prädiktiv für die Entwicklung von Varizenblutungen, Aszites, HE sowie für die Mortalität angewendet (Tandon et al., 2016). Der PSPG wird vor und nach TIPS-Anlage gemessen und im Anschluss die Differenz (Δ PSPG) bestimmt.

1.3.2 Aszites

Eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Aszites und dem hepatorenalen Syndrom spielt die durch die PH entstehende Vasodilatation, Natrium- und Wasserretention (Ginès et al., 2021).

Pathophysiologisch akkumulieren vasodilatative Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO). Sie werden zum Teil durch das Endothel produziert und erzeugen durch eine splanchnische Vasodilatation eine renale Hypoperfusion. Dies aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), was wiederum zu einer verstärkten Flüssigkeitsretention und Vasokonstriktion in der Niere führt. Durch eine erhöhte Hydrostatik und Gefäßwandpermeabilität sowie durch einen verminderten Albumingehalt kommt es zum Austritt von Flüssigkeit durch die Gefäßwände und es entsteht Aszites (Moore & Van Thiel, 2013).

Aszites entwickelt sich bei 35 % bis 50 % der zirrhotischen Patient*innen innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung (Owen et al., 2009). Therapeutisch kommen bei erstmaligem Auftreten Diuretika zum Einsatz, außerdem eine Flüssigkeits- und Natriumrestriktion. Kann der Aszites jedoch nicht mehr von konservativen Maßnahmen ausreichend mobilisiert werden, spricht man von einem therapierefraktären oder rekurrenten Aszites. Hierbei sind rezidivierende Aszitespunktionen (Parazentesen) notwendig.

1.3.3 Nierenfunktionsstörungen und Leberzirrhose

1.3.3.1 Einfluss der akuten Nierenfunktionsstörung auf Patient*innen mit Leberzirrhose

Unter den stationären Patient*innen mit Leberzirrhose leiden etwa 20 % unter einer akuten Nierenschädigung (acute kidney injury, AKI) (Ozturk et al., 2023). Dies ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

Bei Patient*innen mit akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) tritt eine AKI in 22 % bis 34 % der Fälle auf (Sarin et al., 2019).

In einer Studie von Lekakis et al wurde ein erheblicher Einfluss eines AKI auf die Prognose von Patient*innen mit Leberzirrhose, insbesondere bei Patient*innen mit ACLF, beobachtet. Die Mortalitätsrate bei Patient*innen mit ACLF und AKI lag bei 54 % innerhalb von 30 Tagen und war damit signifikant höher als bei Patient*innen ohne ACLF (Lekakis et al., 2025).

Das Hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine Sonderform der akuten Nierenschädigung. Es bildet sich aufgrund eines prärenalen Nierenversagens mit Verringerung des renalen Blutflusses sowie der glomerulären Filtrationsrate (GFR) aus (Simonetto et al., 2020). Es tritt vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites auf. Pathophysiologisch, ähnlich wie bei der Aszitesbildung, kommt es zu einer Reaktion des RAAS-System auf eine relative Minderperfusion der Niere. Der häufigste Auslöser zur Entwicklung eines HRS sind bakterielle Infektionen, insbesondere die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) (Salerno et al., 2007). Unter den Formen des akuten Nierenversagens hat das HRS die schlechteste Prognose (Ginès & Schrier, 2009). Ohne Therapie führt das HRS zu einer Sterblichkeit von 40-60 % innerhalb eines Jahres (Ozturk et al., 2023).

1.3.3.2 Definition und Diagnosekriterien des hepatorenalen Syndroms

Ursprünglich wurde das HRS in zwei Subtypen klassifiziert: HRS Typ 1 und HRS Typ 2. Das HRS Typ 1 wurde als schnell progressives Nierenversagen mit Verdopplung des Serumkreatinins auf einen Wert von mehr als 2,5 mg/dl in weniger als zwei Wochen definiert. HRS Typ 2 wurde durch einen chronischen Verlauf charakterisiert, der mit einem

Anstieg des Serumkreatinins auf $\geq 1,5$ mg/dl einhergeht und häufiger mit Aszites assoziiert ist (Arroyo et al., 1996).

Im Jahr 2015 wurden die Definitionen für AKI und HRS bei Leberzirrhose vom International Club of Ascites (ICA) angepasst. Eine AKI besteht demnach, wenn das Kreatinin um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder um ≥ 50 % in den letzten sieben Tagen angestiegen ist oder bei einer Urinausscheidung $\leq 0,5$ ml/kg in den letzten sechs Stunden (Angeli et al., 2015). Basierend auf diesen Definitionskriterien wurde das HRS Typ 1 zum HRS mit akuter Nierenschädigung (HRS-AKI) umbenannt. Das HRS Typ 2, bei dem die Kriterien für eine AKI nicht erfüllt sind, wird demnach als HRS ohne akuter Nierenschädigung (HRS-NAKI) bezeichnet (Angeli et al., 2019).

1.3.3.3 Therapie des hepatorenenalen Syndroms

Zur medikamentösen Therapie des HRS werden sowohl von der European Association for the Study of the Liver (EASL) als auch von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Vasokonstriktoren in Kombination mit Albumin empfohlen (Angeli et al., 2018) (Biggins et al., 2021).

Im Gegensatz zu anderen Ursachen des AKI kann das HRS durch eine Lebertransplantation oder medikamentöse Therapie reversibel sein (Simonetto et al., 2020). Die Lebertransplantation ist jedoch in sehr refraktären Fällen das zu bevorzugende therapeutische Verfahren (Angeli et al., 2019).

Auch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zur Verbesserung der portalen Hypertension (s. Kapitel 1.5) kann in der Behandlung des HRS sinnvoll sein. Es kann die renale Funktion durch Therapie der portalen Hypertension innerhalb von ein bis vier Wochen nach dem Einsatz verbessern (Guevara & Rodés, 2005). Aufgrund der bislang unzureichenden Datenlage wird die TIPS-Anlage bei HRS-AKI von der EASL nicht empfohlen, jedoch bestehen erste randomisierte-kontrollierte Studien, die dies untersuchen. Bei Patient*innen mit HRS-NAKI kann sie jedoch aufgrund einzelner positiver Ergebnisse in Erwägung gezogen werden (Biggins et al., 2021).

1.3.4 Ösophagusvarizen und die Varizenblutung

Durch den erhöhten portalen Druck kann es zur Bildung von portosystemischen Umgehungskreisläufen kommen. Gleichzeitig kommt es zu einer splanchnischen Vasodilatation, die zu einem verstärkten Fluss in das portale Venensystem führt (Garcia-Tsao et al., 2017). Die Kollateralen können sich zu gastrointestinalen Varizen entwickeln und gastrointestinale Blutungen und portosystemische Shunts verursachen (Ginès et al., 2021).

Varizen können sich prinzipiell in jeder Körperregion bilden, jedoch sind Ösophagus- oder Magenvarizen am häufigsten (Liu & Chen, 2022). Ösophagusvarizenblutungen (ÖVB) sind eine der tödlichsten Komplikationen der portalen Hypertension, da bei einer Blutung kein deckendes Gewebe zur Kompression der Blutung besteht. Eine Erkennung und genaue Einstufung des Schweregrads der Varizen ist deswegen von entscheidender Bedeutung für die Prognoseeinschätzung und für die Auswahl der prophylaktischen Behandlung. Der PSPG ist dabei der Hauptindikator, der das Risiko der Entstehung einer Varizenblutung bestimmt (Y.-H. Zhang & Hu, 2024).

Die Erstbehandlung der gastroösophagealen Blutung besteht aus einer kombinierten pharmakologischen und endoskopischen Therapie. Die pharmakologische Therapie besteht in einer Gabe von nicht-selektiven Betablockern, die den Druck im Splanchnikusgebiet senken. Bei der endoskopischen Therapie werden die Ösophagusvarizen durch Ligaturen abgebunden.

In über 15 % der Fälle kommt es trotz endoskopischer und pharmakologischer Behandlung innerhalb von sechs Wochen zu einer erneuten Blutung (Angeli et al., 2018). Wird die Blutstillung nach zwei endoskopischen Therapieversuchen oder nach einer Bridging-Therapie mittels Ballontamponade oder Stentanlage in der akuten Blutungssituation nicht erreicht, wird dies als „nicht kontrollierbare Blutung“ definiert. Die dabei noch bestehenden Therapieoptionen sind eine erneute endoskopische Therapie, die Anlage eines TIPS oder, als ultima ratio, eine Operation. Daten mehrerer randomisierter kontrollierter Studien zeigen jedoch eindeutig, dass hier eine frühe TIPS-Anlage den größten Vorteil hat und prognoseverbessernd ist (Kumar et al., 2021). Dies wird in Punkt 1.5 noch detaillierter beschrieben.

1.3.5 Die Hepatische Enzephalopathie

Die Hepatische Enzephalopathie (HE) bezeichnet eine Dysfunktion des Gehirns, die aufgrund einer Leberinsuffizienz entstehen kann. Die Pathophysiologie der HE ist multifaktoriell, wobei insbesondere die Hyperammonämie, die systemische Inflammation und genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Ammoniak ist das Produkt der Proteinverdauung und wird in der Leber durch den Harnstoffzyklus zu Harnstoff umgewandelt und über die Niere mit dem Urin ausgeschieden. Ist diese Regulation über die Leber nicht mehr möglich, sammelt sich Ammoniak an und wird systemisch aufgenommen (Vidal-Cevallos et al., 2022).

Dies löst ein weites Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Symptomen aus, die in ihrem Ausmaß von subklinischen Symptomen bis hin zum Koma reicht. Sie wird mithilfe der West-Haven Kriterien in die Grade I bis IV graduiert (American Association for the Study of Liver Diseases & European Association for the Study of the Liver, 2014). Grad I gilt dabei noch als subklinisch, die Patient*innen weisen eine geringere Aufmerksamkeit und subtile Persönlichkeitsveränderungen auf. Ab Grad II gilt die HE als manifest. Es kommt zur zeitlichen Desorientierung und zu unangemessenem Verhalten. Bei Grad III sind die Patient*innen stuporös, reagieren jedoch noch auf Reize. Der Grad IV bezeichnet das komatöse Stadium (Weissenborn, 2019).

Die Diagnose erfolgt durch Ausschluss anderer möglicher ursächlicher Dysfunktionen des Gehirns. (American Association for the Study of Liver Diseases & European Association for the Study of the Liver, 2014). Bei fortgeschrittener Leberzirrhose liegt die Prävalenz einer HE bei 20-70 % und ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität und schlechterem Überleben assoziiert. Auch die Anlage eines TIPS kann eine HE verschlimmern oder sogar Auslöser einer HE sein, die Prävalenz in früheren Studien wird zwischen 10 % und 55 % angegeben (Schindler et al., 2020).

In den letzten Jahren hat die Evidenz jedoch ergeben, dass das Verwenden eines Stentdurchmessers von 8 mm anstatt 10 mm mit einer zufriedenstellenden Shunt-Leistung und einer deutlich geringeren Inzidenz postoperativer HE verbunden ist (L.-J. Wang et al., 2023). Auch das Gesamtüberleben wird dadurch verbessert (Trebicka et al.,

2019). Es sind weitere Studien erforderlich, um eine ideale Größe des Stents zu bestimmen und den klinischen Nutzen besser bewerten zu können (L.-J. Wang et al., 2023). In Zukunft ist eine individualisierte Anpassung je nach klinischer Situation zu erwarten.

1.4 Das Akut-auf-chronische Leberversagen und der CLIF-C-OF Score

1.4.1 Definition

Das Akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) wurde erstmals 2013 in der europäischen Kohortenstudie CANONIC definiert (Moreau et al., 2013).

Von der European Association for the Study of the Liver (EASL) - Chronic Liver Failure (CLIF) Consortium (EASL-CLIF-C) wird sie als schwere Form einer akuten Dekompensation (AD) beschrieben, die sich von einer AD dadurch unterscheidet, dass eines oder mehrere der Organsysteme Leber, Niere, Gehirn, Blutgerinnung, Kreislauf und Atmung ausfällt und eine begleitende systemische Inflammation auftritt, die durch distinkte Auslöser hervorgerufen worden sein kann (Moreau et al., 2023). Damit führt sie in höheren Graden zu einer Übersterblichkeit von bis zu 80 % bis 90 % innerhalb von 90 Tagen (Mahmud et al., 2019).

1.4.2 Auslöser und Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des ACLF ist noch nicht vollständig geklärt, 40 % bis 50 % der Auslöser sind noch nicht bekannt (Arroyo Vicente et al., 2020). Eine zentrale Rolle im pathophysiologischen Mechanismus des ACLF spielt die systemische Inflammation (Clària i Enrich et al., 2016). Sie grenzt das ACLF klar von der AD ab (Kumar et al., 2020). Die Auslöser dieser systemischen Entzündung können sowohl intrahepatisch als auch extrahepatisch sein (Cullaro et al., 2020). In der PREDICT-Studie (Trebecka et al., 2021) konnten bakterielle Infektionen und aktiver Alkoholkonsum als häufigste Auslöser nachgewiesen werden. Sie traten entweder zusammen oder unabhängig voneinander bei mehr als 96 % der Patient*innen mit AD und/oder ACLF auf (Trebecka et al., 2021).

Die Prävalenz von Infektionen bei Patient*innen mit ACLF beträgt mehr als 50 % und steigt mit dem ACLF-Grad (Kumar et al., 2020). Die Infektionen sind meist bakteriell und werden insbesondere durch gramnegative Stäbchen ausgelöst. Die häufigsten Infektionsquellen variieren je nach Studie, umfassen jedoch Harnwegsinfektion, spontan bakterielle Peritonitis, Pneumonie, sekundäre Peritonitis, spontane Bakteriämie und Haut- und Weichteilinfektionen (Cullaro et al., 2020).

In der PREDICT-Studie machte aktiver Alkoholkonsum innerhalb von 90 Tagen vor dem Krankenhausaufenthalt etwa 27 % der auslösenden Ereignisse bei Patient*innen mit AD und ACLF aus (Trebecka et al., 2021).

In der östlichen Hemisphäre ist die virale Hepatitis, darunter am häufigsten die Hepatitis B, der häufigste Auslöser eines ACLF. Ein ACLF aufgrund einer viralen Hepatitis ist schwerwiegend und geht mit einer hohen Mortalitätsrate einher.

Ein weiterer wichtiger Auslöser sind gastrointestinale Blutungen (Cullaro et al., 2020). Können diese nicht kontrolliert werden, führt dies häufig zu ACLF und ist mit einer höheren Sterblichkeit verbunden (Kumar et al., 2021). Zudem können invasive Prozeduren oder chirurgische Eingriffe ein ACLF auslösen (Chang et al., 2021).

1.4.3 CLIF-C-OF-Score

Die Einteilung der Schweregrade des ACLF erfolgt analog der CANONIC-Studie in vier verschiedene Gruppen, die in Tabelle 1 - aufbereitet nach den Informationen der CANONIC-Studie - detailliert aufgeführt werden (Moreau et al., 2013).

Angelehnt an den Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) wurden die Komponenten Leber-, Nieren-, Hirn-, Gerinnungs-, Kreislauf- und Atmungsfunktion einbezogen. Da der SOFA-Score insbesondere bei intensivmedizinisch betreuten Patient*innen weit verbreitet ist, jedoch die charakteristischen Merkmale der Zirrhose nicht im Score betrachtet werden, wurde der Score speziell für Leberpatient*innen modifiziert (Arroyo et al., 2015).

Die Organsysteme Leber, Niere, Gehirn, Blutgerinnung, Kreislauf und Atmung unterliegen demnach wie beim SOFA-Score einem Punktesystem, bei dem je nach Ausprägung der Organdysfunktion ein bis drei Punkte vergeben werden (Moreau et al., 2023). Dieser so genannte Chronic Liver Failure-Consortium -Organ Failure-Score (CLIF-C-OF-Score) als

Teil des ACLF-Grades kann wiederholt zur Bestimmung des 28-Tage-Mortalitätsrisikos verwendet werden (Moreau et al., 2023).

Die Mortalität im Zeitraum von 28 Tagen je nach Schweregrad liegt bei etwa 19 % bei ACLF Grad 1, 38 % bei Grad 2 und 74 % bei Grad 3 (Mahmud et al., 2019).

Damit hat ACLF Grad 1 zwar immer noch eine schlechte Prognose, die Mortalitätsrate liegt jedoch deutlich unterhalb derer eines ACLF Grad 2 oder 3. Zudem tritt ein ACLF Grad 1 in einigen Fällen nur transient auf - etwa im Rahmen einer Infektion - und kann sich im weiteren Verlauf wieder zurückbilden. Die Rückbildungsrate liegt bei ACLF Grad 1 bei etwa 55 %, während sie bei Grad 3 lediglich rund 15 % beträgt (Hernaez et al., 2017).

Tab. 1: Übersicht über die Gradeinteilung von ACLF, Daten entnommen und aufbereitet aus Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis (Moreau et al., 2013).

Kein ACLF	ACLF Grad 1	ACLF Grad 2	ACLF Grad 3
Kein Organversagen	Isoliertes Organversagen und Serumkreatinin von 1,5 – 1,9 mg/dl und/oder milde oder moderate HE	Zwei Organversagen	Drei oder mehr Organversagen
Isoliertes „nicht renales“ Organversagen mit einem Serumkreatinin < 1,5 mg/dl und keiner HE	Isoliertes Nierenversagen (Kreatinin von ≥ 2 mg/dl)		
Isoliertes Hirnversagen und Serumkreatinin < 1,5 mg/dl	Isoliertes Hirnversagen mit Serumkreatinin von 1,5 – 1,9 mg/dl		

Eine genaue Darstellung des CLIF-C-OF-Scores ist, angelehnt an eine Studie der European Association for the Study of the Liver, in Tabelle 2 erfasst und ins Deutsche übersetzt worden (Arroyo et al., 2015). Die Definitionen der jeweiligen Organversagen gemäß der CANONIC-Studie sind dieser Tabelle ebenso zu entnehmen.

Die häufigsten Organversagen, die dabei in der CANONIC-Studie herausgearbeitet wurden, waren das Nieren- (55,8 % der Patient*innen mit ACLF) und Leberversagen (43,6 % der Patient*innen mit ACLF) (Rashed & Soldera, 2022).

Tab. 2: European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure – Consortium Organ Failure Score (CLIF-C-OF-Score), angelehnt an Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis, vom Englischen ins Deutsche übersetzt. Der dunkelgrau hervorgehobene Bereich gibt die Definition des jeweiligen Organversagens wieder (Arroyo et al., 2015).

Organsystem	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Leber	Bilirubin < 6 mg/dl	Bilirubin 6 bis ≤ 12 mg/dl	Bilirubin > 12 mg/dl
Niere	Kreatinin < 2 mg/dl	Kreatinin 2 bis < 3,5 mg/dl	Kreatinin ≥ 3,5 mg/dl
Gehirn (gemäß West-Haven-Kriterien)	Grad 0	Grad 1-2	Grad 3-4
Gerinnung (INR)	< 2	2 bis < 2,5	≥ 2,5
Kreislauf (MAP)	≥ 70 mmHg	< 70 mmHg	Vasopressoren
Atmung	SpO ₂ /FiO ₂ > 357 PaO ₂ /FiO ₂ > 300	SpO ₂ /FiO ₂ > 214 - 357 PaO ₂ /FiO ₂ > 200 - 300	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 214 PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200

1.4.4 Therapie

Aktuell besteht die Therapie des ACLF in der Behandlung der jeweiligen Organfunktionsstörung. Im Allgemeinen sollten die Patient*innen auf einer Intensivstation behandelt werden, damit eine optimale Überwachung und Behandlung gewährleistet werden kann (Arroyo et al., 2015). Aufgrund der hohen Kurzzeitsterblichkeit ist jedoch weiterhin die einzig kurative Methode die Lebertransplantation, bei der die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Transplantation bei etwa 80 % liegt und damit unwesentlich geringer ist als bei Nicht-ACLF-Patient*innen (Arroyo et al., 2015). Dennoch ist das ACLF trotz seiner klinischen Schwere und ethischen Aspekten, etwa im Kontext alkoholbedingter Lebererkrankungen, bislang in den Allokationskriterien nicht beachtet worden.

Zudem ist der TIPS eine etablierte therapeutische Option bei portaler Hypertension und der Behandlung von refraktärem Aszites, Varizenblutungen, hepatischem Hydrothorax und HRS (Vipani et al., 2021). Ein Überlebensvorteil bei ACLF wurde bislang nur in wenigen Studien im Rahmen der Varizenblutung untersucht. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass das Überleben von Patient*innen mit ACLF und

akuter Varizenblutung durch einen frühzeitig gelegten TIPS verbessert werden kann (Trebicka et al., 2020).

1.5 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

Bei dem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) wird in der Regel ein intravaskulärer Shunt zwischen der rechten Pfortader und der rechten Lebervene radiologisch interventionell angelegt. Nach Einsetzen des Stentgrafts wird der Shunt mit einem 8 mm bis 10 mm breiten Ballon zunehmend bis zur Senkung des portosystemischen Gradienten von ≤ 12 mmHg aufgeweitet (Pandhi et al., 2020).

Initial wurde der TIPS als „Salvage therapy“ für Patient*innen mit akuter Varizenblutung empfohlen, die auf andere Maßnahmen nicht angesprochen haben. Später wurde der TIPS zunehmend auch bei anderen Komplikationen der portalen Hypertension evidenzbasiert etabliert, wie beispielsweise beim refraktären Aszites und hepatischen Hydrothorax (Rajesh et al., 2020).

Die zwei häufigsten Indikationen zur TIPS-Anlage sind die sekundäre Prävention von Varizenblutungen und die Anlage bei rekurrentem oder refraktärem Aszites. In mehr als 90 % der Fälle wird der Pfortaderdruck erfolgreich dekomprimiert (Eesa & Clark, 2011). Die erhebliche Verbesserung der portalen Hypertension und die relativ geringe Invasivität sind besondere Vorteile des TIPS (García-Pagán et al., 2020).

1.5.1 Indikation Varizenblutung

Die TIPS-Anlage kann entweder als präemptiver TIPS (pTIPS) oder als „salvage-TIPS“ (sTIPS) erfolgen. Ein pTIPS wird definiert als TIPS-Anlage innerhalb von 72 Stunden nach Krankenhauseinweisung mit akuter ösophagealer Varizenblutung und nach einer endoskopischen Therapie (Weichselbaum et al., 2022).

In einer großen multizentrischen internationalen Studie wurde bekräftigt, dass der pTIPS das Überleben von Patient*innen mit ACLF und akuter Varizenblutung verbessern kann (Trebicka et al., 2020).

Von einem sTIPS ist die Rede, wenn aus verschiedenen Gründen der TIPS innerhalb von 72 Stunden nicht gelegt wurde, jedoch dann im Rahmen einer Re-Blutung gelegt wird. Somit ist eine schnelle Identifizierung von Patient*innen mit TIPS-Indikation besonders

wichtig, damit ein pTIPS ohne Verzögerung angelegt werden kann (Krige et al., 2024), was mit einer verbesserten Prognose einhergeht.

1.5.2 Indikation Aszites

Bei bestehendem Aszites bestehen zwei Hauptindikationen zur TIPS-Anlage: der rezidivierende/rekurrente und der therapierefraktäre Aszites. Ein therapierefraktärer Aszites wird definiert als das Ausbleiben einer klinischen Verbesserung trotz einer intensiven Diuretikatherapie über 7 Tage sowie einer Salzrestriktion von weniger als 5,2 g Salz pro Tag, die Natriumausscheidung beträgt $< 20\text{mmol/l}$.

Ein rezidivierender Aszites wird als mindestens dreimaliges Wiederauftreten von Aszites innerhalb von 12 Monaten trotz Standardbehandlungen definiert (García-Pagán et al., 2020). Bei rezidivierendem oder refraktärem Aszites wird ein TIPS empfohlen, wobei auch nach dem Eingriff weiterhin auf Salzrestriktion und Diuretikabehandlung zu achten ist (Angeli et al., 2018). Auch Patient*innen mit refraktärem Aszites und einer kontrollierten HE können sich ohne erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einer TIPS-Anlage unterziehen (Saab et al., 2021).

1.5.3 Kontraindikationen für die TIPS-Anlage

Zu den absoluten Kontraindikationen einer TIPS-Anlage gehören unter anderem eine schwere pulmonale Hypertonie (mittlerer Lungendruck über 45 mmHg), eine schwere Trikuspidalinsuffizienz, eine schwere systolische Herzinsuffizienz, ein schweres Leberversagen und polyzystische Lebererkrankungen. Zu den relativen Kontraindikationen gehören die rekurrente HE, HCC und andere Lebertumore im Stichkanal oder eine Thrombozytopenie (unter 20.000 pro mm^3) bzw. schwere nicht korrigierbare Koagulopathie mit einem INR über 5 (Copelan et al., 2014).

Zum Ausschluss möglicher Kontraindikationen wird vor TIPS-Anlage eine weitreichende Diagnostik durchgeführt. Diese umfasst die Beurteilung des mentalen Status, Laboruntersuchungen (insbesondere Leberfunktion, Nierenfunktion, Gerinnungsstatus) und eine CT oder Ultraschall zur Gefäßbeurteilung und zum Ausschluss von relevanten malignen Läsionen der Leber und anderer Organe (Eesa & Clark, 2011). Zudem sollte zur

kardialen Beurteilung ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie durchgeführt werden (Tripathi et al., 2020).

1.6 Komplikationen nach einer TIPS-Anlage

1.6.1 Allgemein

Obwohl die TIPS-Anlage mittlerweile eine etablierte Therapieoption ist, ist die Intervention mit Komplikationen assoziiert. Neben den prozedurbedingten Risiken (Leberkapselperforation, Gallengangsverletzungen o. Ä.) und Leberversagen ischämischer Genese sind die hauptsächlichen Komplikationen nach TIPS-Anlage die HE und kardiale Dekompensationen (García-Pagán et al., 2020).

Früher bestand die größte Einschränkung des TIPS-Verfahrens in der Shunt-Dysfunktion. Dies wurde auf eine pseudointimale Hyperplasie mit Thrombusbildung im Stent zurückgeführt (Rajesh et al., 2020). Im Jahr 2004 konnte jedoch eine randomisierte multizentrische Studie darlegen, dass der Einsatz von mit Polytetrafluorethylen beschichteten Stents dieses Risiko deutlich verringern kann, ohne das Risiko der HE zu erhöhen (Bureau et al., 2004). Mit Ausnahme der HE sind auch schwerwiegende verfahrens- und shuntbedingte Komplikationen bei TIPS mit dadurch bedingter Frühsterblichkeit selten (Bettinger et al., 2016).

1.6.2 Hepatische Enzephalopathie

Die HE ist die häufigste Komplikation des TIPS, die Inzidenz liegt bei etwa 20% bis 54 %. Pathogenetisch wird angenommen, dass durch Umleitung des portalvenösen Flusses eine erhöhte Bioverfügbarkeit von aus dem Darm stammenden Toxinen, insbesondere Ammoniak, besteht. Um die daraus resultierende HE zu behandeln, kommt nach erfolgloser medikamentöser Behandlung zunächst eine Shuntverkleinerung oder ein Shuntverschluss in Frage. Diese Revisionsverfahren sind jedoch auch wiederum mit weiteren Risiken verbunden (Owen et al., 2009).

Die Gabe von Lactulose ist die Therapie der Wahl und ermöglicht bei einem Großteil der Patient*innen eine effektive Kontrolle der Symptome (Gerbes et al., 2019). Zur Prophylaxe einer HE nach TIPS-Anlage kann gemäß neueren Studien bei Patient*innen mit einer

vorherigen HE vor einer elektiven TIPS-Anlage eine Behandlung mit Rifaximin in Betracht gezogen werden (de Franchis et al., 2022).

1.6.3 TIPS und ACLF

Der TIPS bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie einer AD oder ACLF verbunden (Bettinger et al., 2016). Häufig handelt es sich bei solchen Patient*innen um nicht transplantierfähige Patient*innen, bei denen keine weitere Therapieoption besteht.

Eine Studie hat kürzlich gezeigt, dass elektive chirurgische Eingriffe bei Patient*innen mit Leberzirrhose die Entwicklung von ACLF beschleunigen, im Gegensatz dazu sich TIPS aber eher positiv auf die ACLF-Entwicklung auswirkt. Dabei wurde diskutiert, ob dieses Resultat ein Effekt der verbesserten Nierenfunktion nach TIPS-Anlage sei oder ob zusätzlich eine Verbesserung des Inflammationsniveaus relevant sein könnte. Dies sollte in Zukunft Gegenstand weiterer Forschung sein (Chang et al., 2021). Aus einer weiteren wichtigen großen multizentrischen Studie geht hervor, dass eine TIPS-Anlage die 42-Tage- und 1-Jahres-Mortalität bei Patient*innen mit ACLF, bei denen eine Varizenblutung nicht kontrolliert werden kann, verringert (Trebicka et al., 2020).

Insgesamt geht aus der aktuellen Literatur hervor, dass die TIPS-Anlage bei geeigneten Patient*innen eine eher positive Wirkung auf die Entwicklung von ACLF und andere leberbedingte Endpunkte hat (Chang et al., 2022).

Bislang gibt es jedoch kaum Daten über die Inzidenz und Entwicklung von ACLF nach TIPS bei refraktärem Aszites. Lediglich in einer Studie von Philipps et al wurde beschrieben, dass ab einem CTP-Score von über 11 Punkten eine TIPS-Anlage bei refraktärem Aszites mit einer höheren Inzidenz von ACLF verbunden ist. Bei einem Score unter 8 Punkten war das Risiko für ACLF sogar reduziert. Insgesamt führte eine TIPS-Anlage in dieser Studie nicht zu einer höheren Mortalität während der Hospitalisation (Philipp et al., 2022).

1.7 Modelle zur Risikostratifizierung

Derzeit werden zahlreiche Modelle zur Evaluation des Outcomes von Patient*innen mit TIPS-Anlage verwendet wie beispielsweise der Child-Turcotte-Pugh- (CTP), Model for

Endstage Liver Disease- (MELD), Model for Endstage Liver Disease-Natrium- (MELD-Na) und der Chronic Liver Failure-Consortium-Acute Decompensation- (CLIF-C-AD) Score (Zhao et al., 2023).

1.7.1 Child-Turcotte-Pugh-Score

Der CTP-Score wurde initial von Child und Turcotte entwickelt, um eine Auswahl an Patient*innen zu treffen, die von einer operativen Dekompression der portalen Hypertension profitieren würden (Child & Turcotte, 1964). Dabei werden die Parameter Aszites, hepatische Enzephalopathie, Albumin, Bilirubin und die Prothrombinzeit (heute als INR gemessen) einbezogen (Pugh et al., 1973) (Ruf et al., 2022).

Auf Grundlage dieser Parameter wird die Leberzirrhose je nach Schweregrad in die drei Stadien A, B oder C eingeteilt (Tsoris & Marlar, 2024). CTP A beschreibt dabei das kompensierte, CTP B und C charakterisieren das dekompenzierte Stadium der Leberzirrhose (Labenz et al., 2019). Aus diesen drei Stadien lässt sich die 1-Jahres-Überlebensrate ableiten. Diese liegt im Stadium A bei fast 100 %, im Stadium B bei 85 % und bei Patient*innen im Stadium C bei 35 % (Herold, 2022).

Obwohl er bis heute im häufigen klinischen Gebrauch ist, weist der CTP-Score einige Einschränkungen auf. Zum einen erschweren die subjektiven Variablen Aszites und HE die Einstufung der Patient*innen nach ihrem Schweregrad und können durch verschiedene Therapiemaßnahmen beeinflusst werden. Zum anderen sorgen die Cut-off-Werte für Bilirubin, Albumin und INR dazu, dass ab einem bestimmten Grenzwert dieser Werte der Schweregrad unverändert bleibt und damit auch die vorausgesagte Mortalität. Ein weiterer Kritikpunkt ist die nicht einbezogene renale Funktion, die ein wichtiger prognostischer Marker bei der Leberzirrhose ist (Kim & Lee, 2013).

1.7.2 Model for Endstage Liver Disease-Score

Im Jahr 2000 wurde der MELD-Score als prognostischer Risikoscore für Patient*innen nach TIPS-Anlage entwickelt, da er dem CTP-Score bei der Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit überlegen war (Malinchoc et al., 2000). Dabei werden die Parameter Bilirubin, Kreatinin und INR herangezogen (Kim & Lee, 2013).

2002 wurde der MELD-Score weltweit als Basis für Leberallokationssysteme eingeführt, da er insbesondere die drei-Monats-Sterblichkeit verlässlich prognostiziert (Wiesner et al., 2003). Des Weiteren fand man heraus, dass Serumnatrium ein signifikanter Prädiktor für die drei-Monats-Mortalität ist und die Erweiterung des MELD-Scores um Natrium (MELD-Na-Score) die Genauigkeit des Scores bei der Vorhersage der Sterblichkeit von Patient*innen auf der Warteliste deutlich erhöhte (Biggins et al., 2006). Er wird vor allem in Ländern des angloamerikanischen Raums zur Spenderallokation genutzt (Ruf et al., 2022).

Der MELD-Score hat sich in weiteren Studien auch als guter Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität bei dekompensierter Leberzirrhose erwiesen (Emenena et al., 2023).

Es wird immer noch kontrovers diskutiert, ob der MELD- oder der CTP-Score für die Prognose bei Patient*innen mit Leberzirrhose besser geeignet ist (Peng et al., 2016).

Der CTP-Score ist der beständigste Parameter bei der Vorhersage der Mortalität und wird aufgrund der leichten Bestimmbarkeit bei Patient*innen mit Leberzirrhose häufig verwendet. Der MELD-Score eignet sich trotz seiner komplexeren Berechnung gut zur Risikostratifizierung einer bereits dekompensierten Leberzirrhose (D'Amico et al., 2006).

Einer Studie von 2021 zufolge sind die Parameter Alter, Bilirubin, Albumin und Kreatinin die wichtigsten Prognosefaktoren, um eine genaue Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer geplanten TIPS-Implantation zu entwickeln. Zusammen bilden sie den Freiburg-Index of post-TIPS survival (FIPS), der in dieser Studie eine höhere Aussagekraft als der CTP- und MELD-Score zeigte (Bettinger et al., 2021). Dies bezog sich allerdings ausschließlich auf deutsche Daten. In einer weiteren Studie wurde wiederum dem MELD-Score eine hohe Bedeutung als zuverlässiger Prädiktor für die Mortalität nach TIPS über verschiedene Zeiträume hinweg gegeben (Zhao et al., 2023).

1.8 Chronic Liver Failure-Consortium-Acute Decompensation-Score

Angelehnt an der CANONIC Studie wurde erkannt, dass Patient*innen mit einer AD, die kein ACLF entwickelten, dennoch mit voranschreitender Zeit ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen. Um die Mortalität spezifisch bei hospitalisierten Patient*innen mit einer AD ohne ACLF besser vorhersagen zu können, wurde in einer Studie von Jalan et al. im Jahr

2015 der CLIF-C-AD-Score entwickelt. Er bezieht die Parameter Alter, Kreatinin, INR, Leukozyten und Natrium mit ein und kann eine Punktzahl von null bis 100 erreichen. In der Studie konnte herausgearbeitet werden, dass dieser Score im Vergleich zu den anderen Scores die Mortalität der Patient*innen mit AD ohne Entwicklung eines ACLF - insbesondere in einem Zeitraum von drei und 12 Monaten – genauer vorhersagen kann (Jalan et al., 2015).

Der CLIF-C-AD-Score ist auch für die prognostische Beurteilung von Patient*innen mit Leberzirrhose geeignet, bei denen eine TIPS-Implantation vorgesehen ist. Er setzte sich bezüglich der Vorhersage des transplantationsfreien Langzeitüberlebens nach TIPS-Anlage gegenüber dem MELD- und CTP-Score durch. Bei der Vorhersage des Kurzzeitüberlebens zeigt er jedoch gegenüber dem MELD-Score keinen signifikanten Unterschied. (Sturm et al., 2021).

1.9 Fragestellung

Mit der CANONIC Studie wurde 2013 zum ersten Mal das ACLF charakterisiert und als wichtige Komplikation der Leberzirrhose etabliert. In vielen Studien wurden präzipitierende Faktoren für ACLF untersucht und diskutiert, wie man diesen entgegenwirken oder sie behandeln kann.

Jedoch wurde die TIPS-Anlage im Rahmen von ACLF bislang noch nicht gut untersucht. In einigen Studien wurde die Prognose von Patient*innen untersucht, die im Rahmen von ACLF und gleichzeitig bestehender gastrointestinaler Varizenblutung einen TIPS erhielten und sich ein prognostischer Vorteil zeigte. Es gibt jedoch wenig Daten, die den Verlauf und die Entwicklung von ACLF nach einer TIPS-Anlage - mit oder ohne ACLF zum Anlagezeitpunkt - beschreiben. Insbesondere bei Patient*innen mit Aszites, bei denen ein TIPS elektiv gelegt wird, existieren keine gezielten Daten. Zudem ist die Inzidenz von post-TIPS-ACLF innerhalb von 90 Tagen, inklusive der Grade in beiden Indikationen – Blutung und Aszites – bisher unzureichend untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es daher, einen Beitrag zur prognostischen Einschätzung des Auftretens von ACLF nach TIPS-Anlage zu leisten und mögliche Parameter zur

Risikoeinschätzung zu identifizieren. Insbesondere die ACLF-Entwicklung nach TIPS-Anlage zur Therapie von Aszites soll näher betrachtet werden. In dieser Studie wurden konsekutive Patient*innen mit einer gesicherten Leberzirrhose im Zeitraum von 2012 bis 2022 unserer Bonner TIPS-Kohorte untersucht.

Fragen dieser Dissertation sind:

- Wie entwickelt sich ACLF bei Patient*innen mit oder ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage?
- Gibt es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Endpunkte Mortalität und Entwicklung von de-novo ACLF bei Patient*innen mit ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage bei therapierefraktärem Aszites im Vergleich zur ÖVB?
- Besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem postinterventionellen Neuauftreten eines ACLF und der Mortalität nach TIPS-Anlage?
- Können in dieser monozentrischen Kohorte Prädiktoren identifiziert werden, die eine de-novo-Entwicklung von ACLF nach TIPS-Anlage voraussagen können? Unterscheiden sich die prädiktiven Faktoren abhängig von der TIPS-Indikation und eines bestehenden ACLF bei TIPS-Anlage?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenselektion und Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten aus einem Kollektiv von insgesamt 842 Patient*innen erhoben, von denen 608 final in die Studie eingeschlossen und statistisch ausgewertet wurden.

Es erfolgte initial ein Screening von konsekutiven Patient*innen mit der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) nach dem OPS-Code 8-839.8 am Universitätsklinikum Bonn in einem Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 01.07.2022.

Die erste Auswahl der Patient*innen erfolgte nach einem Screening der Gesamtheit aller TIPS-Anlagen in dem o.g. Zeitraum, die an dem Universitätsklinikum Bonn durchgeführt wurden. Hierfür wurde die Abfragemöglichkeit der OPS-Codes der im ORBIS (Dedalus HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) Krankenhausinformationssystem digital zur Verfügung stehenden Krankenakten genutzt. Die Abfrage ergab ein Kollektiv von 842 Patient*innen. Im Anschluss erfolgte die Überprüfung der Patient*innendaten auf das Vorhandensein einer gesichert diagnostizierten Leberzirrhose, welches ein Einschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie war.

Auf den genauen Auswahlprozess und auf die Ein- und Ausschlusskriterien für die endgültige Kohorte gehe ich unter Punkt 2.3 genauer ein.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Allgemein

Die Patient*innencharakteristika wurden initial Excel-gestützt (Microsoft Office Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 04.04.1975) erfasst.

Wichtige Parameter für die Datenerhebung waren zum einen demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI), sowie Informationen zu Alkoholkonsum, Raucherstatus, Komorbiditäten, Malignomen und der letzten Medikation.

Zudem wurden Daten zur Ätiologie der Leberzirrhose, zur Indikation für die TIPS-Anlage sowie zur Aufenthaltsdauer im Krankenhaus erhoben.

Der Zeitpunkt der TIPS-Anlage, mit den leitliniengerechten TIPS-Indikationen therapierefraktärer Aszites und gastrointestinale Blutung, wurde als Indexzeitpunkt definiert.

Die Unterteilung der Ätiologie der Leberzirrhose erfolgte in die unter Punkt 1.2 beschriebenen epidemiologisch am häufigsten auftretenden Ursachen ethyltoxisch (n = 415) und viral (n = 62), wobei im Detail zwischen Hepatitis B und Hepatitis C unterschieden wurde. Alle weiteren, weniger häufigeren Ätiologien (n = 131) wurden wie folgt unterteilt: NASH, kryptogen, PBC/PSC, Autoimmunhepatitis, medikamentös-toxisch und „Andere“.

Zu den Komorbiditäten zählten insbesondere Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und mögliche chronische Nierenerkrankungen mit ggf. bestehender Dialysepflichtigkeit.

Zur Medikation wurden Daten dazu erhoben, ob Antibiotikaprophylaxen mit Norfloxacin oder Ciprofloxacin zur Vermeidung einer erneut auftretenden SBP eingenommen wurden und ob nicht-selektive Betablocker wie Propranolol oder Carvedilol im Medikationsplan enthalten waren. Auch eine mögliche Medikation, die im Rahmen eines HRS zur Baseline gegeben wurde, wurde zusammengetragen.

Zudem erhoben wir stattgehabte und aktuelle Leberdekomensationen und assoziierte Laborwerte, die für die ACLF-Gradeinteilung von besonderer Relevanz sind. Dazu gehören unter anderem pulmonales Versagen, Kreislaufversagen und HE sowie die in Punkt 2.2.2 genannten Laborparameter. Bei der Gradeinteilung des Aszites richteten wir uns im Wesentlichen auf die im Ultraschall dargelegte Asziteseseinschätzung (wenig, mäßig, viel). Bei dem Gewicht achteten wir darauf, nach vorliegender Datenlage das Trockengewicht vor einer Entwicklung von Aszites zu erfassen, um bei der Berechnung des BMI keinen Bias zu erzeugen. Bei der Einstufung der Ösophagusvarizen richteten wir uns nach der nach Paquet modifizierten Klassifikation.

Follow-Ups wurden für die Zeitpunkte 7, 30, 90 und 365 Tage nach TIPS-Anlage angesetzt, weil die Patient*innen sich in diesen Zeiträumen zur TIPS-Kontrolle regelmäßig vorstellen und somit zu diesen Follow-Up-Zeitpunkten eine große Datendichte vorliegt. Es erfolgte die Erhebung bis zu 365 Tage nach TIPS-Anlage.

Primärer Endpunkt war die Entwicklung einer ACLF-Episode innerhalb eines Jahres nach TIPS-Anlage. Sekundärer Endpunkt war die Mortalität innerhalb des erhobenen Zeitraumes.

Im erhobenen Zeitraum erfassten wir außerdem, ob eine TIPS-Revision oder Lebertransplantation durchgeführt wurde. Diese galten als konkurrierende Endpunkte.

2.2.2 Laborparameter

Die Messung der Laborparameter wurde im Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des Universitätsklinikums im Rahmen der klinischen Routine gemessen. Wurden Patient*innen an einem peripheren Krankenhaus behandelt, so wurden teilweise die uns dort vorliegenden Laborparameter herangezogen.

Bei den ausgewerteten Laborparametern handelte es sich vor allem um folgende:

Tab. 3: Ausgewählte Laborparameter zur objektiven Beurteilung der Lebererkrankung

Laborwert	Normwert
Natrium	135 - 147 mmol/l
Kreatinin	0,5 - 1,1 mg/dl, 0,5 – 0,9 mg/dl
Gesamtbilirubin	Bis 1,2 mg/dl
Albumin	35 – 55 g/l
INR	1,0
Leukozyten	4 – 10 x 10 ⁹ /l
Hämoglobin	14 – 18 g/dl; 12 – 16 g/dl
Thrombozyten	150 – 400 x 10 ³ /µl

Zur Baseline wurden zur genaueren Einschätzung der Leberfunktion zusätzlich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST), gamma-Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase, C-reaktives Protein (CRP) und Gesamteiweiß erhoben.

Auf Basis der klinischen und laborchemischen Angaben, die wir den Patient*innenakten des Uniklinikums Bonn entnahmen, wurden zum Zeitpunkt der Baseline und den Follow-

ups nach 7, 30, 90 und 365 Tagen der MELD-, CTP-, CLIF-C-AD-, CLIF-C-OF-Score sowie der ACLF-Grad bestimmt.

Somit konnte erhoben werden, ob bei den Patient*innen zum Zeitpunkt der Indexprozedur bereits ein ACLF vorlag. Im Follow-up beobachteten wir die weitere Entwicklung eines oder mehrerer Episoden einer akuten Dekompensation oder eines de-novo ACLFs.

Zusätzlich zu den Querschnittsdaten wurde in dem Zeitraum innerhalb eines Jahres nach TIPS-Anlage erfasst, ob der Patient oder die Patientin im Verlauf aufgrund einer akuten Dekompensation nochmal vorstellig war und stationär aufgenommen wurde. Dabei untersuchten wir zunächst, ob diese AD nach der EASL-Definition (Moreau et al., 2023) mit Aszites, HE, einer Blutung, eines HRS oder im Rahmen eines Infektes auftrat.

Im Anschluss werteten wir aus, ob die AD als ACLF definiert werden konnte.

Dafür erhoben wir mithilfe der Laborwerte und der klinischen Merkmale die unter Punkt 1.5 erläuterten Daten zur Berechnung des ACLF-Grades und trugen den genauen Zeitraum bis zum Auftreten des ACLF ein. Dabei interessierte uns insbesondere die Entwicklung eines ACLF innerhalb des Zeitraums von 90 Tagen.

2.2.3 Todesursachen

Die Todesursachen wurden ebenfalls den analogen und elektronischen Patient*innenakten entnommen.

Hierbei handelte es sich um Informationen, die sowohl durch ärztliches Personal des Uniklinikums oder der behandelnden peripheren Klinik übermittelt worden waren als auch um Informationen, die im Rahmen der Studie bei Angehörigen verstorbener Patient*innen erfragt wurden. Da einige der Patient*innen Teil einer prospektiven Studie waren, war eine Kontaktaufnahme dieser zulässig. Die Einhaltung der ethischen Richtlinien wurde durch die Ethikkommission (Ethikvotum 288/18) sichergestellt.

Von besonderer Relevanz war, ob die Todesursache mit einer ACLF-Episode assoziiert war oder ob andere Erkrankungen hauptverantwortlich waren.

Die Todesursachen wurden in die Kategorien ACLF- oder non-ACLF-assoziiert und Tod aufgrund eines kardialen Ereignisses unterteilt.

2.3 Patient*innenkollektiv

Unter dem Kollektiv der 842 Patient*innen gab es einige, die eines der Einschlusskriterien Leberzirrhose und TIPS-Anlage im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 01.07.2022 nicht erfüllten.

Da unter den OPS-Code 8-839.8 auch eine TIPS-Revision fällt, hatten einige der Patient*innen ihre eigentliche TIPS-Anlage vor dem ausgewählten Zeitraum bekommen. Dadurch wurde das Kollektiv um $n = 30$ Patient*innen nach Ausschluss reduziert.

Im nächsten Schritt exkludierten wir die Patient*innen, die bei TIPS-Anlage keine Leberzirrhose aufwiesen ($n = 79$). Darunter fielen vor allem vaskuläre Lebererkrankungen ($n = 66$) wie das Budd-Chiari-Syndrom. Die akute nicht-maligne Pfortaderthrombose und der nicht zirrhatische portale Hypertonus, der wiederum in idiopathische nicht-zirrhatische portale Hypertonie, sinusoidales Obstruktionssyndrom, Sarkoidose, kongenitale Leberfibrose und portale Sklerose zu unterteilen ist, wurden ausgeschlossen und unter „Andere“ zusammengefasst ($n = 13$).

Bei einigen Patient*innen wurde zwar eine TIPS-Anlage geplant, letztendlich aber nicht durchgeführt. Dies hatte diverse Gründe:

Bei einigen Patient*innen lagen Kontraindikationen vor. Bei manchen wurde lediglich eine invasive Messung des Lebervenenverschlussdruckes (wedged hepatic vein pressure) durchgeführt. Außerdem verliefen einige Versuche von TIPS-Anlagen frustan. Einige wenige Patient*innen lehnten die TIPS-Anlage ab.

Auch diese Patient*innen ($n = 125$) schlossen wir aus der Studie aus.

Damit wurden insgesamt 234 (27,8 %) Personen aus der Studie exkludiert, da mindestens ein Ausschlusskriterium erfüllt war.

Final ergab sich somit eine Kohorte von insgesamt 608 Patient*innen, was 72,2 % der Grundgesamtheit ($n = 842$) entsprach.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlussgründe für die finale Kohorte ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

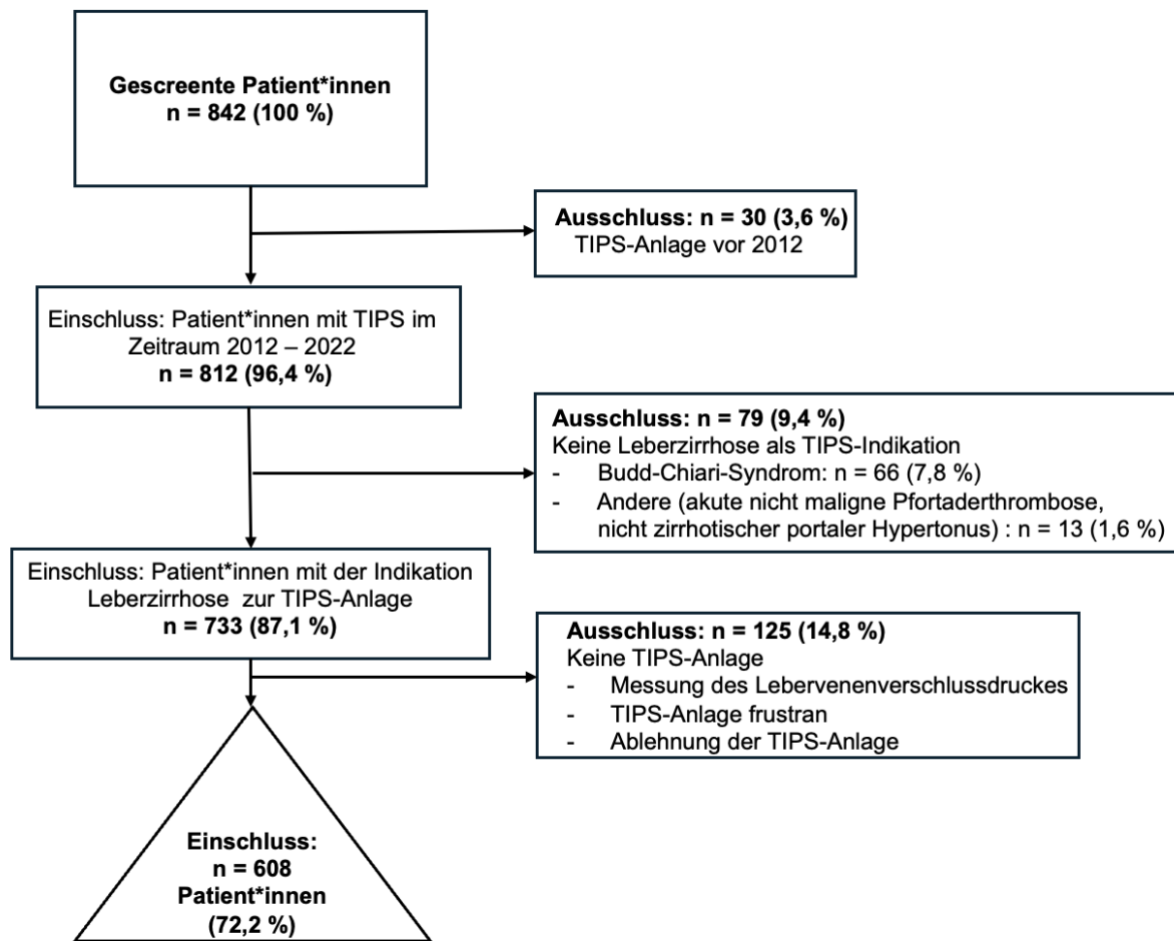


Abb. 1: Übersicht der Ein- und Ausschlussgründe

2.4 Statistische Analyse

Für die Analyse wurden die in der Excel-Tabelle erhobenen Daten in das Statistikprogramm SPSS (Version 29, IBM® SPSS® Statistics, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika, Erscheinungsjahr 2023) importiert. Für weitere Rechenoperationen wurden entweder SPSS oder das statistische Auswertungsprogramm R (GNU General Public License, Entwickler R Core Team, Belmont, Massachusetts, Vereinigte Staaten von Amerika, Erscheinungsjahr 2023) genutzt. Die zusammengetragenen Ergebnisse wurden in den Schreibprogrammen Word (Microsoft Office Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 04.04.1975) und Powerpoint (Microsoft Office

Professional Plus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika, Gründung 04.04.1975) festgehalten.

Bei der deskriptiven Statistik der allgemeinen Patient*innencharakteristika wurden metrische Variablen mittels Median, Minimum und Maximum erfasst. Die Angabe der Auswertung von nominalen und ordinalen Variablen erfolgte in absoluten und relativen Werten. Die Werte wurden abhängig vom Merkmal auf ein oder zwei Nachkommastellen ab- oder aufgerundet.

Bei den statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ angenommen.

Für die Berechnung der p-Werte zum Gruppenvergleich der kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Kontinuierliche Parameter wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Test berechnet, nicht-dichotome Variablen wurden unter Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests analysiert.

Die Überlebensanalyse innerhalb von 365 Tagen wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test bestimmt.

Patient*innen, die vor dem Tod transplantiert wurden oder bei denen ein TIPS-Verschluss durchgeführt wurde, wurden in der Analyse an dem Tag des entsprechenden Ereignisses zensiert.

Zur Identifizierung von Prädiktoren für die Mortalität sowie für die Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen ohne ACLF und mit der Indikation Aszites zur Baseline wurde die univariate und multivariate Cox-Regression durchgeführt. Einige relevante klinische Variablen sowie einige der signifikanten Ergebnisse in der univariaten Regression wurden in der multivariaten Regression aufgenommen, um den Einfluss der Parameter auf die Entwicklung von ACLF und Mortalität zu erforschen. Das relative Risiko der Variablen für die festgelegten Endpunkte wurde mittels Hazard Ratio (HR) berechnet. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95 % angewandt.

Zudem wurde darauf geachtet, dass mögliche Kollinearitäten bei der Analyse vermieden wurden. Insbesondere der MELD-Score wurde aufgrund seiner starken Korrelation mit Kreatinin nicht kollinear in die Analyse einbezogen.

Ziel der statistischen Analyse war es, Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF nach TIPS-Anlage zu identifizieren. Dabei lag der Schwerpunkt insbesondere auf Patient*innen ohne ACLF zur Baseline und mit Aszites zur Indikation der TIPS-Anlage. Zudem sollten signifikante Parameter ermittelt werden, die mit einer Resolution eines bestehenden ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage assoziiert sind.

Darüber hinaus wurden Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den jeweiligen Gruppen untersucht.

2.5 Literaturrecherche

Ergänzend wurde eine Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt, um die aktuelle und schon bestehende, gesicherte Forschungslage einbeziehen zu können.

Vorwiegend genutzte Schlagworte in englischer Sprache übersetzt waren vor allem Leberzirrhose, TIPS, ACLF, akute Dekompensation, MELD, CTP-Score, CLIF-C-AD Score, CLIF-C-OF-Score, Blutung, Aszites, portale Hypertension, EASL, Ätiologie, HCC, Epidemiologie, HE und Mortalität.

Zur Unterstützung der Literaturverwaltung wurde das Programm Zotero (Version 6.0.37, Entwickler Roy Rosenzweig, Center for History and New Media der George Mason University, Erscheinungsjahr 08.10.2006) genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Kohortencharakteristika

3.1.1 Charakteristika der Gesamtkohorte zur Baseline

Im ersten Schritt wurde bei der deskriptiven Auswertung zunächst die Gesamtkohorte (n = 608) im Ganzen betrachtet. Dabei konnte festgestellt werden, dass 391 der Patient*innen männlich waren, was mit 64 % die Mehrheit ausmachte. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren (Spannweite von 22 bis 87 Jahren).

Die Ätiologie der Leberzirrhose war vorwiegend auf chronischen Alkoholmissbrauch zurückzuführen (n = 415; 68%). Bei 62 Patient*innen (10 %) lag der Leberzirrhose eine HBV- oder HCV-Infektion zugrunde, bei 131 Patient*innen (22 %) spielten weitere Auslöser eine Rolle, darunter beispielsweise die MASLD oder autoimmune Lebererkrankungen.

Die Indikation für die TIPS-Anlage war mit 68 % hauptsächlich ein therapierefraktärer oder rezidivierender Aszites (n = 411) und zu 32 % eine Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) (n = 197).

Im Hinblick auf die Nierenfunktion litten insgesamt 85 Patient*innen (14 %) unter einer chronischen Nierenschädigung. 225 Patient*innen (37 %) hatten zur Baseline ein HRS und 10 Patient*innen (3 %) benötigten eine Nierenersatztherapie. Der Serumkreatininwert lag im Median bei 1,1 mg/dl (Spannweite von 0,28 bis 7,87 mg/dl).

Im Hinblick auf die Scores zur Leberfunktion lag der CTP-Score im Median bei 8 Punkten (Spannweite von 5 bis 14 Punkten), der MELD-Score bei 12 Punkten (Spannweite von 6 bis 33 Punkten), der CLIF-C-AD-Score bei 51 Punkten (Spannweite von 26 bis 82 Punkten) und der CLIF-C-OF-Score bei 6 Punkten (Spannweite von 6 bis 14 Punkten). In Hinblick auf die ACLF-Grade präsentierte sich der Großteil der Kohorte (n = 499) mit 82 % ohne ACLF zur Baseline. Unter den übrigen 18 % hatten 13 % ACLF Grad 1 (n = 76) und 5 % ACLF Grad 3 (n = 33). Eine genauere Auflistung der einzelnen Charakteristika der Gesamtkohorte ist in Tabelle 4 aufgezeigt.

Die Gesamtmortalität lag nach 365 Tagen bei 191 (27,6 %) Toden, während 417 Patient*innen (72,4 %) nach einem Jahr noch lebten. Insgesamt 9 Patient*innen (1 %) wurden innerhalb von 365 Tagen lebertransplantiert. Mit einem Anteil von 67 % war die häufigste Todesursache ACLF-assoziiert ($n = 127$). Weitere Auslöser waren unter anderem kardiale Ereignisse ($n = 4$). In 57 Fällen (30 %) konnte die Todesursache nicht abschließend geklärt werden.

3.1.2 Charakteristika von Patient*innen mit und ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage im Vergleich

Als nächsten Schritt wurden die Charakteristika zwischen den Patient*innen mit und ohne ACLF bei TIPS-Anlage verglichen. Daher wurde die Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage in zwei Gruppen aufgeteilt, nämlich in Patient*innen mit ACLF ($n = 499$), nachfolgend ACLF-Gruppe genannt, und Patient*innen ohne ACLF ($n = 109$), nachfolgend non-ACLF-Gruppe genannt.

Hier zeigte sich, dass die ACLF-Gruppe mit im Median 21 Tagen (Spannweite von 1 bis 99 Tagen) einen signifikant länger anhaltenden Index-Krankenhausaufenthalt hatte als die non-ACLF-Gruppe mit 17 Tagen (Spannweite von 0 bis 168 Tagen) ($p = 0,007$). Das Alter war in beiden Gruppen ähnlich verteilt ($p = 0,339$) mit einem bei beiden Gruppen überwiegenden Anteil an Männern ($p = 0,193$). Mit Blick auf die Indikationen der TIPS-Anlage erhielten in der non-ACLF-Gruppe mit 69 % signifikant mehr Patient*innen die TIPS-Anlage aufgrund von Aszites ($n = 346$) als mit 60 % in der ACLF-Gruppe ($n = 65$) ($p = 0,05$).

Auch in der Indikation der ÖVB gab es Patient*innen, die mit Aszites dekompensiert waren, deren primäre TIPS-Indikation aber nicht direkt mit Aszites assoziiert war.

Dabei war das Vorhandensein von stärker ausgeprägtem Aszites vor allem unter den Patient*innen mit ACLF stärker prävalent ($p = 0,011$). Dies zeigte sich insbesondere bei Betrachtung des Vorhandenseins von massivem Aszites, der bei 75 % der Patient*innen der non-ACLF-Gruppe ($n = 373$) vorlag im Gegensatz zu 85 % bei den Patient*innen mit ACLF ($n = 92$).

Aufgrund der Definition der ACLF-Kriterien konnten in Hinblick auf die verschiedenen beteiligten Organsysteme Leber, Niere, Gehirn, Gerinnung, Kreislauf und Atmung signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden.

Das Auftreten einer HE sowie von Kreislauf- und Atemversagen als Bestandteile der Definition von ACLF war in der ACLF-Gruppe mit 31 % (n = 33) signifikant häufiger als in der non-ACLF-Gruppe mit 3 % (n = 11) ($p < 0,001$).

Bei Betrachtung des Organsystems Niere konnte beobachtet werden, dass der Serumkreatininwert im Median bei den ACLF-Patient*innen signifikant höher war als in der non-ACLF-Gruppe ($p < 0,001$). Eine Nierenersatztherapie kam in der non-ACLF-Gruppe nicht vor, während diese bei 10 Patient*innen der ACLF-Gruppe (9 %) vorkam und damit signifikant häufiger prävalent war ($p < 0,001$).

Die Patient*innen mit HRS und chronischer Nierenerkrankung fassten wir unter dem Parameter „Nierenfunktionseinschränkung“ zusammen. Insgesamt lag eine Nierenfunktionseinschränkung bei der ACLF-Gruppe in 81 % der Fälle (n = 88) vor, in der non-ACLF-Gruppe waren es mit 36 % signifikant weniger (n = 180) ($p < 0,001$).

Die differenzierte Unterscheidung in HRS und chronischer Niereninsuffizienz ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

Im Zusammenhang mit der ÖVB als häufig präzipitierender Faktor für das ACLF war auch das Auftreten dieser mit 40 % (n = 44) in der ACLF-Gruppe deutlich häufiger vertreten als in der non-ACLF-Gruppe mit nur 31 % (n = 153) ($p = 0,05$).

Mit Blick auf die weiteren Serumparameter konnten wir signifikant erhöhte Werte in der ACLF-Gruppe im Vergleich zu der non-ACLF-Gruppe ermitteln. Dazu gehörten vor allem Bilirubin ($p = 0,003$), CRP ($p < 0,001$), INR ($p < 0,001$), und Leukozyten ($p < 0,001$). Signifikant erniedrigt waren Gesamtprotein ($p < 0,001$), Albumin ($p < 0,001$) und Thrombozyten ($p < 0,001$) (s. Tabelle 4).

Zudem erkannten wir, dass es bei den Scores zur Beurteilung der Leberfunktion signifikante Unterschiede gab und die Leberfunktion in der ACLF-Gruppe, wenn auch erwartet, signifikant schlechter war. 28 % der Patient*innen in der ACLF-Gruppe (n = 31) wurden zur Baseline der CTP-Klasse C zugeordnet, während es in der non-ACLF-Gruppe nur 10 % (n = 50) waren ($p < 0,001$). Sowohl der MELD- als auch der CLIF-C-AD- und der CLIF-C-OF-Score war in der ACLF-Gruppe signifikant höher ($p < 0,001$).

Bei Betrachtung der PSPG-Werte war der Median des PSPG vor TIPS-Anlage in der non-ACLF-Gruppe mit 20 signifikant höher ($p = 0,006$) als in der Vergleichsgruppe mit 19. Der PSPG nach TIPS-Anlage war in beiden Kohorten vergleichbar ($p = 0,378$). Folglich war die Veränderung des PSPG (Δ PSPG) in der non-ACLF-Gruppe mit 11 (Spannweite von 0 bis 27) signifikant höher als in der ACLF-Gruppe mit 10 (Spannweite von 1 bis 22) ($p = 0,003$).

Die Mortalität nach 365 Tagen in der ACLF-Gruppe war zum Indexzeitpunkt deutlich höher im Vergleich zur non-ACLF-Gruppe (Log-Rank-Test, $p < 0,001$). Die Überlebenskurve wird in Abbildung 2 dargestellt.

Da eine schlechtere Prognose bei Patient*innen mit ACLF bekannt ist, betrachteten wir im nächsten Schritt nur die non-ACLF-Gruppe zur Baseline ($n = 499$) und schauten uns den klinischen Verlauf an.

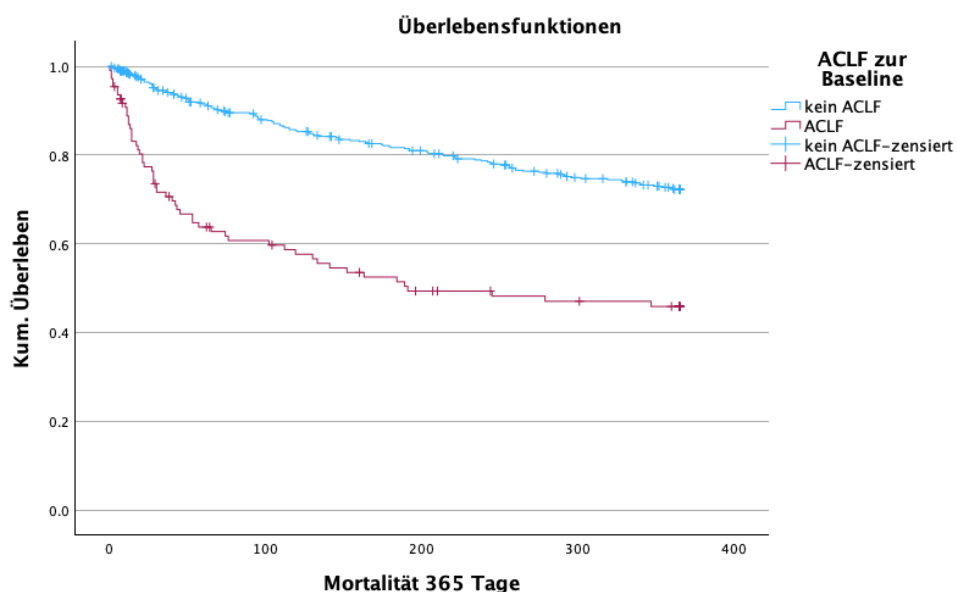


Abb. 2: Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Gesamtkohorte ($n = 608$) mit Gegenüberstellung ACLF-Gruppe ($n = 109$) vs. non-ACLF-Gruppe ($n = 499$)

Tab. 4: Charakteristika der Gesamtkohorte zur Baseline und Gegenüberstellung von Patient*innen ohne ACLF (non-ACLF-Gruppe) und Patient*innen mit ACLF (ACLF-Gruppe) zur Baseline

Parameter zur Baseline	Alle (n = 608)	Kein ACLF zur BL (n = 499)	ACLF zu BL (n = 109)	P-Wert
Allgemeine Daten				
Alter in Jahren	60 (22 - 87)	59 (22 - 87)	60 (29 - 84)	0,339
Geschlecht Männlich/weiblich	391 / 217 (64 / 36)	315 / 84 (63 / 37)	76 / 33 (70 / 30)	0,193
BMI	25 (14 - 52)	25 (15 - 52)	26 (14 - 38)	0,334
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	17 (0 - 168)	17 (0 - 168)	21 (1 - 99)	0,007
Ätiologie der Leberzirrhose Alkohol / viral / andere	415 / 62 / 131 (68 / 10 / 22)	333 / 53 / 113 (67 / 11 / 22)	82 / 9 / 18 (75 / 8 / 17)	0,223
TIPS-Indikation Aszites / ÖVB	411 / 197 (68 / 32)	346 / 153 (69 / 31)	65 / 44 (60 / 40)	0,05
SBP in der Vorgeschichte Ja/nein	138 / 470 (23 / 77)	108 / 391 (22 / 78)	30 / 79 (27 / 73)	0,184
Aszites Nein, wenig / moderat / massiv	110 / 33 / 465 (18 / 5 / 77)	101 / 25 / 373 (20 / 5 / 75)	9 / 8 / 92 (8 / 7 / 85)	0,011
HE West-Haven-Klassifikation				
HE ja/nein	14 / 593 (3 / 97)	11 / 488 (3 / 97)	4 / 105 (4 / 96)	0,372
Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	10 / 4 / 1 / 0 (2 / 0,5 / 0,5 / 0)	9 / 2 / 0 / 0 (2 / 1 / 0 / 0)	1 / 2 / 1 / 0 (1 / 2 / 1 / 0)	0,05
Respiratorisches Versagen	29 (5)	0 (0)	29 (27)	< 0,001
Kreislaufversagen	29 (5)	0 (0)	29 (27)	< 0,001
Varizenstatus Keine Varizen / Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	107 / 192 / 202 / 96 / 11 (17 / 32 / 33 / 16 / 2)	87 / 160 / 169 / 75 / 8 (17 / 32 / 34 / 15 / 2)	107 / 192 / 202 / 96 / 3 (18 / 30 / 30 / 19 / 3)	0,687
Nierenfunktionseinschränkung	268 (44)	180 (36)	88 (81)	< 0,001
Chronisches Nierenversagen	85 (14)	51 (10)	34 (31)	< 0,001
HRS	225 (37)	149 (30)	76 (70)	< 0,001
Nierenersatztherapie	10 (3)	0 (0)	10 (9)	< 0,001
Diabetes	195 (32)	159 (32)	36 (33)	0,814
Nikotinkonsumierende	336 (55)	285 (57)	51 (47)	0,05
Arterielle Hypertension	261 (43)	214 (43)	62 (43)	0,991
Antibiotikaphylaxe nach SPB	88 (15)	66 (13)	22 (20)	0,043
SWE Milz	34,47 (0,77 - 204,9)	34,63 (0,97 - 204,9)	32,43 (0,77 - 109)	0,265
Milzgröße (in cm)	13,6 (7,2 - 22,9)	13,65 (7,2 - 22,9)	13,1 (9,1 - 20,6)	0,318
PSPG vor TIPS	20 (4 - 38)	20 (4 - 38)	19 (9 - 33)	0,006
PSPG nach TIPS	9 (1 - 30)	9 (1 - 30)	9 (2 - 20)	0,378
Δ PSPG	11 (0 - 27)	11 (0 - 27)	10 (1 - 22)	0,003

Parameter zur Baseline	Alle (n = 608)	Kein ACLF zur BL (n = 499)	ACLF zu BL (n = 109)	P-Wert
Labordaten				
Natrium, mmol/L	137 (110 - 158)	137 (110 - 158)	137 (119 - 158)	0,838
Kreatinin, mg/dl	1,1 (0,24 - 7,87)	1,01 (0,24 - 3,02)	2,31 (0,53 - 7,87)	< 0,001
Bilirubin, mg/dl	1,25 (0,13 - 13,74)	1,16 (0,13 - 6,31)	1,62 (0,20 - 13,74)	0,003
Gamma-GT, U/L	121 (8 - 3517)	124,5 (8 - 3517)	113 (11 - 1151)	0,170
ALT, U/L	26 (6 - 1967)	26 (6 - 636)	25 (8 - 1967)	0,619
AST, U/L	44 (11 - 6707)	44 (12 - 944)	44 (11 - 6707)	0,890
Alkalische Phosphatase, U/L	115 (30 - 867)	117 (32 - 867)	100 (30 - 608)	0,001
CRP, mg/L	10,52 (0,3 - 202,96)	9,75 (0,3 - 98)	19,08 (0,9 - 202,96)	< 0,001
Gesamtprotein, g/L	60 (25,6 - 92,6)	61 (31,9 - 92,6)	54 (25,6 - 76)	< 0,001
Albumin, g/L	30,25 (15,2 - 48,8) 2	30,7 (16,1 - 48,8)	28,1 (15,2 - 45,2)	< 0,001
INR	1,2 (0,9 - 2,9)	1,2 (0,9 - 2,5)	1,3 (0,9 - 2,9)	< 0,001
Thrombozyten, x10 ⁶ /L	122,5 (21 - 697)	126 (21 - 697)	103,5 (21 - 382)	0,031
Leukozyten, G/L	6,64 (0,95 - 63,95)	6,36 (0,95 - 63,95)	9,06 (2,16 - 35,97)	< 0,001
Scores				
CTP-Score	8 (5 - 14)	8 (5 - 12)	9 (5 - 14)	< 0,001
CTP-Klasse A / B / C	68 / 459 / 81 (11 / 76 / 13)	66 / 383 / 50 (13 / 77 / 10)	2 / 76 / 31 (2 / 70 / 28)	< 0,001
MELD-Score	12 (6-33)	11 (6-23)	19 (7-33)	< 0,001
ACLF Grad 0 / 1 / 2 / 3	499 / 76 / 0 / 33 (82 / 13 / 0 / 5)	499 / 0 / 0 / 0 (100 / 0 / 0 / 0)	0 / 76 / 0 / 33 (0 / 70 / 0 / 30)	< 0,001
CLIF-C-AD-Score	51 (26 - 82)	49 (26 - 78)	58 (28 - 82)	< 0,001
CLIF-C-OF-Score	6 (6 - 14)	6 (6 - 8)	7 (7 - 14)	< 0,001

3.2 Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen ohne ACLF zur Baseline

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag darin, Charakteristika für die Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen unmittelbar nach TIPS-Anlage herauszuarbeiten. Weil ein ACLF bekannterweise mit einem schlechterem Outcome assoziiert ist, wie es auch in 3.1. in unseren Daten gezeigt werden konnte, lag der nächste Fokus auf den Patient*innen ohne ACLF zum Indexzeitpunkt. Von besonderem Interesse waren Prognosefaktoren zum Auftreten eines ACLF in einem Zeitraum von 90 Tagen und die Mortalität in einem Zeitraum von 365 Tagen.

499 Patient*innen von der Gesamtkohorte (n = 608) hatten zum Indexzeitpunkt kein ACLF. Von diesen 499 Patient*innen ohne ACLF entwickelten 97 Patient*innen (19,4 %) ein ACLF innerhalb von 90 Tagen. Diese Gruppe wird zum besseren Verständnis im Folgenden „ACLF-90d-Gruppe“ genannt.

402 Patient*innen entwickelten innerhalb der 90 Tage kein ACLF. Für einige dieser konnten nach ihrem Krankenhausaufenthalt der TIPS-Anlage keine weiteren Daten mehr erhoben werden („lost to follow up“, $n = 45$). Bei einem Patienten musste 20 Tage nach TIPS-Anlage der TIPS verschlossen werden, ein weiterer wurde 17 Tage nach TIPS-Anlage transplantiert. Aufgrund dieser Ereignisse wurden von den 402 Patient*innen insgesamt nur $n = 355$ der „non-ACLF-90d-Gruppe“ zugeordnet.

Die Patient*innen in der non-ACLF-90d-Gruppe waren im Median 58 Jahre alt (Spannweite von 22 bis 87 Jahren). Die Patient*innen mit ACLF waren mit einem Median von 62 (Spannweite von 39 bis 85 Jahren) signifikant älter als die der non-ACLF-90d-Gruppe ($p = 0,008$) (s. Tabelle 5).

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war unter der ACLF-90d-Gruppe deutlich länger als die der non-ACLF-90d-Gruppe ($p < 0,001$).

Besonders auffällig war, dass in der ACLF-90d-Gruppe bei 79 % der Patient*innen Aszites die Indikation der TIPS-Anlage darstellte, signifikant häufiger als in der non-ACLF-90d-Gruppe mit 66 % ($p = 0,010$). Folglich trat ein massiver Aszites in der ACLF-90d-Gruppe signifikant häufiger auf ($p < 0,001$), ebenso wie eine vorausgegangene SBP ($p = 0,022$).

Zudem zeigten sich auch in dieser Kohorte signifikante Unterschiede in der Nierenfunktion (s. Tabelle 5). In der non-ACLF-90d-Gruppe hatten 29 % ($n = 102$) eine Nierenfunktionseinschränkung zur Baseline, in der ACLF-90d-Gruppe waren es 57 % ($n = 55$). Auch der Kreatininwert war im Median in der ACLF-90d-Gruppe mit 1,26 mg/dl zu 0,93 mg/dl in der non-ACLF-90d-Gruppe signifikant höher ($p < 0,001$).

Auffällig waren zudem die Serumnatriumwerte zum Indexzeitpunkt. In der ACLF-90d-Gruppe waren die Werte mit einem Median von 135 mmol/L (Spannweite von 112 mmol/L bis 148 mmol/L) signifikant niedriger als in der non-ACLF-90d-Gruppe mit einem Median von 138 mmol/L (Spannweite von 110 mmol/L bis 148 mmol/L) ($p < 0,001$).

Weitere signifikant unterschiedliche Laborparameter zur Baseline waren Bilirubin, CRP, Gesamtprotein, Albumin und der INR. Im Median waren Bilirubin ($p = 0,024$), CRP

($p = 0,001$) und der INR ($p = 0,026$) bei der ACLF-90d-Gruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Diese bedeutenden Differenzen spiegeln sich auch in den unterschiedlichen Scores wider. Somit war in der ACLF-90d-Gruppe sowohl der MELD-Score mit 13 Punkten als auch der CLIF-C-AD-Score mit 54 Punkten signifikant höher als in der non-ACLF-90d-Gruppe ($p < 0,001$ für beide Scores).

Laborchemisch waren weiterhin Gesamtprotein ($p = 0,005$) sowie Albumin ($p = 0,025$) signifikant niedriger in der ACLF-90d-Gruppe (s. Tabelle 5).

Bei Betrachtung der PSPG-Werte waren die Ergebnisse ähnlich denen der beiden verglichenen Gruppen der Gesamtkohorte mit und ohne ACLF zur Baseline (s. Tabelle 4).

Zur detaillierten Beobachtung des Verlaufs der Entwicklung von ACLF innerhalb von 90 Tagen schauten wir uns die Dynamik der ACLF-Grade nicht nur nach 90 Tagen, sondern auch nach 7 und 30 Tagen und für die ACLF-Grade 1 bis 3 an.

Hier zeigte sich, dass innerhalb von 7 Tagen bereits 43 der Patient*innen (44 % bezogen auf die ACLF-90d-Gruppe) ein ACLF entwickelt hatten (s. Tabelle 6). Fünf dieser (43 % bezogen auf die Patient*innen mit ACLF innerhalb von 7 Tagen) waren kurz nach TIPS-Anlage infolge des ACLF verstorben. Im weiteren Verlauf entwickelten insgesamt 58 Patient*innen innerhalb von 30 Tagen (60 % bezogen auf die ACLF-90d-Gruppe) und 97 Patient*innen innerhalb von 90 Tagen (100 %) ein ACLF. Insgesamt hatten 10 % ($n = 50$) der Gesamtkohorte ohne ACLF zur Baseline ($n = 499$) innerhalb von 90 Tagen ein ACLF Grad 3 entwickelt.

44 Patient*innen (44 % der ACLF-90d-Gruppe) verstarben an den Folgen des ACLF innerhalb des Zeitraums von 90 Tagen (s. Tabelle 6).

Hinsichtlich der Überlebensfunktion zeigte sich erneut, dass auch in der Kohorte, die kein ACLF zur Baseline aufwies, die Patient*innen der ACLF-90d-Gruppe innerhalb von 365 Tagen eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen als die der non-ACLF-90d-Gruppe (Log-Rank-Test, $p < 0,001$) (s. Abbildung 3).

Tab. 5: Verlauf der ACLF-Grade bei Patient*innen ohne ACLF zur Baseline (n = 499) innerhalb von 7, 30 und 90 Tagen

	zur Baseline	ACLF-Status			
		Innerhalb des Baseline-Aufenthaltes	innerhalb von 7 Tagen	innerhalb von 30 Tagen	innerhalb von 90 Tagen
Alle	n = 499	n = 499 (100)	n = 494 (99)	n = 468 (94)	n = 452 (91)
ACLF Grad 0	n = 499	n = 441 (88)	n = 451 (90)	n = 410 (82)	n = 355 (71)
ACLF Grad 1	n = 0	n = 30 (6)	n = 29 (6)	n = 28 (6)	n = 43 (9)
ACLF Grad 2	n = 0	n = 1 (1)	n = 2 (1)	n = 3 (1)	n = 4 (1)
ACLF Grad 3	n = 0	n = 27 (5)	n = 12 (2)	n = 27 (5)	n = 50 (10)
alle ACLF	n = 0	n = 58 (12)	n = 43 (9)	n = 58 (12)	n = 97 (20)
ACLF-assoziierter Tod		n = 0 (0)	n = 5 (1)	n = 22 (5)	n = 44 (9)
Kein follow up (Gesamt)		n = 0 (0)	n = 5 (1)	n = 31 (6)	n = 47 (9)
Lost to follow up		n = 0	n = 2	n = 23	n = 34
TX		n = 0	n = 0	n = 1	n = 1
TIPS-Verschluss		n = 0	n = 1	n = 1	n = 1

Abkürzungen: TX = Transplantation, ACLF = akut-auf-chronisches Leberversagen

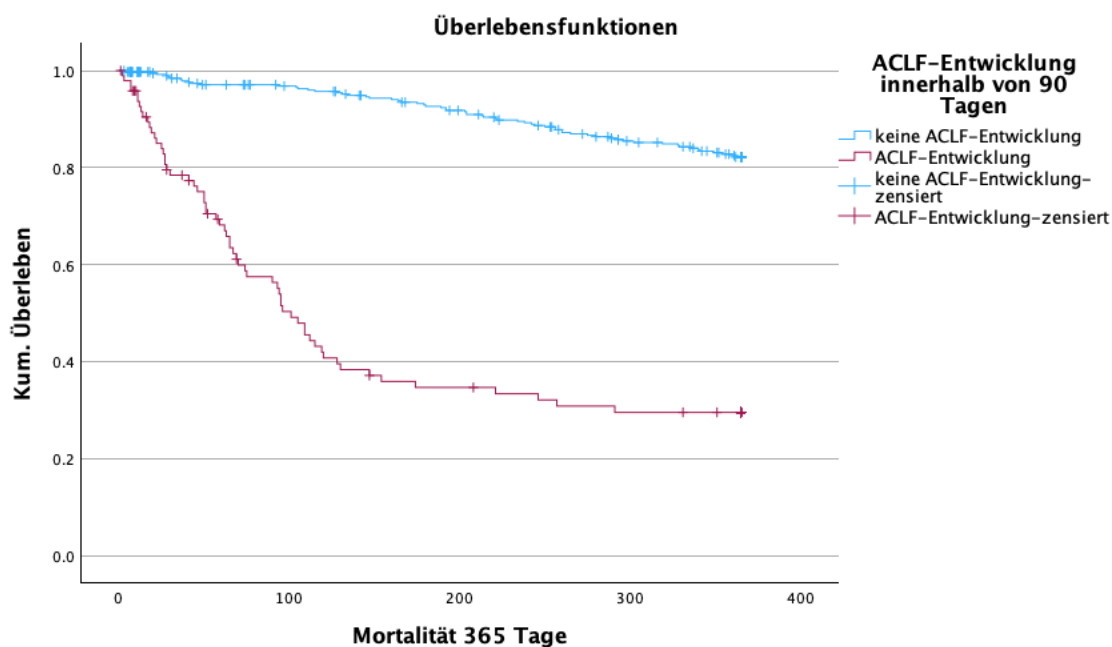


Abb. 3: Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Patient*innen ohne ACLF zur Baseline (n = 499) mit Gegenüberstellung ACLF-90d-Gruppe (n = 355) vs. non-ACLF-90d-Gruppe (n = 97) nach 90 Tagen

Tab. 6: Patient*innen ohne ACLF zur Baseline und Gegenüberstellung von Patient*innen ohne ACLF- und Patient*innen mit ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen

Parameter zur Baseline	Alle (n = 499)	kein ACLF in 90 Tagen (n = 355)	ACLF in 90 Tagen (n = 97)	p-Wert
Allgemeine Daten				
Alter in Jahren	59 (22 - 87)	58 (22 - 87)	62 (39 - 85)	0,008
Geschlecht Männlich/weiblich	315 / 184 (63 / 37)	211 / 144 (59 / 41)	67 / 30 (69 / 31)	0,084
BMI	25 (15 - 52)	25 (16 - 42)	24 (15 - 52)	0,489
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	17 (0 - 168)	15 (0 - 102)	24 (6 - 168)	< 0,001
Ätiologie der Leberzirrhose Alkohol / viral / andere	333 / 53 / 113 (67 / 11 / 22)	240 / 38 / 77 (67 / 11 / 22)	61 / 12 / 24 (63 / 12 / 25)	0,683
TIPS-Indikation Aszites / ÖVB	346 / 153 (69 / 31)	233 / 122 (66 / 34)	77 / 20 (79 / 21)	0,010
SBP in der Vorgeschichte Ja/nein	108 / 391 (22 / 78)	71 / 284 (20 / 80)	30 / 67 (31 / 69)	0,022
Aszites Nein, wenig / moderat / massiv	101 / 25 / 373 (20 / 5 / 75)	86 / 23 / 246 (24 / 7 / 69)	9 / 2 / 86 (9 / 2 / 89)	< 0,001
HE West-Haven-Klassifikation				
HE ja/nein	11 / 488 (3 / 97)	6 / 349 (2 / 98)	2 / 87 (1 / 99)	0,806
Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	9 / 2 / 0 / 0 (2 / 1 / 0 / 0)	5 / 1 / 0 / 0 (1 / 1 / 0 / 0)	1 / 1 / 0 / 0 (1 / 1 / 0 / 0)	0,592
Respiratorisches Versagen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Kreislaufversagen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Varizenstatus Keine Varizen / Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	87 / 160 / 169 / 75 / 8 (17 / 32 / 34 / 15 / 2)	63 / 109 / 115 / 60 / 8 (18 / 31 / 32 / 17 / 2)	15 / 35 / 37 / 10 / 0 (15 / 36 / 38 / 10 / 0)	0,200
Nierenfunktionseinschränkung Chronisches Nierenversagen HRS	180 (36) 51 (10) 149 (30)	102 (29) 29 (8) 81 (23)	55 (57) 15 (17) 47 (48)	< 0,001 0,032 < 0,001
Nierenersatztherapie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Diabetes	159 (32)	108 (30)	34 (35)	0,384
Nikotinkonsumierende	285 (57)	203 (57)	56 (58)	0,923
Arterielle Hypertension	214 (43)	147 (42)	45 (6)	0,402
Antibiotikaphylaxe nach SPB	66 (13)	44 (12)	19 (20)	0,058
SWE Milz	34,63 (0,97 - 204,9)	34,95 (0,97 - 170,57)	34,05 (2,13 - 204,9)	0,518
Milzgröße (in cm)	13,65 (7,2 - 22,9)	14 (7,2 - 22,5)	13 (7,6 - 20,5)	0,011
PSPG vor TIPS	20 (4 - 38)	20 (5 - 38)	18 (4 - 36)	0,009
PSPG nach TIPS	9 (1 - 30)	8 (1 - 30)	9 (1 - 24)	0,565
Δ PSPG	11 (0 - 27)	11 (1 - 27)	10 (0 - 23)	0,007

Parameter zur Baseline	Alle (n = 499)	kein ACLF in 90 Tagen (n = 355)	ACLF in 90 Tagen (n = 97)	p-Wert
Labordaten				
Natrium, mmol/L	137 (110 - 158)	138 (110 - 148)	135 (112 - 148)	< 0,001
Kreatinin, mg/dl	1,01 (0,24 - 3,02)	0,93 (0,24 - 3,02)	1,26 (0,54 - 1,96)	< 0,001
Bilirubin, mg/dl	1,16 (0,13 - 6,31)	1,16 (0,13 - 6,31)	1,39 (0,32 - 4,61)	0,017
Gamma-GT, U/L	124,5 (8 - 3517)	129 (19 - 3517)	116 (8 - 758)	0,12
ALT, U/L	26 (6 - 636)	27 (8 - 636)	28 (10 - 490)	0,239
AST, U/L	44 (12 - 944)	44 (12 - 944)	47 (16 - 762)	0,444
Alkalische Phosphatase, U/L	117 (32 - 867)	115 (40 - 494)	129 (32 - 867)	0,605
CRP, mg/L	9,75 (0,3 - 98)	8,5 (0,3 - 88,6)	13,25 (0,6 - 98)	0,007
Gesamtprotein, g/L	61 (31,9 - 92,6)	62,05 (31,9 - 92,6)	60 (38,1 - 80)	0,012
Albumin, g/L	30,7 (16,1 - 48,8)	30,9 (16,5 - 48,8)	29,4 (17,1 - 43,9)	0,042
INR	1,2 (0,9 - 2,5)	1,2 (0,9 - 2,5)	1,2 (0,9 - 2,0)	0,046
Thrombozyten, x10 ⁶ /L	126 (21 - 697)	126,5 (21 - 697)	120 (27 - 430)	0,366
Leukozyten, G/L	6,36 (0,95 - 63,95)	6,17 (0,95 - 63,95)	6,57 (1,8 - 23,99)	0,271
Scores				
CTP-Score	8 (5 - 12)	8 (5 - 12)	8 (5 - 12)	< 0,001
CTP-Klasse A / B / C	66 / 383 / 50 (13 / 77 / 10)	57 / 271 / 27 (16 / 76 / 8)	6 / 74 / 17 (7 / 75 / 18)	0,001
MELD-Score	11 (6-23)	11 (6-23)	13 (6-23)	< 0,001
ACLF Grad 0 / 1 / 2 / 3	499 / 0 / 0 / 0 (100 / 0 / 0 / 0)	0 / 0 / 0 / 0 (0 / 0 / 0 / 0)	0 / 0 / 0 / 0 (0 / 0 / 0 / 0)	
CLIF-C-AD-Score	49 (26 - 78)	48 (26 - 76)	54 (34 - 78)	< 0,001
CLIF-C-OF-Score	6 (6 - 8)	6 (6 - 8)	6 (6 - 7)	0,680

3.3 Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen mit der TIPS-Indikation

Ösophagusvarizenblutung und ohne ACLF zur Baseline

Aus den vorherigen Erkenntnissen, dass der untersuchte Endpunkt ACLF vor allem bei Patient*innen mit TIPS-Anlage in der Indikation Aszites auftritt, wurden Subgruppenanalysen getrennt für beide TIPS-Indikationen für denselben Beobachtungszeitpunkt durchgeführt.

Zur Vereinfachung wird im Folgenden die Kohorte ohne ACLF mit der Indikation Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) zur TIPS-Anlage und ohne Entwicklung eines ACLF innerhalb von 90 Tagen als „non-ACLF-ÖVB-Gruppe“ bezeichnet (n = 122).

Die Vergleichskohorte mit Entwicklung eines ACLF innerhalb von 90 Tagen wird „ACLF-ÖVB-Gruppe“ genannt (n = 20).

Obwohl die Kohorte einen TIPS in der Indikation der ÖVB erhielt, hatten einige Individuen zusätzlich Aszites. In der ACLF-ÖVB-Gruppe war die Prävalenz von Aszites ($p = 0,006$) sowie eine SBP in der Vorgeschichte ($p = 0,025$) signifikant höher.

Bezüglich der Nierenfunktion wiesen zum Indexzeitpunkt signifikant mehr Patient*innen in der ACLF-ÖVB-Gruppe eine Nierenfunktionseinschränkung auf ($p = 0,039$).

Unter den Laborparametern waren lediglich Albumin ($p = 0,033$) und Gesamtprotein ($p = 0,002$) signifikant verändert. Mit Albumin als Bestandteil des CTP-Scores war in der ACLF-ÖVB-Gruppe sowohl der CTP-Score signifikant erhöht ($p = 0,017$) als auch die Verteilung der CTP-Klassen zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0,003$). Zudem war der CLIF-C-AD-Score in der ACLF-ÖVB-Gruppe signifikant höher ($p = 0,026$).

Dahingegen zeigte der MELD-Score (0,181) keine signifikanten Unterschiede.

3.4 Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen mit der TIPS-Indikation Aszites und ohne ACLF zur Baseline

In dieser Arbeit lag der Fokus insbesondere auf der Analyse der Patient*innen ohne ACLF, aber mit Aszites als Indikation zur TIPS-Anlage. Diese Hauptgruppe wurde zur besseren Übersicht in „non-ACLF-Aszites-Gruppe“ (ohne ACLF innerhalb von 90 Tagen, $n = 233$) und „ACLF-Aszites-Gruppe“ (mit ACLF innerhalb von 90 Tagen, $n = 77$) eingeteilt.

3.4.1 Deskriptive Statistik

Signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen ergaben sich vor allem in den Parametern Alter und Nierenfunktion der Patient*innen (s. Tabelle 7).

In der non-ACLF-Aszites-Gruppe betrug das Alter im Median 58 Jahre (Spannweite von 22 bis 81 Jahren), während die Patient*innen in der ACLF-Aszites-Gruppe mit einem Median von 62 Jahren (Spannweite von 39 bis 85 Jahren) signifikant älter waren ($p = 0,004$).

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes von TIPS-Anlage bis zur Entlassung war in der non-ACLF-Aszites-Gruppe mit 17 Tagen (Spannweite von 2 bis 102 Tagen) signifikant kürzer als die der ACLF-Aszites-Gruppe mit 27 Tagen (Spannweite von 6 bis 154 Tagen) ($p < 0,001$).

Die Verteilung des Schweregrades des Aszites ergab, in der Indikationsstellung bedingt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten ($p = 0,432$).

Bei Betrachtung des Organsystems Niere lag eine Nierenfunktionseinschränkung bei der ACLF-Aszites-Gruppe in 64 % der Fälle ($n = 49$) auf, in der non-ACLF-Aszites-Gruppe waren es mit 37 % signifikant weniger ($n = 87$) ($p < 0,001$) (s. Tabelle 7).

Im Einklang damit waren die Kreatininwerte der ACLF-Aszites-Gruppe im Median bei 1,44 mg/dl (Spannweite von 0,66 mg/dl bis 1,96 mg/dl) und damit deutlich höher ($p < 0,001$) als die der non-ACLF-Aszites-Gruppe (Median 1,07 mg/dl; Spannweite von 0,24 mg/dl bis 3,02 mg/dl). Entsprechend signifikant niedriger in der ACLF-Aszites-Gruppe waren die Natriumwerte ($p = 0,002$).

Unter den Klassifikationen zur Beurteilung der Leberfunktion zum Indexzeitpunkt waren in unserer Auswertung insbesondere der MELD-Score und der CLIF-C-AD-Score von besonderer Relevanz (s. Tabelle 7).

Die medianen Werte des MELD-Scores lagen in der non-ACLF-Aszites-Gruppe bei 11 Punkten (Spannweite von 6 bis 23 Punkten) und in der ACLF-Aszites-Gruppe höher bei 13 Punkten (Spannweite von 7 bis 23 Punkten) ($p < 0,001$). Der CLIF-C-AD-Score war mit 55 Punkten im Median (Spannweite von 36 bis 78 Punkten) in der ACLF-Entwicklungs-Gruppe höher als in der non-ACLF-Aszites-Gruppe mit nur 49 Punkten (Spannweite von 27 bis 76 Punkten) ($p < 0,001$). Auch der CTP-Score war in der ACLF-Aszites-Gruppe mit einem grenzwertig signifikanten Unterschied höher ($p = 0,04$).

Zudem stellte sich bei der deskriptiven Auswertung heraus, dass signifikante Unterschiede vor allem in dem PSPG vor TIPS-Anlage bestanden. In der non-ACLF-Aszites-Gruppe lag der PSPG im Median bei 20 (Spannweite von 5 bis 35). Im Vergleich dazu lag dieser bei der ACLF-Aszites-Gruppe im Median bei 18,5 (Spannweite von 4 bis 35) und war damit signifikant niedriger ($p = 0,027$). Wie in den vorherigen Kohorten zeigte sich ein vergleichbarer PSPG nach TIPS ($p = 0,945$). Der Δ PSPG war knapp nicht signifikant ($p = 0,077$).

Die Mortalität war wie auch schon in den bisher verglichenen Kohorten bei den non-ACLF-Aszites-Patient*innen deutlich geringer ($p < 0,001$). In der ACLF-Aszites-Gruppe sind

innerhalb von 365 Tagen 66 % der Patient*innen verstorben ($n = 51$), während es in der non-ACLF-Aszites-Gruppe nur 18 % ($n = 42$) waren (s. Abb. 4).

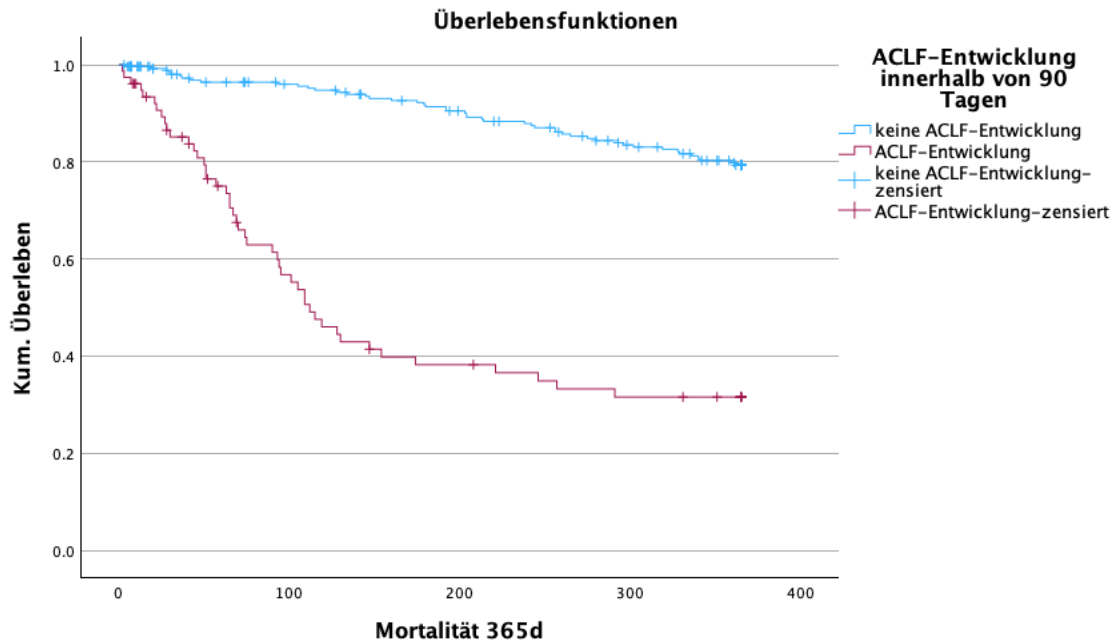


Abb. 4: Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Patient*innen mit der TIPS-Indikation Aszites und ohne ACLF zur Baseline mit Gegenüberstellung ACLF-Aszites-Gruppe ($n = 77$) vs. non-ACLF-Aszites-Gruppe ($n = 233$) innerhalb von 90 Tagen

Tab. 7: Patient*innen ohne ACLF und mit Aszites zur Baseline mit Gegenüberstellung von Patient*innen ohne ACLF- und Patient*innen mit ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen

Parameter zur Baseline	kein ACLF in 90 Tagen (n = 233)	ACLF in 90 Tagen (n = 77)	p-Wert
Allgemeine Daten			
Alter in Jahren	59 (22 - 81)	62 (39 - 85)	0,004
Geschlecht Männlich/weiblich	136 / 97 (58 / 42)	53 / 24 (69 / 31)	0,103
BMI	25 (16 - 38)	24 (15 - 52)	0,659
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	17 (2 - 102)	27 (6 - 154)	< 0,001
Ätiologie der Leberzirrhose Alkohol / viral / andere	180 / 15 / 38 (77 / 7 / 16)	53 / 6 / 18 (69 / 8 / 23)	0,316
TIPS-Indikation Aszites / ÖVB	233 / 0 (100 / 0)	77 / 0 (100 / 0)	
SBP in der Vorgeschichte Ja/nein	67 / 202 (29 / 72)	27 / 50 (35 / 65)	0,296
Aszites Nein, wenig / moderat / massiv	2 / 3 / 228 (1 / 1 / 98)	0 / 0 / 77 (0 / 0 / 100)	0,432
HE West-Haven-Klassifikation			
HE ja/nein	6 / 227 (3 / 97)	1 / 76 (1 / 99)	0,532
Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	5 / 1 / 0 / 0 (2 / 1 / 0 / 0)	1 / 0 / 0 / 0 (1 / 0 / 0 / 0)	0,758
Respiratorisches Versagen	0 (0)	0 (0)	
Kreislaufversagen	0 (0)	0 (0)	
Varizenstatus Keine Varizen / Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	52 / 89 / 74 / 18 / 0 (22 / 38 / 32 / 8 / 0)	14 / 33 / 26 / 4 / 0 (18 / 43 / 34 / 5 / 0)	0,711
Nierenfunktionseinschränkung Chronisches Nierenversagen HRS	87 (37) 20 (9) 75 (32)	49 (64) 14 (18) 42 (55)	< 0,001 0,019 < 0,001
Nierenersatztherapie	0 (0)	0 (0)	
Diabetes	72 (31)	28 (36)	0,374
Nikotinkonsumierende	139 (60)	43 (56)	0,556
Arterielle Hypertension	98 (42)	35 (45)	0,642
Antibiotikaprophylaxe nach SPB	41 (18)	17 (22)	0,355
SWE Milz	33,235 (0,97 – 131,5)	34,08 (2,13 - 204,9)	0,961
Milzgröße (in cm)	13,775 (7,2 - 22,5)	12,7 (7,6 - 20,5)	0,036
PSPG vor TIPS	20 (5 - 35)	18,5 (4 - 36)	0,027
PSPG nach TIPS	9 (1 - 22)	9 (2 - 24)	0,945
Δ PSPG	11 (1 - 25)	10 (0 - 23)	0,077

Parameter zur Baseline	kein ACLF in 90 Tagen (n = 233)	ACLF in 90 Tagen (n = 77)	p-Wert
Labordaten			
Natrium, mmol/L	137 (122 - 147)	134 (112 - 146)	0,002
Kreatinin, mg/dl	1,07 (0,24 - 3,02)	1,44 (0,66 - 1,96)	< 0,001
Bilirubin, mg/dl	1,22 (0,13 - 5,99)	1,39 (0,36 - 4,53)	0,043
Gamma-GT, U/L	133,5 (19 - 1789)	116 (18 - 758)	0,212
ALT, U/L	24 (8 - 322)	28 (10 - 490)	0,056
AST, U/L	43 (13 - 504)	46 (16 - 152)	0,667
Alkalische Phosphatase, U/L	119,5 (46 - 494)	130 (58 - 867)	0,695
CRP, mg/L	9,575 (0,44 - 88,6)	13,8 (0,81 - 98)	0,023
Gesamtprotein, g/L	62 (31,9 - 86)	61 (38,1 - 80)	0,092
Albumin, g/L	31 (17,4 - 38,4)	30 (21 - 43,9)	0,188
INR	1,2 (0,9 - 2,3)	1,2 (0,9 - 2,0)	0,097
Thrombozyten, x10 ⁶ /L	141 (29 - 697)	128 (27 - 430)	0,235
Leukozyten, G/L	6,39 (0,95 - 63,95)	6,62 (1,8 - 20,48)	0,630
Scores			
CTP-Score	8 (6 - 12)	9 (7 - 11)	0,067
CTP-Klasse A / B / C	1 / 208 / 24 (1 / 89 / 10)	0 / 64 / 13 (0 / 83 / 17)	0,004
MELD-Score	11 (6 - 23)	13 (7 - 23)	< 0,001
ACLF Grad 0 / 1 / 2 / 3	233 / 0 / 0 / 0 (100 / 0 / 0 / 0)	77 / 0 / 0 / 0 (100 / 0 / 0 / 0)	
CLIF-C-AD-Score	49 (27 - 76)	55 (36 - 78)	< 0,001
CLIF-C-OF-Score	6 (6 - 7)	6 (6 - 7)	0,287

3.4.2 Ermittlung von Prädiktoren mittels Cox-Regression

Anschließend wurde eine Cox-Regression durchgeführt, die für die TIPS-Indikation Aszites bei Patient*innen ohne ACLF zur Baseline unabhängige prädiktive Faktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines ACLF innerhalb von 90 Tagen und die Mortalität innerhalb von 365 Tagen nach TIPS-Anlage aufzeigt.

3.4.2.1 ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen

In der univariaten Analyse konnten ein höheres Alter ($p = 0,006$; HR 1,033; KI 1,009 - 1,058) sowie eine längere Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes zum Indexzeitpunkt ($p < 0,001$; HR 1,020, KI 1,012 - 1,028) als negative Prädiktoren identifiziert werden (s. Tabelle 8). Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich kein Einfluss. Eine

bestehende Nierenfunktionseinschränkung ($p = 0,001$; HR 2,578; KI 1,620 - 4,103) zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage war ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung von ACLF. Unter den Laborwerten sind insbesondere die Parameter Natrium ($p < 0,001$; HR 0,930; KI 0,894 - 0,968) und Kreatinin ($p < 0,001$; HR 3,897; KI 2,463 - 6,165) mit dem Auftreten von ACLF innerhalb von 90 Tagen assoziiert (s. Tabelle 8). Sowohl der MELD- als auch der CLIF-C-AD-Score erreichten hoch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) und gingen mit einer schlechteren Prognose einher (HR > 1).

Höhere Δ PSPG-Werte waren mit einem geringeren Risiko für den betrachteten Endpunkt ACLF nach 90 Tagen verbunden ($p = 0,04$; HR 0,946; KI 0,897 - 0,997).

In der multivariaten Analyse konnten unter anderem eine Nierenfunktionseinschränkung ($p < 0,001$; HR 3,143; KI 1,940 - 5,093), Natriumwerte ($p < 0,001$; HR 0,932; KI 0,896 - 0,969) und das Alter ($p = 0,003$, HR 1,041; KI 1,014 - 1,068) als beste prädiktive Marker identifiziert werden (s. Tabelle 8).

3.4.2.2 Mortalität

Als Prädiktoren für die Mortalität innerhalb von 365 Tagen für diese Kohorte konnten auch das Alter ($p < 0,001$; HR 1,056; KI 1,032 - 1,080) sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei TIPS-Anlage ($p = 0,005$; HR 1,014; KI 1,004 - 1,023) als negative Prädiktoren identifiziert werden (s. Tabelle 9). Im Gegensatz zur ACLF-Entwicklung zeigte sich bei der Geschlechterverteilung, dass Frauen ein um 38,9 % geringeres Risiko für die Entwicklung eines ACLF in dieser Kohorte haben ($p = 0,029$; HR 0,611; KI 0,391 - 0,955). Weitere Prädiktoren waren die Laborparameter Natrium ($p < 0,001$) und Kreatinin ($p = 0,007$) sowie die Leberfunktionsscores MELD ($p = 0,002$) und CLIF-C-AD ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse erwiesen sich ebenso wie bei der ACLF-Entwicklung die Nierenfunktionseinschränkung ($p = 0,014$; HR 1,706; KI 1,116 - 2,606), die Natriumwerte ($p = 0,004$; HR 0,945; KI 0,909 - 0,982) und das Alter ($p < 0,001$, HR 1,061; KI 1,035 - 1,087) als beste prädiktive Marker (s. Tabelle 9).

Tab. 8: Cox-Regression; Prädiktoren für ACLF innerhalb von 90 Tagen nach TIPS-Anlage

Parameter	Univariate Regression			Multivariate Regression		
	p	HR	95% KI	p	HR	95% KI
ACLF / kein ACLF nach 90 Tagen						
Alter	0,006	1,033	1,009-1,058	0,003	1,041	1,014-1,068
Geschlecht (Mann/Frau)	0,226	0,743	0,459-1,204	-	-	-
Gesamtdauer des Aufenthaltes	< 0,001	1,020	1,012-1,028			
SBP in der Vorgeschichte	0,230	1,331	0,833-2,125			
Aszites (wenig, moderat, massiv)	0,273	2,861	0,032-2,367			
HE ja/nein	0,328	0,387	0,054-2,785			
Nierenfunktionseinschränkung	< 0,001	2,578	1,620-4,103	< 0,001	3,143	1,940-5,093
Chronische Niereninsuffizienz	0,024	1,926	1,079-3,438			
HRS bei Baseline	< 0,001	2,108	1,345-3,302			
PSPG vor TIPS	0,072	0,958	0,914-1,004			
PSPG nach TIPS	0,944	0,998	0,943-1,056			
Δ PSPG	0,040	0,946	0,897-0,997	0,033	0,945	0,896-0,996
Natrium, mmol/L	< 0,001	0,930	0,894-0,968	< 0,001	0,932	0,896-0,969
Kreatinin, mg/dl	< 0,001	3,897	2,463-6,165			
Gesamtbilirubin, mg/dl	0,117	1,172	0,961-1,429			
ALT, U/L	0,010	1,006	1,001-1,010			
AST, U/L	0,696	0,999	0,994-1,004			
CRP, mg/L	0,043	1,012	1,000-1,024	-	-	-
Albumin, g/L	0,361	0,981	0,940-1,023			
CTP-Score	0,067	1,193	0,987-1,442	0,024	1,268	1,031-1,559
MELD-Score	< 0,001	1,145	1,085-1,208			
CLIF-C-AD-Score	< 0,001	1,077	1,048-1,108			
CLIF-C-OF-Score	0,310	0,375	0,052-2,969			

Fettgedruckt: Signifikante p-Werte in uni- oder multivariable Cox-Regression. - In multivariabler Cox-Regression berechnet, jedoch nicht signifikant. HR: Hazard Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für HR

Tab. 9: COX-Regression; Prädiktoren Mortalität innerhalb von 365 Tagen nach TIPS-Anlage

Parameter	Univariate Regression			Multivariate Regression		
	p	HR	95% KI	p	HR	95% KI
ACLF / kein ACLF nach 90 Tagen						
Alter	< 0,001	1,056	1,032-1,080	< 0,001	1,061	1,035-1,087
Geschlecht (Mann/Frau)	0,029	0,611	0,391-0,955	0,029	0,602	0,381-0,950
Gesamtdauer des Aufenthaltes	0,005	1,014	1,004-1,023			
SBP in der Vorgeschichte	0,687	1,094	0,706-1,695			
Aszites (wenig, moderat, massiv)	0,6	0,787	0,322-1,924			
HE ja/nein	0,7	1,253	0,397-3,960			
Nierenfunktionseinschränkung	0,043	1,518	1,013-2,276	0,014	1,706	1,116-2,606
Chronische Niereninsuffizienz	0,092	1,657	0,921-2,980			
HRS bei Baseline	0,115	1,390	0,923-2,093			
PSPG vor TIPS	0,243	0,975	0,935-1,017			
PSPG nach TIPS	0,929	0,998	0,949-1,049			
Δ PSPG	0,241	0,972	0,928-1,019	-	-	-
Natrium, mmol/L	< 0,001	0,936	0,902-0,971	0,004	0,945	0,909-0,982
Kreatinin, mg/dl	0,007	1,920	1,200-3,072			
Gesamtbilirubin, mg/dl	0,082	1,183	0,978-1,431			
ALT, U/L	0,068	1,005	1,000-1,010			
AST, U/L	0,504	1,001	0,998-1,005			
CRP, mg/L	0,184	1,008	0,996-1,020			
Albumin, g/L	0,637	0,991	0,954-1,029			
CTP-Score	0,318	1,096	0,916-1,311	-	-	-
MELD-Score	0,002	1,084	1,029-1,142			
CLIF-C-AD-Score	< 0,001	1,071	1,043-1,100			
CLIF-C-OF-Score	0,406	1,525	0,560-4,153			
Fettgedruckt: Signifikante p-Werte in uni- oder multivariable Cox-Regression. - In multivariable Cox-Regression berechnet, jedoch nicht signifikant. HR: Hazard Ratio; 95% KI: 95% Konfidenzintervall für HR						

3.5 Entwicklung eines de-novo ACLF bei Patient*innen mit ACLF zur Baseline

3.5.1 Deskriptive Statistik

Im nächsten Schritt wurden die Patient*innen mit ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage detaillierter betrachtet. Von diesen 109 Patient*innen verbesserte sich der ACLF-Grad nach 90 Tagen bei 64 Patient*innen. Diese wird im Folgenden als „Resolution-Gruppe“ zusammengefasst. Bei 45 Patient*innen kam es nicht zur Verbesserung oder gar zur

Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Diese Gruppe wird im Folgenden als „non-Resolution-Gruppe“ betitelt.

Beim Vergleich der Resolution- mit der non-Resolution-Gruppe (s. Tabelle 10) fiel auf, dass die non-Resolution-Gruppe mit im Median 63 Jahren (Spannweite von 37 bis 84 Jahren) signifikant älter war als die Resolution-Gruppe mit 60 Jahren (Spannweite von 29 bis 84 Jahren) ($p = 0,043$).

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach TIPS-Anlage bis zur Entlassung betrug im Median in der Resolution-Gruppe 19 Tage (Spannweite von 7 bis 90 Tagen) und in der non-Resolution-Gruppe 25 Tage (Spannweite von 1 bis 99 Tagen). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,214$), jedoch endete in der non-Resolution-Gruppe in 60 % der Fälle ($n = 27$) die Aufenthaltsdauer mit dem Tod, während in der Resolution-Gruppe kein Todesfall während der Aufenthaltsdauer verzeichnet wurde.

Die Prävalenz an Patient*innen mit der TIPS-Indikation Aszites und ÖVB war in beiden Gruppen ähnlich verteilt ($p = 0,741$).

Auch in dieser Subgruppe spielte die Nierenfunktion eine entscheidende Rolle (s. Tabelle 10). In der non-Resolution-Gruppe hatten signifikant mehr Patient*innen eine Nierenfunktionseinschränkung ($p = 0,02$). Während das Kreatinin bei der non-Resolution-Gruppe bei 2,8 mg/dl im Median lag (Spannweite von 0,62 mg/dl bis 7,87 mg/dl), war es bei der Resolution-Gruppe signifikant niedriger mit 2,19 mg/dl (Spannweite von 0,53 mg/dl bis 7,25 mg/dl) ($p < 0,001$). Zudem war der Anteil an Patient*innen, die eine renale Ersatztherapie bekommen haben, in der non-Resolution-Gruppe mit 20 % höher ($n = 9$) als in der Resolution-Gruppe mit 2 % ($n = 1$) ($p = 0,001$).

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Organversagen wird die Relevanz der Nierenfunktion erneut deutlich. Zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage war ein Nierenversagen (definiert nach den ACLF-Kriterien der EASL, s. Kapitel 1.4.3) bei 67 % der Patient*innen der Resolution-Gruppe ($n = 43$) zu verzeichnen. Dies stand im Gegensatz zu einem signifikant höheren Anteil, nämlich 87 % ($n = 39$), in der non-Resolution-Gruppe ($p = 0,02$). Ein Versagen der Atemwege, des Kreislaufs, der Hirnfunktion, der Leber und der

Gerinnung trat in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (s. Tabelle 10). Auch die ACLF-Grade zum Indexzeitpunkt waren ähnlich verteilt ($p = 0,792$).

Desweiteren war das CRP in der non-Resolution-Gruppe mit 26,25 mg/L im Median (Spannweite von 0,9 mg/L bis 202,96 mg/L) höher als das in der Resolution-Gruppe mit 14,25 mg/L (Spannweite von 1,5 mg/L bis 186,86 mg/L) ($p = 0,048$).

Hinsichtlich der Leberfunktions- und Prognosescores zeigten sich erneut signifikante Unterschiede im MELD-Score und CLIF-C-AD-Score. Bei der Resolution-Gruppe lag der MELD-Score im Median bei 18 Punkten (Spannweite von 7 bis 27 Punkten) und der CLIF-C-AD-Score bei 56 Punkten (Spannweite von 28 bis 72 Punkten). Bei der non-Resolution-Gruppe hingegen waren sowohl der MELD-Score mit 22 Punkten (Spannweite von 14 bis 33 Punkten) ($p < 0,001$) als auch der CLIF-C-AD-Score mit 63 Punkten (Spannweite von 39 bis 82 Punkten) ($p < 0,001$) deutlich höher (s. Tabelle 10).

3.5.2 De-novo ACLF-Entwicklung

Die Entwicklung der de-novo ACLF-Grade der ACLF-Gruppe ($n = 109$) wurde über Zeiträume von 7, 30 und 90 Tagen hinweg beobachtet (s. Tabelle 11).

Innerhalb der ersten sieben Tage nach TIPS-Anlage kam es bei knapp der Hälfte aller Patient*innen mit ACLF (48 %) zur Resolution des ACLF. 52 % der ACLF-Patient*innen ($n = 57$) wiesen weiterhin ein ACLF auf. Bei differenzierter Betrachtung der ACLF-Grade zeigte sich in 27 % der Fälle ($n = 30$) ein de-novo ACLF Grad 1 oder 2, in 25 % der Fälle ($n = 27$) ein de-novo ACLF Grad 3.

Innerhalb von 90 Tagen entwickelten 20 % ($n = 22$) der ACLF-Gruppe ein de-novo ACLF-Grad 1 oder 2 (s. Tabelle 11). In 32 % der Fälle ($n = 35$) wurde ein de-novo ACLF Grad 3 festgestellt. Alle Patient*innen mit einem de-novo ACLF Grad 3 verstarben in Folge ihres ACLF innerhalb von 90 Tagen. 77 % aller Todesfälle traten schon während des Baseline-Krankenhausaufenthaltes auf.

Zur besseren klinischen Einordnung wurde die Entwicklung der ACLF-Grade in den jeweiligen Zeiträumen in die drei Gruppen Resolution, Verschlechterung und Tod zusammengefasst und in Tabelle 12 aufgeführt.

In der ACLF-Gruppe ($n = 109$) wiesen 70 % der Patient*innen ($n = 76$) einen ACLF

Grad 1 und 30 % der Patient*innen ($n = 33$) einen Grad 3 auf. Die Häufigkeit einer Resolution der ACLF-Grade war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,792$). Von den Patient*innen mit ACLF Grad 1 kam es in 58 % der Fälle ($n = 44$) nach 90 Tagen zur Resolution, in der Gruppe mit ACLF Grad 3 ($n = 33$) erreichten 61 % der Patient*innen ($n = 20$) nach 90 Tagen eine Resolution. Insgesamt kam es bei 59 % Patient*innen ($n = 64$) mit ACLF zur TIPS-Anlage zu einer Resolution innerhalb von 90 Tagen („Resolution-Gruppe“).

In die „non-Resolution-Gruppe“ wurden Patient*innen mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands bis hin zum Versterben eingeschlossen. Bei Betrachtung dieser Gruppe wird deutlich, dass sich der Zustand der Patient*innen insbesondere in den ersten sieben Tagen nach TIPS-Anlage verschlechterte (siehe Tabelle 12).

Von den Patient*innen mit ACLF Grad 1 zur TIPS-Anlage ($n = 76$) kam es bei 25 % ($n = 27$) nach sieben Tagen zur non-Resolution. Nach 90 Tagen waren es insgesamt 29 % ($n = 32$).

Unter den Patient*innen mit ACLF Grad 3 zur Baseline ($n = 33$) kam es in 39 % der Fälle ($n = 13$) innerhalb von sieben Tagen zur non-Resolution, die Anzahl stieg jedoch bis 90 Tage nach TIPS-Anlage nicht weiter an.

3.5.3 Mortalität

Bezüglich der Mortalität hatte die Resolution-Gruppe, wie erwartet, ein erheblich längeres Überleben als die non-Resolution-Gruppe ($p < 0,001$). In der Resolution-Gruppe lag die 1-Jahres-Mortalität bei 20 % ($n = 13$), während sie in der non-Resolution-Gruppe bei 98 % ($n = 44$) lag. In 99 % der Fälle ($n = 43$) war der Tod ACLF-assoziiert (siehe Tabelle 11). Die Gesamtmortalität aller Patient*innen mit ACLF zur Baseline ($n = 109$) betrug 52 % ($n = 57$).

In der non-Resolution-Gruppe waren von den Patient*innen mit ACLF Grad 1 ($n = 32$) 94 % ($n = 31$) nach 90 Tagen verstorben. Nur einer dieser Patient*innen verstarb innerhalb von sieben Tagen.

Von den 13 Patient*innen mit ACLF Grad 3 verstarben bereits 46 % ($n = 6$) in den ersten sieben Tagen nach TIPS-Anlage, 100 % der Patient*innen ($n = 13$) waren nach 90 Tagen verstorben (s. Tabelle 12).

Die Patient*innen mit ACLF Grad 3 verstarben also deutlich früher als die Patient*innen mit ACLF Grad 1.

Eine Kaplan-Meier-Graphik zur Abbildung der Mortalität der Patient*innen mit Gegenüberstellung der beiden Gruppen Resolution und non-Resolution ist in Abbildung 5 dargestellt.

Zur weiteren Analyse wurden die Gruppen Resolution und non-Resolution zusätzlich nach den TIPS-Indikationen Aszites ($n = 65$) und ÖVB ($n = 44$) stratifiziert (s. Abbildung 6).

Bei beiden Indikationsgruppen war das kumulative Überleben in der non-Resolution-Gruppe deutlich geringer und die Patient*innen waren früher verstorben ($p < 0,001$).

Auffällig war jedoch die bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patient*innen mit ÖVB in der Resolution-Gruppe im Gegensatz zu der Indikation Aszites. Der Log-Rank-Test zeigte eine signifikant höhere Mortalität bei Patient*innen mit Aszites im Gegensatz zu Patient*innen mit ÖVB ($p = 0,026$). In der non-Resolution-Gruppe hingegen war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,294$).

Tab. 10: Patient*innen mit ACLF zur Baseline und Gegenüberstellung der Patient*innen mit und ohne Resolution innerhalb von 90 Tagen

Parameter zur Baseline	Alle (n = 109)	Non-Resolution in 90 Tagen (n = 45)	Resolution in 90 Tagen (n = 64)	p-Wert
Allgemeine Daten				
Alter in Jahren	60 (29 - 84)	63 (37 - 84)	60 (29 - 84)	0,043
Geschlecht Männlich/weiblich	76 / 33 (70 / 30)	29 / 16 (64 / 36)	47 / 17 (73 / 27)	0,314
BMI	26 (14 - 38)	26,5 (14 - 38)	25 (15 - 36)	0,174
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	21 (1 - 99)	25 (1 - 99)	19 (7 - 90)	0,214
Ätiologie der Leberzirrhose Alkohol / viral / andere	82 / 9 / 18 (75 / 8 / 17)	32 / 2 / 11 (71 / 5 / 24)	50 / 7 / 7 (78 / 11 / 11)	0,109
TIPS-Indikation Aszites / GI-Blutung	65 / 44 (60 / 40)	26 / 19 (58 / 42)	39 / 25 (61 / 39)	0,741
SBP in der Vorgeschichte Ja/nein	30 / 79 (28 / 72)	13 / 32 (29 / 71)	17 / 47 (27 / 73)	0,789
Aszites Nein, wenig / moderat / massiv	9 / 8 / 92 (18 / 5 / 77)	2 / 3 / 40 (4 / 7 / 89)	7 / 5 / 52 (11 / 8 / 81)	0,454
HE West-Haven-Klassifikation				
HE ja/nein	4 / 105 (4 / 96)	4 / 41 (9 / 91)	0 / 64 (0 / 100)	
Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	1 / 2 / 1 / 0 (1 / 2 / 1 / 0)	1 / 2 / 1 / 0 (2 / 5 / 2 / 0)	0 / 0 / 0 / 0 (0 / 0 / 0 / 0)	0,116
Respiratorisches Versagen	29 (27)	11 (24)	18 (28)	0,669
Kreislaufversagen	29 (27)	12 (27)	17 (27)	0,990
Varizenstatus Keine Varizen / Grad 1 / Grad 2 / Grad 3 / Grad 4	20 / 32 / 33 / 21 / 3 (18 / 30 / 30 / 19 / 3)	6 / 13 / 16 / 9 / 1 (13 / 29 / 36 / 20 / 2)	14 / 19 / 17 / 12 / 2 (18 / 30 / 30 / 19 / 3)	0,761
Nierenfunktionseinschränkung Chronisches Nierenversagen HRS	88 (81) 34 (31) 76 (70)	41 (91) 16 (36) 35 (78)	47 (73) 18 (28) 41 (64)	0,02 0,41 0,125
Nierenersatztherapie	10 (9)	9 (20)	1 (2)	0,001
Diabetes	36 (33)	16 (36)	20 (31)	0,638
Nikotinkonsumierende	51 (47)	19 (42)	32 (50)	0,423
Arterielle Hypertension	47 (43)	20 (44)	27 (42)	0,815
Antibiotikaphylaxe nach SPB	22 (21)	5 (12)	17 (27)	0,078
SWE Milz	34,47 (0,77 - 204,9)	35,37 (10,63 - 77,13)	13,05 (0,77 - 109)	0,604
Milzgröße (in cm)	13,6 (7,2 - 22,9)	10,6 (10,0 - 20,6)	13,3 (9,1 - 19)	0,596
PSPG vor TIPS	19 (9 - 33)	20 (11 - 33)	18 (9 - 32)	0,099
PSPG nach TIPS	9 (2 - 20)	9 (2 - 19)	9 (3 - 20)	0,574
Δ PSPG	10 (1 - 22)	10 (4 - 22)	9 (1 - 18)	0,049

Parameter zur Baseline	Alle (n = 109)	Non-Resolution in 90 Tagen (n = 45)	Resolution in 90 Tagen (n = 64)	p-Wert
Labordaten				
Natrium, mmol/L	137 (119 - 158)	138 (119 - 158)	137 (120 - 152)	0,919
Kreatinin, mg/dl	2,31 (0,53 - 7,87)	2,8 (0,62 - 7,87)	2,185 (0,53 - 7,25)	< 0,001
Bilirubin, mg/dl	1,62 (0,20 - 13,74)	1,84 (0,4 - 13,74)	1,445 (0,2 - 6,26)	0,219
Gamma-GT, U/L	113 (11 - 1151)	115 (16 - 1151)	107,5 (11 - 597)	0,647
ALT, U/L	25 (8 - 1967)	27 (8 - 1967)	25 (10 - 989)	0,673
AST, U/L	44 (11 - 6707)	46 (17 - 6707)	42,5 (11 - 1747)	0,105
Alkalische Phosphatase, U/L	100 (30 - 608)	109 (42 - 608)	96,5 (30 - 270)	0,182
CRP, mg/L	19,08 (0,9 - 202,96)	26,25 (0,9 - 202,96)	14,25 (1,5 - 186,86)	0,048
Gesamtprotein, g/L	54 (25,6 - 76)	50,5 (25,6 - 75)	55,05 (29,5 - 76)	0,154
Albumin, g/L	28,1 (15,2 - 45,2)	28 (15,2 - 42,5)	28,15 (15,5 - 45,2)	0,787
INR	1,3 (0,9 - 2,9)	1,3 (0,9 - 2,9)	1,3 (1,0 - 2,5)	0,05
Thrombozyten, x10 ⁶ /L	103,5 (21 - 382)	90,5 (40 - 348)	119,5 (21 - 382)	0,395
Leukozyten, G/L	9,06 (2,16 - 35,97)	9,4 (2,58 - 35,97)	8,95 (2,16 - 26,85)	0,328
Scores				
CTP-Score	9 (5 - 14)	9 (5 - 14)	8,5 (6 - 12)	0,067
CTP-Klasse A / B / C	2 / 76 / 31 (2 / 70 / 28)	1 / 27 / 17 (2 / 60 / 38)	1 / 49 / 14 (2 / 76 / 22)	0,178
MELD-Score	19 (7 - 33)	22 (14 - 33)	18 (7 - 27)	< 0,001
ACLF Grad 0 / 1 / 2 / 3	0 / 76 / 0 / 33 (0 / 70 / 0 / 30)	0 / 32 / 0 / 13 (0 / 71 / 0 / 29)	0 / 44 / 0 / 20 (0 / 69 / 0 / 31)	0,792
CLIF-C-AD-Score	58 (28 - 82)	63 (39 - 82)	56 (28 - 72)	< 0,001
CLIF-C-OF-Score	7 (7 - 14)	8 (7 - 14)	7 (7 - 10)	0,092
Organversagen zur Baseline				
Atemversagen	29 (27)	11 (24)	18 (28)	0,669
Kreislaufversagen	29 (27)	12 (27)	17 (27)	0,990
Nierenversagen	82 (75)	39 (87)	43 (67)	0,02
Leberversagen	2 (2)	2 (4)	0 (0)	0,089
Hirnversagen	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,231
Gerinnungsversagen	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0,801

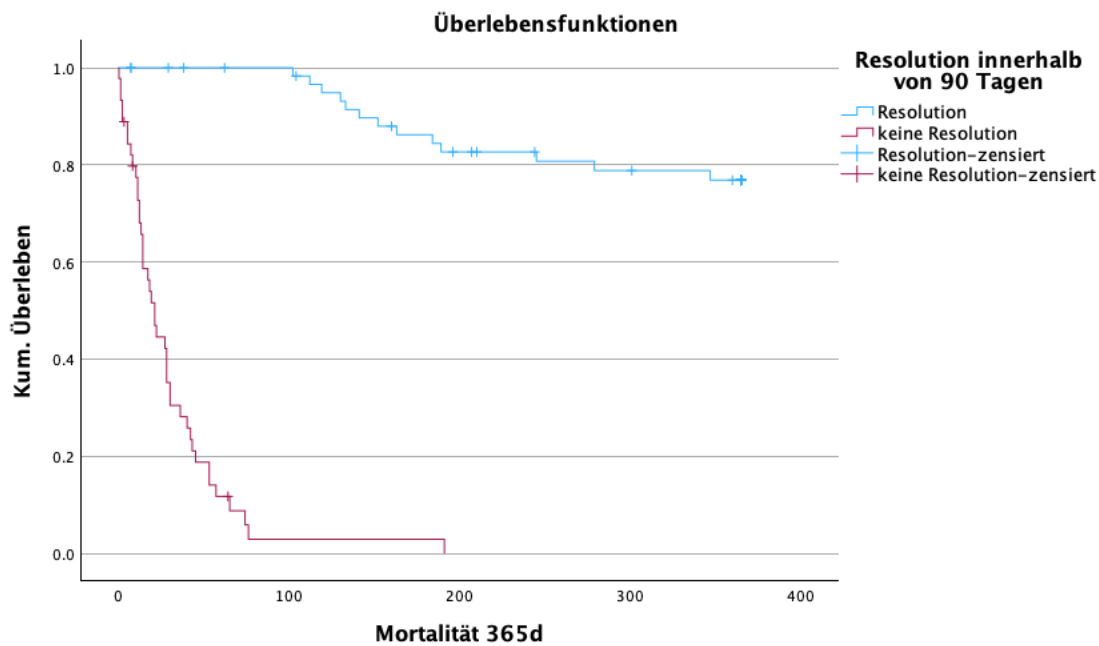


Abb. 5: Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Patient*innen mit ACLF zur Baseline (n = 109) mit Gegenüberstellung Resolution-Gruppe (n = 64) vs. non-Resolution-Gruppe (n = 45) innerhalb von 90 Tagen

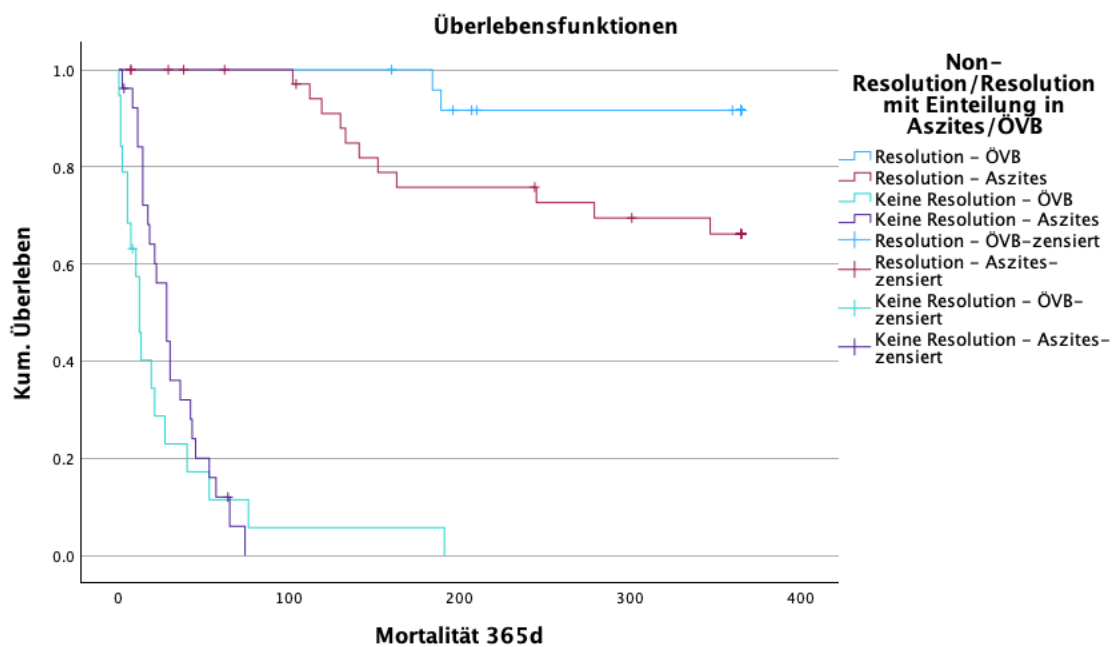


Abb. 6: Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Resolution-Gruppe (n = 64) vs. non-Resolution-Gruppe (n = 45), eingeteilt in die Indikationen Aszites und Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) zur Baseline

Tab. 11: Verlauf der ACLF-Grade bei Patient*innen mit ACLF zur Baseline innerhalb von 7, 30 und 90 Tagen

	zur Baseline	Innerhalb des Baseline-Aufenthaltes	ACLF-Status		
			innerhalb von 7 Tagen	innerhalb von 30 Tagen	innerhalb von 90 Tagen
Alle	n = 109	n = 109 (100)	n = 109 (100)	n = 109 (100)	n = 109 (100)
ACLF Grad 0	n = 0	n = 46 (42)	n = 52 (48)	n = 64 (59)	n = 52 (48)
ACLF Grad 1	n = 76	n = 23 (21)	n = 23 (21)	n = 12 (11)	n = 17 (16)
ACLF Grad 2	n = 0	n = 7 (6)	n = 7 (6)	n = 3 (2)	n = 5 (4)
ACLF Grad 3	n = 33	n = 33 (30)	n = 27 (25)	n = 30 (28)	n = 35 (32)
alle ACLF	n = 109	n = 63 (57)	n = 57 (52)	n = 45 (41)	n = 57 (52)
ACLF-assoziierter Tod		n = 27 (25)	n = 7 (6)	n = 31 (28)	n = 43 (39)
TX		n = 0	n = 0	n = 1 (1)	n = 2 (2)

Abkürzungen: TX = Transplantation, ACLF = akut-auf-chronisches Leberversagen

Tab. 12: Resolution, Verschlechterung und Todesfälle nach 7, 30 und 90 Tagen bei Patient*innen mit ACLF zur Baseline

		Resolution		
		nach 7 d	nach 30 d	nach 90 d
ACLF	n = 109			
1	n = 76	n = 36 (47)	n = 45 (59)	n = 44 (58)
2	n = 0	-	-	-
3	n = 33	n = 15 (45)	n = 16 (48)	n = 20 (61)
	All	n = 51 (47)	n = 61 (56)	n = 64 (59)
		Non-Resolution		
		nach 7 d	nach 30 d	nach 90 d
	n = 109			
1	n = 76	n = 27 (25)	n = 27 (25)	n = 32 (29)
2	n = 0	-	-	-
3	n = 33	n = 13 (39)	n = 13 (39)	n = 13 (39)
	All	n = 40 (37)	n = 40 (37)	n = 45 (41)
		Tod		
		nach 7 d	nach 30 d	nach 90 d
	n = 109			
1	n = 76	n = 1 (1)	n = 19 (25)	n = 31 (41)
2	n = 0	-	-	-
3	n = 33	n = 6 (18)	n = 12 (36)	n = 13 (39)
	All	n = 7 (6)	n = 31 (28)	n = 44 (39)

4. Diskussion

4.1 Überblick

Das ACLF ist eine schwere Komplikation, deren Inzidenz und Entwicklung nach TIPS-Anlage bei Patient*innen mit Aszites ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage noch nicht untersucht wurde. Der TIPS ist eine Therapie der portalen Hypertension. Erste Daten zeigen, dass die TIPS-Anlage im Rahmen von ACLF und Blutung - auch bei klinisch häufig schwer kranken Patient*innen - einen Überlebensvorteil hat. Für Patient*innen ist ACLF im Kontext der TIPS-Anlage noch nicht in größeren Studien untersucht worden. Insofern soll diese Studie einen relevanten Beitrag zur Charakterisierung der Patient*innen liefern, die nach einer TIPS-Anlage in der Indikation Aszites ein ACLF entwickeln oder nicht entwickeln. Damit soll evaluiert werden können, welche Patient*innen mit oder ohne ACLF sich gut für eine TIPS-Anlage eignen und bei welchen ein palliatives Konzept zu bevorzugen wäre.

Zusammengefasst konnte in dieser Studie in einer großen, monozentrischen Kohorte gezeigt werden, dass das Alter und die Nierenfunktion wichtige Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage innerhalb von 90 Tagen in der Indikation Aszites sind. Sie sind nicht nur mit der Entwicklung von ACLF, sondern auch signifikant mit der Mortalität assoziiert.

Kreatinin als zentraler Marker für die Nierenfunktion sowie die daraus abgeleiteten Scores - der MELD-Score und der CLIF-C-AD-Score, letzterer unter zusätzlichem Einbezug des Alters - lieferten für die genannten Endpunkte signifikante Ergebnisse bezüglich ihrer Eignung als Prädiktoren für die Patient*innen ohne ACLF zur Baseline und mit Aszites zur TIPS-Indikation.

Interessanterweise sind die genannten Parameter nicht nur für die Entstehung eines ACLF im Verlauf nach TIPS-Anlage relevant, sondern sind auch Prädiktoren für die Nicht-Verbesserung oder gar Verschlechterung eines bereits bestehenden ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage.

4.2 Gesamtkohorte

4.2.1 Allgemeine Charakteristika

Die Gesamtkohorte unserer Studie, die zwischen den Jahren 2012 bis 2022 eine TIPS-Anlage bei bestehender Leberzirrhose erhalten hatten, umfasste 608 Patient*innen, was eine relativ große Kohorte im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien in Deutschland darstellt. Die allgemeinen Charakteristika zum Indexzeitpunkt wie Alter, Geschlechterverteilung und Ätiologie waren kongruent zu den in der Literatur bekannten Daten. Der Altersmedian lag bei 60 Jahren und 64 % der Gesamtkohorte waren männlich. Die Daten der ACLF-Gruppe und in der non-ACLF-Gruppe wichen dabei nicht signifikant voneinander ab. Unsere Daten entsprechen damit denen einer kürzlichen populationsbasierten Studie in Deutschland, in der 64,8 % der Patient*innen mit Leberzirrhose männlich waren und das mediane Alter bei 63 bis 65 lag (Gu et al., 2022). Der höhere Anteil der männlichen Patienten hängt möglicherweise mit der erhöhten Prävalenz von HBV und HCV sowie dem höheren Alkoholkonsum bei Männern zusammen (Lan et al., 2023).

In Europa stellt Alkohol die Hauptursache für Leberzirrhose dar (Lan et al., 2023). Dies wurde in unserer Studie mit einem Anteil von 68 % bestätigt. Eher unterrepräsentiert in unserer Studie mit 10 % sind virale Hepatitiden. Andere Studien geben weltweit weitaus höhere Prävalenzen an, was aber besonders auf regionale Differenzen und auf die höheren Zahlen in Südostasien und Afrika zurückzuführen ist (Devarbhavi et al., 2023). Gründe für die deutlich niedrigere Prävalenz von Hepatitis C und Hepatitis B in Deutschland sind vorrangig Präventionsmaßnahmen, bessere medikamentöse Behandlungen und die allgemein eingeführte Impfung gegen Hepatitis B im Säuglingsalter (Poethko-Müller et al., 2013).

4.2.2 Aszites als Hauptindikation zur TIPS-Anlage

In dem behandelten Patient*innenkollektiv war der häufigste Grund zur TIPS-Indikation mit 68 % der therapierefraktäre oder rezidivierende Aszites. Die andere Indikationsgruppe für die Indikation Varizenblutung machte 32 % aus.

In der Literatur finden sich Arbeiten mit unterschiedlichen Verteilungen, wobei teilweise Blutungsgeschehen als Hauptindikation angegeben werden (Bettinger et al., 2022). In anderen Studien wiederum wird Aszites als Hauptindikator angegeben (Carroll & Boike, 2023). Wiederum weitere Studien beschäftigen sich nur mit einem einseitigen Kollektiv mit nur einer Indikation (García-Pagán et al., 2010). Dies begründet die große Spannweite der verschiedenen Angaben. In unserer initialen Gesamtauswertung legten wir keinen besonderen Fokus auf eine der beiden Indikationen. Es wurden konsekutiv alle Patient*innen eingeschlossen. Dadurch spiegelt die Verteilung der TIPS-Indikationen eine real-life Situation in unserem klinischen Alltag als high-volume TIPS-Zentrum wider. Die Datenlage zu vergleichbaren Studien dazu ist bislang sehr limitiert.

Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied in den Indikationen zwischen der ACLF- und non-ACLF-Gruppe zur Baseline festgestellt werden. In der ACLF-Gruppe wurde mit 40 % signifikant häufiger ein TIPS aufgrund der Indikation Varizenblutung gelegt als in der non-ACLF-Gruppe mit 31 % ($p = 0,05$). Die Verteilung der Varizengrade stellte dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen dar, insbesondere Varizen ersten und zweiten Grades lagen am häufigsten vor.

Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten einer ÖVB in der ACLF-Gruppe ist, dass Patient*innen mit Varizenblutung nach dem Versagen einer initialen endoskopischen und medikamentösen Behandlung häufig eine Dekompensation erleiden, die sich zu einem ACLF entwickeln oder sogar zum Versterben führen kann. Dabei kommt es im Rahmen der Varizenblutung zur Aspiration, zum hämorrhagischen Schock und/oder zur erneuten Blutung. Dies geht konsekutiv mit einem höheren ACLF-Grad einher. Je höher der ACLF-Grad, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung. Dennoch kann ein pTIPS potenziell die Mortalitätsrate von Patient*innen mit gastrointestinaler Blutung und ACLF um 75% senken, weswegen insgesamt die Mortalitätsverbesserung durch die TIPS-Anlage bei ACLF überwiegt (Trebicka et al., 2020), was somit in unserer Kohorte bestätigt wird.

4.2.3 Nierenfunktionseinschränkung

Aus der Literatur geht hervor, dass zwischen 27 % und 53 % der hospitalisierten Patient*innen mit Leberzirrhose eine AKI entwickeln. Bei etwa einem Viertel dieser Patient*innen mit AKI handelt es sich um ein HRS (Pose et al., 2024). In unserer Gesamtkohorte (n = 608) waren 37 % der Patient*innen (n = 225) mit einem HRS vorstellig, was im Vergleich zur genannten Publikation einen eher höheren Wert darstellt. Dies könnte auf die bei uns häufiger auftretenden TIPS-Indikation mit Aszites zurückzuführen sein, da eine HRS-Entwicklung vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Leberzirrhose und Aszites auftritt (Simonetto et al., 2020).

Desweiteren hatten in unserer Kohorte insgesamt 14 % eine chronische Niereninsuffizienz. Betrachtet man die literarischen Angaben, so liegt die Fallzahl an Patient*innen mit Leberzirrhose und chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) bei 3,4 % bis 13 % (Wong et al., 2019). In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass bei Patient*innen mit Leberzirrhose die Differenzierung zwischen chronischer Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen (siehe auch Einleitung Abschnitt 1.3.3) herausfordernd ist. Einerseits wird die Nierenfunktion bei Leberzirrhose häufig überschätzt, andererseits können auch akut-auf-chronische Nierenversagen eine Rolle spielen. Dies hat 2015 zur Aktualisierung der Diagnosekriterien für ein HRS und der Definition des sogenannten HRS-NAKI geführt (Angeli et al., 2015). Aufgrund der schnellen Entwicklungen in diesem Bereich und unserer Entnahme der Daten aus bestehenden Angaben aus den Arztbriefen entschieden wir uns, alle betroffenen Patient*innen unter dem Sammelbegriff HRS ohne weitere Klassifikation zu betrachten. Bei einem kleinen Teil unserer Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz könnte also durchaus auch nur ein HRS vorliegen.

In zukünftigen Studien wäre deswegen eine genauere Differenzierung wertvoll.

Über die letzten Jahre ist eine Zunahme der CKD zu beobachten, während die genaue Inzidenz der betroffenen Patient*innen insbesondere bei der Leberzirrhose nicht abschließend geklärt ist. Dies ist unter anderem auf die steigende Prävalenz von MASH, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, die langfristig die Nierenfunktion beeinträchtigen können (Wong et al., 2019).

4.2.4 Verteilung von ACLF

In unserer Studie wiesen 82 % der Patient*innen kein ACLF auf, 12,5 % hatten ein ACLF Grad 1 zur TIPS-Anlage und 5,5 % ein ACLF Grad 3.

Betrachtet man im Vergleich dazu die ACLF-Verteilung in der CANONIC-Studie, so wiesen dort 77,4 % kein ACLF, 11 % ein ACLF Grad 1, 8 % ein ACLF Grad 2 und 3,5 % ein ACLF Grad 3 auf (Moreau et al., 2013). Die unterschiedliche Verteilung der ACLF-Grade in unserer Studie könnte darauf zurückzuführen sein, dass wir in unserer Studie ausschließlich Patient*innen mit TIPS-Anlage zur Baseline beobachtet haben. Zudem war die CANONIC-Studie eine prospektiv angelegte Studie, während unsere Studie rein retrospektiv ist. Kontraindikationen für einen TIPS, wie eine höhergradige HE oder ein Bilirubinspiegel über 5 mg/dl, die nach EASL-Kriterien zu einem ACLF Grad 2 beigetragen hätten, haben möglicherweise dazu geführt, dass diese Patient*innen zu dem Zeitpunkt nicht für eine TIPS-Anlage in Betracht gezogen wurden. Ist der Zustand der Patient*innen wiederum kritisch, entsprechend eines ACLF Grad 3, wird TIPS oft als ultima ratio erwogen. Dies ist insbesondere bei Patient*innen mit Ösophagusvarizenblutung der Fall, wenn frühere Behandlungsmöglichkeiten versagt haben, so wie es sich auch in unseren Daten widerspiegelt. In dieser schwerwiegenden Form des ACLF wird TIPS trotz bestehender Kontraindikationen durchgeführt (Allaire et al., 2020).

Um die Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF präziser zu analysieren, wurden zunächst ausschließlich die Patient*innen ohne ACLF zur Baseline ausgewertet. Dadurch sollte ein Selektionsbias verhindert werden, da Patient*innen mit ACLF - unabhängig von der TIPS-Anlage - ohnehin schon eine schlechtere Prognose haben.

Durch die Trennung der beiden Gruppen mit und ohne ACLF konnte vermieden werden, dass die Identifikation prädiktiver Eigenschaften für die de-novo-Entwicklung eines ACLF nach TIPS-Anlage nicht durch bereits bestehende klinische Einschränkungen in der ACLF-Gruppe verfälscht werden.

4.3 Aszites als signifikanter Faktor für die ACLF-Entwicklung

In unserer Gesamtkohorte, in der die Gruppen mit und ohne ACLF zur Baseline gegenübergestellt wurden, zeigte sich unabhängig von der TIPS-Indikation ein signifikant häufiger auftretender Aszites unter den Patient*innen mit ACLF ($p = 0,011$).

Darüber hinaus waren in der Kohorte ohne ACLF zu Studienbeginn - unter Berücksichtigungen beider TIPS-Indikationen - sowohl Aszites ($p < 0,001$) als auch eine SBP ($p = 0,022$) in der Gruppe mit späterer ACLF-Entwicklung signifikant häufiger vertreten.

Da sich das Vorhandensein von Aszites zum Zeitpunkt der Baseline bereits als starker Prädiktor für die spätere Entwicklung eines ACLF herausstellte, betrachteten wir die Patient*innen ohne ACLF zur Baseline für beide Indikationen getrennt und fokussierten uns auf die Subgruppe mit Aszites. Zum einen lag für diese Patient*innen eine wesentlich bessere Datendichte vor, zum anderen ist die Datenlage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Aszites und der Entwicklung eines ACLF bislang unzureichend.

In der Kohorte mit Aszites und ohne ACLF zur Baseline zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Schweregrad des Aszites zwischen den Gruppen mit und ohne der Entwicklung eines ACLF nach 90 Tagen. Ein möglicher Grund dafür war, dass die TIPS-Anlage meist bei therapierefraktärem Aszites erfolgt und daher bei nahezu allen Patient*innen ein stark ausgeprägter Aszites vorlag (Iannone et al., 2024). Lediglich 2 % der Patient*innen wiesen wenig oder moderat Aszites zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage auf.

Auch Patient*innen der Kohorte mit ÖVB als primäre Indikation für die TIPS-Anlage wiesen Aszites auf. Insbesondere die Patient*innen, die innerhalb von 90 Tagen ein ACLF entwickelten, zeigten bereits zur Baseline schon einen massiven Aszites ($n = 9$; 45 %) ($p = 0,006$). Aszites ist die häufigste Form der akuten Dekompensation und stellt ein fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose dar. Daher erscheint es plausibel, dass bei diesen Patient*innen bereits zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage eine akute Dekompensation in Form von Aszites vorlag, obwohl primär die ÖVB als TIPS-Indikation im Vordergrund stand. Dies könnte im weiteren Verlauf zu zusätzlichen dekompensierenden Ereignissen wie SBP und HRS geführt haben, die letztendlich zur Entwicklung eines ACLF beitrugen (Balcar et al., 2022). Eine wegweisende Studie von d'Amico et al. aus dem Jahr 2014 bestätigt diese Beobachtung. Dabei wurde eine hohe Mortalitätsrate von 30 % bei Patient*innen mit dekompensierter Leberzirrhose beobachtet, die sowohl eine ÖVB als

auch Aszites aufwiesen - im Vergleich zu 20 % bei Patient*innen mit alleiniger Blutung (D'Amico et al., 2014). Allerdings bezog sich die Studie nicht auf die TIPS-Anlage.

Weiterhin konnten wir in der Gruppe mit ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage darstellen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patient*innen mit ÖVB als TIPS-Indikation in der Resolution-Gruppe signifikant höher war im Vergleich zu den Patient*innen mit Aszites als primäre Indikation. Auch dies bestätigt die Annahme, dass Aszites mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. In der non-Resolution-Gruppe bestand zwischen den beiden TIPS-Indikationen kein signifikanter Unterschied. Dies kann dadurch erklärt werden, dass es in der non-Resolution-Gruppe bei vielen Patient*innen zu einem zeitnahen Versterben kam.

4.4 Prädiktor Niere für die Mortalität und Entwicklung von ACLF

4.4.1 Kohorte ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage

Betrachtet man die Patient*innen ohne ACLF zur Baseline unabhängig von der Indikation, so konnten insbesondere Parameter, die eine eingeschränkte Nierenfunktion widerspiegeln, als Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF nach 90 Tagen identifiziert werden. Dazu zählten das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz und/oder eines HRS zur Baseline sowie die Laborparameter Kreatinin und Natrium.

Es ist bereits bekannt, dass das Nierenversagen eine der häufigsten Organfunktionsstörungen im Rahmen des ACLF ist und maßgeblich zu einer hohen Mortalität beiträgt (Moreau et al., 2013), (Rashed & Soldera, 2022). Durch die Abnahme des effektiv zirkulierenden Blutvolumens bei der Leberzirrhose kommt es zur Aktivierung des RAAS in der Niere sowie zur vermehrten ADH-Freisetzung. Es folgt eine verstärkte Wasser- und Natriumretention. Auch in unserer Kohorte konnte ein signifikanter Unterschied der Natriumwerte in den beiden Gruppen gezeigt werden, was in Zusammenhang mit der Nierenfunktion steht (Praharaj & Anand, 2022). Eine vorausgegangene Studie identifizierte niedrige Natriumwerte als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen mit Leberzirrhose und bakterieller Infektion (Lopes-Secundo et al., 2018).

Bakterielle Infektionen stehen zudem in engem Zusammenhang mit der Nierenfunktion: Insbesondere die SBP stellt einen Risikofaktor für die gleichzeitige oder spätere Entwicklung eines HRS-AKI dar (Pose et al., 2024). Darüber hinaus zeigen frühere Studien, dass Patient*innen mit ACLF höhere CRP- und Leukozytenwerte aufweisen als Patient*innen ohne ACLF (Moreau et al., 2013).

Zwar beziehen sich diese Daten nur auf die Entwicklung eines ACLF ohne vorherige TIPS-Anlage, jedoch konnten wir in unserer Kohorte signifikante Unterschiede in den Nierenfunktionseinschränkungen sowie in den Parametern SBP und CRP zwischen der ACLF- und non-ACLF-90d-Gruppe bestätigen.

4.4.2 Kohorte ohne ACLF zum Indexzeitpunkt und mit Aszites zur TIPS-Indikation

In der Kohorte mit der Indikation Aszites und ohne ACLF zur Baseline konnten wir mittels Cox-Regression die Nierenfunktionseinschränkung als prädiktiven Faktor für das Auftreten eines ACLF nach TIPS-Anlage identifizieren. Auch in diesem Zusammenhang zählten das Vorliegen eines HRS, einer chronischen Niereninsuffizienz, elevierter Nierenretentionsparameter und des Laborparameters Natrium zu den Faktoren, die in der univariablen Analyse signifikant assoziiert waren.

Diese prädiktiven Faktoren sind dadurch zu erklären, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Aszites und Hyponatriämie assoziiert ist (Engelmann 2021, Ginès 1989). Ein HRS tritt insbesondere bei Patient*innen mit dekompensierter Leberzirrhose mit Aszites auf, da das Vorhandensein von Aszites die Voraussetzung für die Diagnosestellung eines HRS darstellt (Pose et al., 2024).

Deckend mit unseren Ergebnissen geht aus einer Studie von Taki et al aus dem Jahr 2019 hervor, dass bei refraktärem Aszites höhere Kreatininwerte vor TIPS-Anlage mit einem ungünstigen Ergebnis nach TIPS einhergehen (Taki et al., 2014). In dieser Studie wurde jedoch nicht zwischen einem bestehenden oder nicht bestehenden ACLF zu Studienbeginn differenziert.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass Patient*innen mit Aszites und eingeschränkter Nierenfunktion ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ACLF aufweisen.

Dies ist kongruent zu den bereits bestehenden oben genannten Studien, die den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Aszites untersucht haben.

Auch bezüglich des Endpunkts Mortalität erwiesen sich die Parameter Natrium und Kreatinin als signifikant assoziierte Prädiktoren in der univariablen Analyse. Eine Nierenfunktionseinschränkung erwies sich als prädiktiver Faktor.

Viele Daten zeigen, dass ein HRS ohne Therapie zu einer Sterblichkeit von 40 bis 60 % innerhalb eines Jahres führt (Belcher et al., 2013) (Ozturk et al., 2023). Jedoch ist hier einschränkend zu sagen, dass diese lediglich die Entwicklung eines HRS und AKI ohne vorherige TIPS-Anlage betrachten.

Eine TIPS-Anlage ist mit der Verbesserung der portalen Hypertension und damit auch der Mortalität verbunden (García-Pagán et al., 2020).

Basierend auf unseren Ergebnissen lässt sich somit sagen, dass Nierenfunktionseinschränkungen auch im Rahmen der TIPS-Anlage, obwohl diese die portale Hypertension bessert, prognostisch ungünstig und Prädiktoren für die Entwicklung von ACLF sind. Es wird derzeit in Studien untersucht, welche Patient*innen von einer TIPS-Anlage profitieren könnten.

4.4.3 Kohorte mit Varizenblutung und ohne ACLF zur BL

Prädiktive Parameter für das Auftreten von Dekompensationen bei Patient*innen mit Varizen, insbesondere in Form von Blutungsereignissen, wurden in einigen Studien bereits umfassend evaluiert (Cherian et al., 2011). Daher richteten wir den Schwerpunkt unserer Arbeit auf die Entwicklung eines ACLF bei Patient*innen mit Aszites, während die Kohorte mit ÖVB und ohne ACLF zum Indexzeitpunkt nur am Rande betrachtet wird.

Die Nierenfunktion hatte in dieser Kohorte im Vergleich zu den in 4.4.1 und 4.4.2 diskutierten Kohorten nur eine untergeordnete Bedeutung. Beim Vergleich der Gruppen mit (ACLF-ÖVB-Gruppe) und ohne (non-ACLF-ÖVB-Gruppe) Entwicklung eines ACLF nach 90 Tagen zeigte sich, dass lediglich das HRS und konsekutiv eine Nierenfunktionseinschränkung in der ACLF-ÖVB-Gruppe signifikant häufiger auftrat ($p = 0,002$). Dies könnte damit zusammenhängen, dass Aszites, unabhängig von der TIPS-Indikation, in entsprechender Gruppe häufiger vorhanden war (Pose et al., 2024).

Der Anteil der Patient*innen mit Aszites zum Indexzeitpunkt war jedoch in der Kohorte mit ÖVB deutlich geringer als in der Kohorte, bei der Aszites die primäre TIPS-Indikation darstellte. Angesichts der bereits erläuterten pathophysiologischen Prozesse im Zusammenhang mit Aszites war also eine geringfügigere Relevanz der Nierenfunktion in der Kohorte mit ÖVB zu erwarten. Passend dazu wiesen beim Vergleich der non-ACLF-ÖVB- und ACLF-ÖVB-Gruppe die Laborparameter Kreatinin ($p = 0,462$) und Natrium ($p = 0,096$) keine signifikanten Unterschiede auf. Auch der MELD-Score, der Kreatinin beinhaltet, war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,181$).

4.4.4 Kohorte mit ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage

In der Kohorte mit ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage konnte zwischen der non-Resolution- und Resolution-Gruppe ein signifikanter Unterschied in den Kreatininwerten und in der Nierenfunktionseinschränkung erhoben werden.

Kongruent dazu wurde kürzlich eine Studie veröffentlicht, in der ein erheblicher Einfluss der AKI auf die Prognose von Patient*innen mit Leberzirrhose, insbesondere bei Patient*innen mit ACLF, beobachtet wurde. Die Mortalitätsrate bei Patient*innen mit ACLF und AKI lag bei 54 % innerhalb von 30 Tagen und war damit signifikant höher als bei Patient*innen ohne ACLF (Lekakis et al., 2025). Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien zur Entwicklung eines ACLF nach TIPS-Anlage bei schon bestehendem ACLF zur Baseline, weswegen wenig Vergleichsliteratur vorliegt.

4.5 Alter

Neben den Parametern für die Nierenfunktion wurden auch das Alter sowie die absolute Abnahme des PSPG in mmHg (Δ PSPG) als prädiktive Marker für die Entstehung eines ACLF identifiziert. Dies bestätigte sich sowohl in der Kohorte ohne ACLF zur Baseline als auch in der Kohorte ohne ACLF und mit Aszites zur Baseline. In der Cox-Regression konnte jedoch lediglich das Alter als negativer Prädiktor für die Mortalität nach ausbleibender Remission identifiziert werden. In der Kohorte mit ACLF zur Baseline waren beim Vergleich der non-Resolution- mit der Resolution-Gruppe auch beide Parameter signifikant.

Das Alter erwies sich auch in anderen Studien, z. B. als Bestandteil des FIPS-Scores für die Mortalität (Bettinger et al., 2021) und für die ACLF-Entwicklung nach TIPS-Anlage (Sturm et al., 2025) als signifikanter Prädiktor und deckt sich somit mit unseren Ergebnissen.

Dies hängt möglicherweise mit der Alterung der Leber zusammen, wodurch es zur Veränderung des Gewebes und der Zellen kommt, was zu einer verminderten Reserve und Regenerationsfähigkeit führt (W. Zhang et al., 2024). Zudem ist das Alter mit einem häufigeren Auftreten einer Sarkopenie assoziiert. Dies ist eine chronische Verringerung der Muskelmasse, die eine Komplikation bei etwa 30 bis 70 % der Patient*innen mit Leberzirrhose darstellt. Die Kombination aus Alter und Sarkopenie führt zu einer zunehmenden Gebrechlichkeit („Frailty“) und erhöhen die Mortalität (Chen et al., 2024).

In der Kohorte ohne ACLF und mit ÖVB zur Baseline war das Alter in den Gruppen mit und ohne Entwicklung eines ACLF nicht signifikant unterschiedlich. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer Studie, die die Prävalenz von ACLF und den Zusammenhang mit erneuten Blutungen und Mortalität bei Patient*innen mit ÖVB untersuchte. Auch hier war das Alter kein signifikanter Prädiktor, während das Vorhandensein von ACLF einen wesentlich stärkeren Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf hatte (Trebicka et al., 2020). Ein möglicher Grund ist, dass eine ÖVB mit TIPS häufig erst nach vorausgegangenen Therapien und dann im Notfall erfolgt und die Mortalität dabei unabhängig vom Alter relativ hoch ist. Darüber hinaus tritt eine ÖVB häufig bereits in frühen Stadien (CTP-Stadium A) und bei jüngeren Patient*innen auf, die noch nicht durch andere Komplikationen - wie z. B. Aszites - dekompenziert sind.

4.6 PSPG

Der PSPG ist ein wichtiger Parameter bei Patient*innen mit Leberzirrhose und definiert die portale Hypertension. Er wird durch eine TIPS-Anlage reduziert. Eine PSPG-Reduktion um 20 bis 50 % nach TIPS-Anlage wird empfohlen. Um jedoch beispielsweise einer HE im Anschluss vorzubeugen, sollte der PSPG nicht zu stark gesenkt werden (Rajesh et al., 2020). Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des PSPG nach TIPS und der Entwicklung eines ACLF wurde bisher noch kaum untersucht und war auch nicht Fokus dieser Arbeit. Dennoch konnten wir eine Assoziation des Δ PSPG und der

Entwicklung eines ACLF nach 90 Tagen in jeder der von uns untersuchten Kohorten beobachten. Es zeigt sich, dass Patient*innen, bei denen der Portaldruck stärker gesenkt werden muss, auch mehr ACLF-Episoden haben. Zudem weisen insbesondere Patient*innen mit Aszites einen hohen PSPG auf. Es ist nur zu mutmaßen, dass besonders Patient*innen mit ACLF und Aszites bereits eine stärkere portale Hypertension aufweisen.

4.7 Prognostische Scores

In der univariaten Cox-Regression für die Gruppe ohne ACLF zur Baseline und mit Aszites als TIPS-Indikation waren sowohl für die Mortalität innerhalb von 365 Tagen als auch für die Entwicklung von ACLF innerhalb von 90 Tagen der MELD- und CLIF-C-AD-Score signifikante Prädiktoren.

Welcher prognostische Score zur Vorhersage der Mortalität bei Leberzirrhose am geeignetsten ist, wird immer noch kontrovers diskutiert (Peng et al., 2016).

Laut einer Studie von Sturm et al. aus dem Jahr 2021 erwies sich der CLIF-C-AD-Score hinsichtlich der prognostischen Beurteilung des Langzeitüberlebens nach TIPS-Anlage gegenüber dem MELD- und CTP-Score als überlegen (Sturm et al., 2021). In der univariaten Cox-Regression dieser Studie bei Patient*innen mit Aszites und ohne ACLF zur Baseline konnten wir feststellen, dass sowohl der CLIF-C-AD-Score als auch der MELD-Score signifikante Prädiktoren sind. Allerdings konnte insbesondere die prognostische Relevanz des CLIF-C-AD-Scores in Bezug auf die Mortalität innerhalb von 365 Tagen bestätigt werden.

Zur Vorhersage der ACLF-Entwicklung nach TIPS-Anlage liegen in der Literatur bisher kaum Daten vor. Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, in der der FIPS-Score als zuverlässiger Prädiktor für eine ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen nach TIPS-Anlage herausgearbeitet wurde. Dieser enthält die Parameter Albumin, Bilirubin, Kreatinin sowie das Alter (Sturm et al., 2025). Deckungsgleich mit dieser Studie konnten auch wir beobachten, dass die Indikatoren Kreatinin und Alter bei den Patient*innen mit Entwicklung eines ACLF innerhalb von 90 Tagen nach TIPS-Anlage signifikant höher waren. Bei den Laborparametern Bilirubin und Albumin konnten wir jedoch keine

signifikanten Unterschiede feststellen. Betrachtet man wiederum die Kohorte ohne ACLF zur Baseline unabhängig von der jeweiligen TIPS-Indikation, zeigten sich signifikante Unterschiede in den Bilirubin- und Albuminwerten zwischen Patient*innen mit und ohne Entwicklung eines ACLF.

In unserer Studie zeigten im Hinblick auf die Entstehung eines ACLF sowohl der MELD- als auch der CLIF-C-AD-Score eine hohe Signifikanz. Dabei wies jedoch in der Gruppe mit Aszites und ohne ACLF der MELD-Score eine stärkere Vorhersagekraft (HR 1,145) für das Auftreten eines ACLF nach 90 Tagen auf als der CLIF-C-AD-Score (HR 1,077). Der CTP-Score zeigte in dieser Kohorte weder für die Vorhersage der Mortalität noch für die Entwicklung eines ACLF innerhalb von 90 Tagen eine signifikante Aussagekraft. Auch in der Subgruppe der Patient*innen mit ACLF zur Baseline erwies sich der CTP-Score als nicht signifikant. Dies unterstreicht, dass die Patient*innen alle nach aktuellen Richtlinien auch der TIPS-Anlage zugeführt wurden. Im Gegensatz dazu war er in der Kohorte mit Varizenblutung als TIPS-Indikation der prognostisch aussagekräftigste Score, gefolgt vom CLIF-C-AD-Score. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist der Grund dafür, dass bei der ÖVB klinisch bessere Patient*innen eine TIPS-Anlage erhalten. Dies können wir mit unseren Ergebnissen bestätigen, da Aszites prognostisch ungünstig ist.

Von Interesse wäre ein Vergleich der prognostischen Scores mit dem FIPS-Score, der in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde. Die aktuelle Datenlage zur prognostischen Einschätzung des ACLF unter Einbeziehung des FIPS-Scores ist noch sehr begrenzt und Ergebnisse zur höchsten Signifikanz der verschiedenen Scores variieren erheblich.

4.8 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Studie basiert auf einem retrospektiven Design, das mit gewissen Limitationen einhergeht. Die nachträgliche Erhebung der Daten kann dazu führen, dass unvollständige oder fehlende Dokumentation sowie die unterschiedliche Interpretation subjektiver klinischer Befunde durch unterschiedliches Klinikpersonal die Datenqualität beeinträchtigen können. Zudem ist die kausale Interpretation zeitlicher Zusammenhänge eingeschränkt und potenzielle Störfaktoren können nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Aspekt der Studie ist das monozentrische Design, bei dem ausschließlich Patient*innen des Universitätsklinikums Bonn in die Studie eingeschlossen wurden. Dies könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patient*innenkollektive erschweren. Gleichzeitig stellt dies jedoch einen Vorteil dar, da alle TIPS-Anlagen im selben Zentrum durchgeführt wurden, was zu einer hohen Standardisierung der Verfahren beiträgt. Damit sind die Ergebnisse gut vergleichbar und konsistent und tragen zu einer verbesserten internen Validität bei.

Die Stärke der retrospektiven Arbeit liegt insbesondere in der großen Studienkohorte von 608 Patient*innen, die eine Untersuchung über einen langen Zeitraum ermöglichte. Dies minimierte das Risiko für statistische Verzerrungen aufgrund kleiner Fallzahlen. Darüber hinaus erlaubte der Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr eine detaillierte und umfassende Verlaufsdokumentation, die wertvolle Ergebnisse zum Verlauf des ACLF nach TIPS-Anlage bietet.

In unserer Studie wurden ausschließlich Patient*innen mit TIPS-Anlage untersucht, ein Vergleich zu Patient*innen mit Dekompensation ohne TIPS-Anlage könnte durch weitere Forschung realisiert werden.

4.9 Ausblick

Bisher gibt es noch nicht viele Studien, die sich mit der Entwicklung eines ACLF nach TIPS-Anlage beschäftigen. Im klinischen Alltag ist es von wichtiger Bedeutung, Risikopatient*innen für die Entwicklung eines ACLF nach TIPS-Anlage frühzeitig zu identifizieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Alter und Nierenfunktionseinschränkungen prädiktive Marker für die Vorhersage einer Entwicklung von ACLF nach TIPS-Anlage sind. Insbesondere für Patient*innen ohne ACLF und mit Aszites als TIPS-Indikation haben diese Faktoren eine hohe Signifikanz. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass bestehende Nierenfunktionseinschränkungen frühzeitig erkannt und im Verlauf gezielt behandelt, stabilisiert und optimiert werden sollten. Insbesondere in elektiven

Situationen kann eine TIPS-Anlage geplant aufgeschoben werden. Bei Patient*innen mit refraktären Nierenfunktionseinschränkungen oder zu hohem Alter sollte hingegen eine sogenannte „Futility“ berücksichtigt werden - also eine kritische Abwägung, ob invasive Maßnahmen wie die TIPS-Anlage unter Berücksichtigung von Prognose und Therapiezielen noch gerechtfertigt erscheinen.

In zukünftigen Studien sollte die Risikostratifizierung zwischen Patient*innen mit Aszites und ÖVB differenzierter betrachtet werden. Auch die getrennte Betrachtung der beiden Gruppen mit und ohne ACLF zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage lieferte für uns unterschiedlich signifikante Ergebnisse. Hier könnte weiter evaluiert werden, ob eine TIPS-Anlage bei Patient*innen mit ACLF einen Vorteil bringt. Zudem kann die Signifikanz prognostischer Scores unter Betrachtung der verschiedenen Gruppen differenzierter evaluiert werden.

Zukünftige Studien sollten sich dabei auf größere und diversifiziertere Patient*innenkohorten konzentrieren, um die Reproduzierbarkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu prüfen.

Weiterhin sollten die Nierenfunktionseinschränkungen aufgeteilt in AKI, HRS-AKI, HRS-NAKI und CKD genauer betrachtet werden, um differenzierte Aussagen treffen zu können.

5. Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist eine klinisch und gesellschaftlich relevante Erkrankung mit hoher Mortalität, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Bei der Leberzirrhose kann es zu akuten Dekompensationen kommen, wobei Aszites und die Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) die häufigsten Ursachen darstellen. In beiden Fällen kann die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) eine effektive Therapieoption darstellen. Eine TIPS-Anlage verbessert nachweislich die Prognose und hat einen positiven Einfluss auf leberassoziierte Endpunkte, darunter die Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF).

Allerdings ist die Rolle der TIPS-Anlage in Assoziation mit ACLF bislang unzureichend untersucht und die langfristige Kontrolle eines ACLF stellt eine klinische Herausforderung dar. Einige Studien weisen darauf hin, dass eine frühzeitige TIPS-Anlage eine effektive Therapieoption für Patient*innen mit ACLF und ÖVB sein kann. Dahingegen scheint eine TIPS-Anlage bei refraktärem Aszites und einem CTP-Score über 11 das Risiko für die Entwicklung eines ACLF zu erhöhen.

Ziel dieser Arbeit war es, Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF nach der TIPS-Anlage zu identifizieren und deren Einfluss auf die Mortalität zu untersuchen. Da die Datenlage insbesondere zu Patient*innen mit der TIPS-Indikation Aszites limitiert ist, lag der Fokus genau auf dieser Zielgruppe. Besonders wurden dabei die Patient*innen betrachtet, die zum Zeitpunkt der TIPS-Anlage noch kein ACLF aufwiesen mit dem Ziel, das Risiko einer Entwicklung von ACLF nach TIPS-Anlage frühzeitig zu erkennen und die Prognose nach der TIPS-Behandlung weiter zu optimieren.

Die Analysen unserer Kohorten zeigten, dass das Alter, Serumnatrium, Serumkreatinin sowie eine Nierenfunktionseinschränkung unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF nach TIPS-Anlage sind. Diese Ergebnisse stimmen mit bisheriger Evidenz zur Entwicklung von ACLF ohne vorherige TIPS-Anlage überein. Auch in der Subgruppe ohne ACLF, bei denen Aszites die primäre TIPS-Indikation war, wiesen diese Faktoren eine hohe Signifikanz auf.

Darüber hinaus konnten wir einen signifikanten Einfluss des Alters und der Nierenfunktionseinschränkung auf die Entwicklung eines de-novo ACLF bei bestehendem ACLF zur TIPS-Anlage nachweisen. Bei Beobachtung der ACLF-Entwicklung nach TIPS-Anlage in dieser Kohorte wurde deutlich, dass eine ACLF-Progression zu einem ACLF Grad 3 mit einer Mortalitätswahrscheinlichkeit von nahezu 100 % verbunden war. Bei vorliegender Nierenfunktionsstörung und höherem Alter sollte eine TIPS-Anlage nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Patient*innen mit bestehendem ACLF bei TIPS-Anlage zeigte sich, dass die Mortalität nach TIPS-Anlage zur Indikation Aszites in der Resolution-Gruppe signifikant höher war als zur Indikation ÖVB. Eine TIPS-Anlage kann bei diesen Patient*innen zwar trotz bestehendem ACLF indiziert sein, sollte jedoch in Hinblick auf die Nierenfunktionseinschränkung und das Alter kritisch evaluiert werden.

Unsere monozentrischen Ergebnisse zur Entwicklung von ACLF nach TIPS-Anlage, differenziert nach den beiden häufigsten Indikationen (Aszites und ÖVB) sowie dem ACLF-Status zur TIPS-Anlage, bieten wertvolle Erkenntnisse für eine individualisierte Behandlung von Patient*innen mit Leberzirrhose. Sie betonen die Wichtigkeit der Behandlung, Optimierung und Stabilisierung der Nierenerkrankung als prognostisch relevante Marker. Die Abwägung zwischen einer frühzeitigen interventionellen Entlastung der portalen Hypertension mit Nierenbeteiligung und einer zunächst angestrebten Optimierung der Nierenfunktionseinschränkung - gegebenenfalls unter Berücksichtigung palliativer Aspekte - bedarf weiterer Forschung.

Perspektivisch könnte auf Grundlage dieser Ergebnisse weiter evaluiert werden, wann die TIPS-Anlage nicht nur zur Prävention, sondern auch zur Therapie eines ACLF in der Indikation eingesetzt werden kann - gleichzeitig können Subgruppen identifiziert werden, bei denen die TIPS-Anlage einen geringen Nutzen hat.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Ein- und Ausschlussgründe	34
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Gesamtkohorte (n = 608) mit Gegenüberstellung ACLF-Gruppe (n = 109) vs. non-ACLF-Gruppe (n = 499)	40
Abbildung 3: Kaplan Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Patient*innen ohne ACLF zur Baseline (n = 499) mit Gegenüberstellung ACLF-90d-Gruppe (n = 402) vs. non-ACLF-90d-Gruppe (n = 97) nach 90 Tagen	45
Abbildung 4: Kaplan Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Patient*innen mit der TIPS-Indikation Aszites und ohne ACLF zur Baseline mit Gegenüberstellung ACLF-Aszites-Gruppe (n = 77) vs. non-ACLF-Aszites-Gruppe (n = 233) nach 90 Tagen	50
Abbildung 5: Kaplan Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Patient*innen mit ACLF zur Baseline (n = 109) mit Gegenüberstellung Resolution-Gruppe (n = 64) vs. non-Resolution-Gruppe (n = 45) nach 90 Tagen	62
Abbildung 6: Kaplan Kaplan-Meier-Graphik, 365 Tage Mortalität der Resolution-Gruppe (n = 64) vs. non-Resolution-Gruppe (n = 45), eingeteilt in die Indikationen Aszites und Ösophagusvarizenblutung zur Baseline	62

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Gradeinteilung von ACLF, Daten entnommen und aufbereitet aus Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in
19

Tabelle 2: European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure – Consortium Organ Failure Score (CLIF-C-OF-Score), angelehnt an Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis, vom Englischen ins Deutsche übersetzt. Der dunkelgrau hervorgehobene Bereich gibt die Definition des jeweiligen Organversagens wieder (Arroyo et al., 2015).
20

Tabelle 3: ausgewählte Laborparameter zur objektiven Beurteilung der Lebererkrankung
31

Tabelle 4: Charakteristika der Gesamtkohorte zur Baseline und Gegenüberstellung von Patient*innen ohne ACLF (non-ACLF-Gruppe) und Patient*innen mit ACLF (ACLF-Gruppe) zur Baseline
41

Tabelle 5: Verlauf der ACLF-Grade bei Patient*innen ohne ACLF zur Baseline (n = 499) innerhalb von 7, 30 und 90 Tagen
45

Tabelle 6: Patient*innen ohne ACLF zur Baseline und Gegenüberstellung von Patient*innen ohne ACLF- und Patient*innen mit ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen
46

Tabelle 7: Patient*innen ohne ACLF und mit Aszites zur Baseline mit Gegenüberstellung von Patient*innen ohne ACLF- und Patient*innen mit ACLF-Entwicklung innerhalb von 90 Tagen
51

Tabelle 8: Cox-Regression; Prädiktoren für ACLF innerhalb von 90 Tagen nach TIPS-Anlage
54

Tabelle 9: COX-Regression; Prädiktoren Mortalität innerhalb von 365 Tagen nach TIPS-Anlage	55
Tabelle 10: Patient*innen mit ACLF zur Baseline und Gegenüberstellung der Patient*innen mit und ohne Resolution innerhalb von 90 Tagen	60
Tabelle 11: Verlauf der ACLF-Grade bei Patient*innen mit ACLF zur Baseline innerhalb von 7, 30 und 90 Tagen	63
Tabelle 12: Resolution, Verschlechterung und Todesfälle nach 7, 30 und 90 Tagen bei Patient*innen mit ACLF zur Baseline	63

8. Literaturverzeichnis

Alberts, C. J., Clifford, G. M., Georges, D., Negro, F., Lesi, O. A., Hutin, Y. J.-F., & de Martel, C. (2022). Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: A systematic review. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 7(8), 724–735. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00050-4)

Allaire, M., Walter, A., Sutter, O., Nahon, P., Ganne-Carrié, N., Amathieu, R., & Nault, J.-C. (2020). TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(3), 249–263. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.09.003>

American Association for the Study of Liver Diseases & European Association for the Study of the Liver. (2014). Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, 61(3), 642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>

Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M. K., & Parikh, C. R. (2019). News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology*, 71(4), 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>

Angeli, P., Gines, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., Moreau, R., Jalan, R., Sarin, S. K., Piano, S., Moore, K., Lee, S. S., Durand, F., Salerno, F., Caraceni, P., Kim, W. R., Arroyo, V., Garcia-Tsao, G., & International Club of Ascites. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus

recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*, 64(4), 531–537.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874>

Arroyo, V., Ginès, P., Gerbes, A. L., Dudley, F. J., Gentilini, P., Laffi, G., Reynolds, T. B., Ring-Larsen, H., & Schölmerich, J. (1996). Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* (Baltimore, Md.), 23(1), 164–176. <https://doi.org/10.1002/hep.510230122>

Arroyo, V., Moreau, R., Jalan, R., & Ginès, P. (2015). Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 62(1, Supplement), S131–S143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.045>

Arroyo Vicente, Moreau Richard, & Jalan Rajiv. (2020). Acute-on-Chronic Liver Failure. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2137–2145.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1914900>

Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, 70(1), 151–171.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>

Balcar, L., Tonon, M., Semmler, G., Calvino, V., Hartl, L., Incicco, S., Jachs, M., Bauer, D., Hofer, B. S., Gambino, C. G., Accetta, A., Brocca, A., Trauner, M., Mandorfer, M., Piano, S., & Reiberger, T. (2022). Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. *JHEP Reports*, 4(8), 100513. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100513>

Belcher, J. M., Parikh, C. R., & Garcia-Tsao, G. (2013). Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis: Perils and Promise. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 11(12), 10.1016/j.cgh.2013.03.018. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.018>

Bettinger, D., Schultheiss, M., Boettler, T., Muljono, M., Thimme, R., & Rössle, M. (2016). Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(10), 1051–

1061. <https://doi.org/10.1111/apt.13809>

Bettinger, D., Sturm, L., Pfaff, L., Hahn, F., Kloeckner, R., Volkwein, L., Praktiknjo, M., Lv, Y., Han, G., Huber, J. P., Boettler, T., Reincke, M., Klinger, C., Caca, K., Heinzow, H., Seifert, L. L., Weiss, K. H., Rupp, C., Piecha, F., ... Schultheiss, M. (2021). Refining prediction of survival after TIPS with the novel Freiburg index of post-TIPS survival. *Journal of Hepatology*, 74(6), 1362–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.023>

Bettinger, D., Thimme, R., & Schultheiß, M. (2022). Implantation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Indication and patient selection. *Current Opinion in Gastroenterology*, 38(3), 221. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000831>

Biggins, S. W., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Ginès, P., Ling, S. C., Nadim, M. K., Wong, F., & Kim, W. R. (2021). Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 74(2), 1014. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>

Biggins, S. W., Kim, W. R., Terrault, N. A., Saab, S., Balan, V., Schiano, T., Benson, J., Therneau, T., Kremers, W., Wiesner, R., Kamath, P., & Klintmalm, G. (2006). Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*, 130(6), 1652–1660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>

Bureau, C., Garcia-Pagan, J. carlos, Otal, P., Pomier-Layrargues, G., Chabbert, V., Cortez, C., Perreault, P., Péron, J. marie, G. Abraldes, J., Bouchard, L., Bilbao, J. I., Bosch, J., Rousseau, H., & Vinel, J. pierre. (2004). Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology*, 126(2), 469–475. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.016>

Carroll, A., & Boike, J. R. (2023). TIPS: Indications, Contraindications, and Evaluation. *Current Gastroenterology Reports*, 25(10), 232–241. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00884-7>

Chan, W.-K., Chuah, K.-H., Rajaram, R. B., Lim, L.-L., Ratnasingam, J., & Vethakkan, S.

R. (2023). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 32(3), 197–213. <https://doi.org/10.7570/jomes23052>

Chang, J., Bamarni, A., Böhlting, N., Zhou, X., Klein, L., Meinke, J., Duerr, G. D., Lingohr, P., Wehner, S., Brol, M. J., Rockstroh, J. K., Kalff, J. C., Manekeller, S., Meyer, C., Spengler, U., Jansen, C., Arroyo, V., Strassburg, C. P., Trebicka, J., & Praktiknjo, M. (2021). Elective Surgery but not Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Precipitates Acute-On-Chronic Liver Failure. *Hepatology Communications*, 5(7), 1265–1277. <https://doi.org/10.1002/hep4.1712>

Chang, J., Höfer, P., Böhlting, N., Lingohr, P., Manekeller, S., Kalff, J. C., Dohmen, J., Kaczmarek, D. J., Jansen, C., Meyer, C., Strassburg, C. P., Trebicka, J., & Praktiknjo, M. (2022). Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score. *JHEP Reports*, 4(3), 100442. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100442>

Chen, H., Yang, C., Yan, S., Liu, X., Zhou, L., & Yuan, X. (2024). Sarcopenia in cirrhosis: From pathophysiology to interventional therapy. *Experimental Gerontology*, 196, 112571. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112571>

Child, C. G., & Turcotte, J. G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Problems in Clinical Surgery*, 1, 1–85.

Clària i Enrich, J., Stauber, R. E., Coenraad, M. J., Moreau, R., Jalan, R., Pavesi, M., Amorós, À., Titos Rodríguez, E., Alcaraz-Quiles, J., Oetl, K., Morales Ruiz, M., Angeli, P., Domenicali, M., Alessandria, C., Gerbes, A. L., Wendon, J., Nevens, F., Trebicka, J., Laleman, W., ... Failure, E. F. for the S. of C. L. (2016). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Articles Publicats En Revistes (Medicina)*. <https://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/128477>

Cullaro, G., Sharma, R., Trebicka, J., Cárdenas, A., & Verna, E. C. (2020). Precipitants of Acute-on-Chronic Liver Failure: An Opportunity for Preventative Measures to Improve

Outcomes. Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 26(2), 283. <https://doi.org/10.1002/lt.25678>

D'Amico, G., Bernardi, M., & Angeli, P. (2022). Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 76(1), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>

D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44(1), 217–231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>

D'Amico, G., Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Caltagirone, M., Malizia, G., Tinè, F., Giannuoli, G., Traina, M., Vizzini, G., Politi, F., Luca, A., Virdone, R., Licata, A., & Pagliaro, L. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(10), 1180–1193. <https://doi.org/10.1111/apt.12721>

de Franchis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., Reiberger, T., Ripoll, C., Abraldes, J. G., Albillos, A., Baiges, A., Bajaj, J., Bañares, R., Barrufet, M., Benajiba, L., Berzigotti, A., Bureau, C., Calvaruso, V., Cardenas, A., D'Amico, G., De Gottardi, A., Dell'Era, A., ... Yoshiji, H. (2022). Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 76(4), 959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>

Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E., & Kamath, P. S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*, 79(2), 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>

Eesa, M., & Clark, T. (2011). Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: State of the Art. *Seminars in Roentgenology*, 46(2), 125–132. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2010.08.006>

Emenena, I., Emenena, B., Kweki, A. G., Aiwuyo, H. O., Osarenkhoe, J. O., Iloeje, U. N., Ilerhunmwuwa, N., Torere, B. E., Akinti, O., Akere, A., & Casimir, O. E. (2023). Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score: A Tool for Prognosis and Prediction of Mortality

in Patients With Decompensated Liver Cirrhosis. *Cureus*, 15(5), e39267. <https://doi.org/10.7759/cureus.39267>

Garbuzenko, D. V., & Arefyev, N. O. (2020). Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 13(4), 313–324. <https://doi.org/10.1111/jebm.12407>

García-Pagán, J. C., Caca, K., Bureau, C., Laleman, W., Appenrodt, B., Luca, A., Abraldes, J. G., Nevens, F., Vinel, J. P., Mössner, J., & Bosch, J. (2010). Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *New England Journal of Medicine*, 362(25), 2370–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910102>

García-Pagán, J. C., Saffo, S., Mandorfer, M., & Garcia-Tsao, G. (2020). Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Reports*, 2(4), 100122. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122>

Garcia-Tsao, G. (2001). Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 120(3), 726–748. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22580>

Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., & Bosch, J. (2017). Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 65(1), 310–335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>

Gerbes, A. L., Labenz, J., Appenrodt, B., Dollinger, M., Gundling, F., Gülberg, V., Holstege, A., Lynen-Jansen, P., Steib, C. J., Trebicka, J., Wiest, R., Zipprich, A., Collaborators:, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V./Bundesverband deutscher Pathologen e.V. (DGP/BDP), Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR), ... Lebertransplantierte Deutschland e.V. (2019). Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

(DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. Zeitschrift für Gastroenterologie, 57(05), 611–680. <https://doi.org/10.1055/a-0873-4658>

Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. (2021). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 398(10308), 1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)

Ginès, P., & Schrier, R. W. (2009). Renal failure in cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, 361(13), 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809139>

Gu, W., Hortlik, H., Erasmus, H.-P., Schaaf, L., Zeleke, Y., Uschner, F. E., Ferstl, P., Schulz, M., Peiffer, K.-H., Queck, A., Sauerbruch, T., Brol, M. J., Rohde, G., Sanchez, C., Moreau, R., Arroyo, V., Zeuzem, S., Welsch, C., & Trebicka, J. (2022). Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet Regional Health – Europe*, 12. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100240>

Guevara, M., & Rodés, J. (2005). Hepatorenal syndrome. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.06.007>

Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: An update. *Gut*, 66(3), 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>

Herold, G. (2022). *Innere Medizin 2023*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG.

Hsu, W.-F., Tsai, P.-C., Chen, C.-Y., Tseng, K.-C., Lai, H.-C., Kuo, H.-T., Hung, C.-H., Tung, S.-Y., Wang, J.-H., Chen, J.-J., Lee, P.-L., Chien, R.-N., Lin, C.-Y., Yang, C.-C., Lo, G.-H., Tai, C.-M., Lin, C.-W., Kao, J.-H., Liu, C.-J., ... Peng, C.-Y. (2021). Hepatitis C virus eradication decreases the risks of liver cirrhosis and cirrhosis-related complications (Taiwanese chronic hepatitis C cohort). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 36(10), 2884–2892. <https://doi.org/10.1111/jgh.15538>

Iannone, G., Pompili, E., De Venuto, C., Pratelli, D., Tedesco, G., Baldassarre, M., Caraceni, P., & Zaccherini, G. (2024). The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Management of Ascites in Patients with Decompensated

Cirrhosis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(5), 1349. <https://doi.org/10.3390/jcm13051349>

Ilagan-Ying, Y. C., Banini, B. A., Do, A., Lam, R., & Lim, J. K. (2023). Screening, Diagnosis, and Staging of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Application of Society Guidelines to Clinical Practice. *Current Gastroenterology Reports*, 25(10), 213–224. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00883-8>

Jalan, R., Pavesi, M., Saliba, F., Amorós, A., Fernandez, J., Holland-Fischer, P., Sawhney, R., Mookerjee, R., Caraceni, P., Moreau, R., Ginès, P., Durand, F., Angeli, P., Alessandria, C., Laleman, W., Trebicka, J., Samuel, D., Zeuzem, S., Gustot, T., ... Arroyo, V. (2015). The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 62(4), 831–840. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.012>

Kim, H. J., & Lee, H. W. (2013). Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19(2), 105. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.2.105>

Krige, J. E. J., Jonas, E. G., Setshedi, M., Beningfield, S. J., Lotze, U. K., Bernon, M. M., Burmeister, S., & Kloppers, J. C. (2024). Factors influencing in-hospital mortality for salvage percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunting in cirrhotic patients with recalcitrant variceal bleeding after failed endoscopic intervention. *South African Medical Journal*, 114(1), 39–43. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2024.v114i1.1839>

Kumar, R., Kerbert, A. J. C., Sheikh, M. F., Roth, N., Calvao, J. A. F., Mesquita, M. D., Barreira, A. I., Gurm, H. S., Ramsahye, K., Mookerjee, R. P., Yu, D., Davies, N. H., Mehta, G., Agarwal, B., Patch, D., & Jalan, R. (2021). Determinants of mortality in patients with cirrhosis and uncontrolled variceal bleeding. *Journal of Hepatology*, 74(1), 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.010>

Kumar, R., Mehta, G., & Jalan, R. (2020). Acute-on-chronic liver failure. *Clinical Medicine*, 20(5), 501–504. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0631>

Labenz, C., Toenges, G., Schattenberg, J. M., Nagel, M., Huber, Y., Marquardt, J. U.,

Galle, P. R., & Wörns, M.-A. (2019). Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *European Journal of Internal Medicine*, 70, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.09.004>

Lan, Y., Wang, H., Weng, H., Xu, X., Yu, X., Tu, H., Gong, K., Yao, J., Ye, S., Shi, Y., & Sheng, J. (2023). The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Hepatology Communications*, 7(2), e0026. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000026>

Lekakis, V., Wong, F., Gkoufa, A., Papatheodoridis, G. V., & Cholongitas, E. (2025). Mortality of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 5 Million Patients Across Different Clinical Settings. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 61(3), 420–432. <https://doi.org/10.1111/apt.18426>

Lin, J., Wu, J.-F., Zhang, Q., Zhang, H.-W., & Cao, G.-W. (2014). Virus-related liver cirrhosis: Molecular basis and therapeutic options. *World Journal of Gastroenterology* : WJG, 20(21), 6457. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6457>

Liu, Y.-B., & Chen, M.-K. (2022). Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, 28(41), 5910–5930. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5910>

Lopes-Secundo, T. M., Sevá-Pereira, T., Correa, B. R., Silva, N. C. M., Imbrizi, M. R., Cunha-Silva, M., Soares, E. C., & Almeida, J. R. S. (2018). Serum sodium, model for end-stage liver disease, and a recent invasive procedure are risk factors for severe acute-on-chronic liver failure and death in cirrhotic patients hospitalized with bacterial infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 30(9), 1055. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001184>

Lu, Q., Leong, S., Lee, K. A., Patel, A., Chua, J. M. E., Venkatanarasimha, N., Lo, R. H., Irani, F. G., Zhuang, K. D., Gogna, A., Chang, P. E. J., Tan, H. K., & Too, C. W. (2021). Hepatic venous-portal gradient (HVPG) measurement: Pearls and pitfalls. *The British Journal of Radiology*, 94(1124), 20210061. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210061>

Mahmud, N., Kaplan, D. E., Taddei, T. H., & Goldberg, D. S. (2019). Incidence and Mortality of Acute on Chronic Liver Failure using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 69(5), 2150–2163. <https://doi.org/10.1002/hep.30494>

Malinchoc, M., Kamath, P. S., Gordon, F. D., Peine, C. J., Rank, J., & ter Borg, P. C. J. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4), 864–871. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5852>

Moore, C. M., & Van Thiel, D. H. (2013). Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World Journal of Hepatology*, 5(5), 251–263. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i5.251>

Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Durand, F., Gustot, T., Saliba, F., Domenicali, M., Gerbes, A., Wendon, J., Alessandria, C., Laleman, W., Zeuzem, S., Trebicka, J., Bernardi, M., Arroyo, V., & CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. (2013). Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7), 1426–1437, 1437.e1-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>

Moreau, R., Tonon, M., Krag, A., Angeli, P., Berenguer, M., Berzigotti, A., Fernandez, J., Francoz, C., Gustot, T., Jalan, R., Papp, M., & Trebicka, J. (2023). EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*, 79(2), 461–491. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.021>

Owen, A. R., Stanley, A. J., Vijayanathan, A., & Moss, J. G. (2009). The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clinical Radiology*, 64(7), 664–674. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.09.017>

Ozturk, N. B., Dinc, E. J., Swami, A., & Gurakar, A. (2023). Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1), 199. <https://doi.org/10.3390/jcm13010199>

Pandhi, M. B., Kuei, A. J., Lipnik, A. J., & Gaba, R. C. (2020). Emergent Transjugular

Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation in Acute Variceal Bleeding. *Seminars in Interventional Radiology*, 37(1), 3–13. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402015>

Patel, N., Sharma, B., & Samant, H. (2024). Cryptogenic Cirrhosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534228/>

Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. *Medicine*, 95(8), e2877. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002877>

Philipp, M., Blattmann, T., Bienert, J., Fischer, K., Hausberg, L., Kröger, J.-C., Heller, T., Weber, M.-A., & Lamprecht, G. (2022). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs conservative treatment for recurrent ascites: A propensity score matched comparison. *World Journal of Gastroenterology*, 28(41), 5944–5956. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i41.5944>

Poethko-Müller, C., Zimmermann, R., Hamouda, O., Faber, M., Stark, K., Ross, R. S., & Thamm, M. (2013). Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5), 707–715. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1673-x>

Pose, E., Piano, S., Juanola, A., & Ginès, P. (2024). Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology*, 166(4), 588-604.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.306>

Praharaj, D. L., & Anand, A. C. (2022). Clinical Implications, Evaluation, and Management of Hyponatremia in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(2), 575–594. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.09.008>

Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., & Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British Journal of Surgery*, 60(8), 646–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

Rajesh, S., George, T., Philips, C. A., Ahamed, R., Kumbar, S., Mohan, N., Mohanan, M., & Augustine, P. (2020). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World Journal of Gastroenterology*, 26(37), 5561–5596.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5561>

Rashed, E., & Soldera, J. (2022). CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review. *World Journal of Hepatology*, 14(12), 2025–2043. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i12.2025>

Ruf, A., Dirchwolf, M., & Freeman, R. B. (2022a). From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Annals of Hepatology*, 27(1), 100535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100535>

Ruf, A., Dirchwolf, M., & Freeman, R. B. (2022b). From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Annals of Hepatology*, 27(1), 100535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100535>

Saab, S., Zhao, M., Asokan, I., Yum, J. J., & Lee, E. W. (2021). History of Hepatic Encephalopathy Is Not a Contraindication to Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement for Refractory Ascites. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 12(8), e00378. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000378>

Salerno, F., Gerbes, A., Ginès, P., Wong, F., & Arroyo, V. (2007). Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*, 56(9), 1310–1318. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>

Sarin, S. K., Choudhury, A., Sharma, M. K., Maiwall, R., Al Mahtab, M., Rahman, S., Saigal, S., Saraf, N., Soin, A. S., Devarbhavi, H., Kim, D. J., Dhiman, R. K., Duseja, A., Taneja, S., Eapen, C. E., Goel, A., Ning, Q., Chen, T., Ma, K., ... APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. (2019). Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatology International*, 13(4), 353–390. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>

Schindler, P., Heinzow, H., Trebicka, J., & Wildgruber, M. (2020). Shunt-Induced Hepatic Encephalopathy in TIPS: Current Approaches and Clinical Challenges. *Journal of Clinical*

Medicine, 9(11), 3784. <https://doi.org/10.3390/jcm9113784>

Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838–851. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9)

Simonetto, D. A., Gines, P., & Kamath, P. S. (2020). Hepatorenal syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*, m2687. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>

Sturm, L., Praktiknjo, M., Bettinger, D., Huber, J. P., Volkwein, L., Schmidt, A., Kaeser, R., Chang, J., Jansen, C., Meyer, C., Thomas, D., Thimme, R., Trebicka, J., & Schultheiß, M. (2021). Prognostic Value of the CLIF-C AD Score in Patients With Implantation of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Hepatology Communications*, 5(4), 650–660. <https://doi.org/10.1002/hep4.1654>

Sturm, L., Schultheiss, M., Stöhr, F., Labenz, C., Maasoumy, B., Tiede, A., Praktiknjo, M., Seifert, L. L., Auer, T. A., Fehrenbach, U., Piecha, F., Harberts, A., Kluwe, J., Bruns, T., Pollmanns, M. R., Chang, J., Grobelski, J., Jansen, C., Meyer, C., ... Bettinger, D. (2025). The Freiburg Index of Post-TIPS Survival (FIPS) identifies patients at risk for further decompensation and ACLF after TIPS. *Journal of Hepatology*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.01.030>

Taki, Y., Kanazawa, H., Narahara, Y., Itokawa, N., Kondo, C., Fukuda, T., Harimoto, H., Matsushita, Y., Kidokoro, H., Katakura, T., Atsukawa, M., Kimura, Y., Nakatsuka, K., & Sakamoto, C. (2014). Predictive factors for improvement of ascites after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with refractory ascites. *Hepatology Research*, 44(8), 871–877. <https://doi.org/10.1111/hepr.12195>

Tandon, P., Ripoll, C., Assis, D., Wongcharatrawee, S., Groszmann, R. J., & Garcia-Tsao, G. (2016). The interpretation of hepatic venous pressure gradient tracings – excellent interobserver agreement unrelated to experience. *Liver International*, 36(8), 1160–1166. <https://doi.org/10.1111/liv.13065>

Tapper, E. B., & Parikh, N. D. (2023). Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its

Complications: A Review. JAMA, 329(18), 1589–1602.
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>

Trebicka, J., Bastgen, D., Byrtus, J., Praktijnjo, M., Terstiege, S., Meyer, C., Thomas, D., Fimmers, R., Treitl, M., Euringer, W., Sauerbruch, T., & Rössle, M. (2019). Smaller-Diameter Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stents Are Associated With Increased Survival. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(13), 2793-2799.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.042>

Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., Giovo, I., Uschner, F. E., Jansen, C., Jimenez, C., Mookerjee, R., Gustot, T., Albillos, A., Bañares, R., Jarcuska, P., Steib, C., Reiberger, T., Acevedo, J., Gatti, P., ... Özdogan, O. C. (2021). PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 74(5), 1097–1108. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019>

Trebicka, J., Gu, W., Ibáñez-Samaniego, L., Hernández-Gea, V., Pitarch, C., Garcia, E., Procopet, B., Giráldez, Á., Amitrano, L., Villanueva, C., Thabut, D., Silva-Junior, G., Martinez, J., Genescà, J., Bureau, C., Llop, E., Laleman, W., Palazon, J. M., Castellote, J., ... Bañares, R. (2020). Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1082–1091. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.024>

Tripathi, D., Stanley, A. J., Hayes, P. C., Travis, S., Armstrong, M. J., Tsochatzis, E. A., Rowe, I. A., Roslund, N., Ireland, H., Lomax, M., Leithead, J. A., Mehrzad, H., Aspinall, R. J., McDonagh, J., & Patch, D. (2020). Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the management of portal hypertension. *Gut*, 69(7), 1173–1192. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320221>

Tsoris, A., & Marlar, C. A. (2024). Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>

Vidal-Cevallos, P., Chávez-Tapia, N. C., & Uribe, M. (2022). Current approaches to hepatic encephalopathy. *Annals of Hepatology*, 27(6), 100757.

<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100757>

Vipani, A., Lindenmeyer, C. C., & Sundaram, V. (2021). Treatment of Severe Acute on Chronic Liver Failure: Management of Organ Failures, Investigational Therapeutics, and the Role of Liver Transplantation. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(8), 667. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001568>

Wang, L.-J., Yao, X., Qi, Q., & Qin, J.-P. (2023). Prevention and treatment of hepatic encephalopathy during the perioperative period of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(8), 1564–1573. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i8.1564>

Wang, P. L., Djerboua, M., & Flemming, J. A. (2023). Cause-specific mortality among patients with cirrhosis in a population-based cohort study in Ontario (2000–2017). *Hepatology Communications*, 7(7), e00194. <https://doi.org/10.1097/HCG.0000000000000194>

Weichselbaum, L., Lepida, A., Marot, A., Trépo, E., Moreno, C., & Deltenre, P. (2022). Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and refractory variceal bleeding: A systematic review with meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*, 10(8), 874–887. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12300>

Weissenborn, K. (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79(Suppl 1), 5–9. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>

Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., & Krom, R. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91–96. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50016>

Wong, F., Reddy, K. R., O’Leary, J. G., Tandon, P., Biggins, S. W., Garcia-Tsao, G., Maliakkal, B. J., Lai, J. C., Fallon, M. B., Vargas, H. E., Subramanian, R., Thuluvath, P. J., Kamath, P. S., Thacker, L., & Bajaj, J. S. (2019). Impact of Chronic Kidney Disease on

Outcomes in Cirrhosis. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 25(6), 870–880. <https://doi.org/10.1002/lt.25454>

Wu, X.-N., Xue, F., Zhang, N., Zhang, W., Hou, J.-J., Lv, Y., Xiang, J.-X., & Zhang, X.-F. (2024). Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. *BMC Public Health*, 24, 363. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17948-6>

Zahoor, F., Saeed, N.-S., Javed, S., Sadiq, H. Z., Mand Khan, F., Haider, M., Shafqat, M. N., Maqbool, A., & Chaudhry, A. (2023). Association of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Non-alcoholic Fatty Liver Disease With Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus*, 15(10), e47240. <https://doi.org/10.7759/cureus.47240>

Zhang, W., Jin, Y.-N., Sun, C., Zhang, X.-F., Li, R.-Q., Yin, Q., Chen, J.-J., & Zhuge, Y.-Z. (2024). Development and validation of a predictive model for acute-on-chronic liver failure after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(5), 1301–1310. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i5.1301>

Zhang, Y.-H., & Hu, B. (2024). Future directions of noninvasive prediction of esophageal variceal bleeding: No worry about the present computed tomography inefficiency. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 16(3), 108–111. <https://doi.org/10.4253/wjge.v16.i3.108>

Zhao, Y., Wang, Y., & Xu, J. (2023). Predictive Accuracy Comparison of Prognostic Scoring Systems for Survival in Patients Undergoing TIPS Placement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.10.050>

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von PD Dr. Johannes Chang durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Johannes Chang.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig zusammengestellt.

Die statistische Analyse und Auswertung mittels SPSS erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) sowie nach Anleitung durch Herrn Dr. Johannes Chang durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich in meinem Promotionsvorhaben bestärkt und bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. med. Johannes Chang, der diese Studie mit viel Engagement begleitet und mich mit seiner hohen fachlichen Expertise unterstützt hat. Seine stets verlässliche Unterstützung sowie seine motivierende und empathische Art hat den Promotionsprozess nicht nur erleichtert, sondern ihn zu einer wertvollen und bereichernden Erfahrung gemacht.

Zudem gilt mein Dank meinem initialen Doktorvater, Prof. Dr. Jürgen Rockstroh, der mir dieses spannende Thema anvertraut und mir die Möglichkeit gegeben hat, das Promotionsvorhaben in der Arbeitsgruppe für Portale Hämodynamik zu verwirklichen.

Außerdem möchte ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Partner für ihre ständige Motivation, Beratung und Unterstützung in allen Lebenslagen herzlich danken. Ein besonderer Dank gebührt meiner Mutter für ihre beständige Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Abschließend möchte ich meinen Freund*innen für den emotionalen Beistand und der Arbeitsgemeinschaft Portale Hämodynamik für den fachlichen Austausch danken.