



13. JULI 2018

Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock

Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Innere Medizin, Klinik II
Abteilung für Gastroenterologie
Prof. Dr. med. Georg Lamprecht
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock

Handwritten notes and signatures:
→ Kopf
Prof. Dr. med. Georg Lamprecht
Prof. Dr. med. Christian Schmidt
Prof. Dr. med. Sebastian Schröder

Ethikkommission an der
Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Büttner
andreas.buettner@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9900

Geschäftsstellenleiterin:

Swaantje Kohlschein
kautz@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9904

Geschäftsstelle:

ethik@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9939

Fax: +49 381 494-9902

Homepage:

www.ethik.med.uni-rostock.de

10.07.2018

Stellungnahme der Ethikkommission

Titel der Studie:

„Retrospektive Analyse von Patientendaten aus der
Routineversorgung von Patienten mit Leberzirrhose und
TIPS-Anlage“

Studienleiter vor Ort:

Prof. Dr. med. Georg Lamprecht
Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Innere Medizin, Klinik II
Abteilung für Gastroenterologie
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) **A 2018-0127**

Eingang Ethikkommission: 04.07.2018

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Georg Lamprecht,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojekts.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

Folgende Dokumente lagen zur Bewertung vor:

1. Anschreiben vom 02.07.2018
2. Checkliste (nicht-AMG-Studie)
3. Studienprotokoll
4. Anhang – Liste der zu erhebenden Parameter
5. Patienteninformation
6. Einwilligungserklärung

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.
3. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen


Univ.-Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission


Frank Stölken
Geschäftsstelle

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

Mitglieder der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorsitz: Herr Prof. Dr. med. Andreas Büttner
Facharzt für Rechtsmedizin

Mitglieder: Frau Dr. med. Barbara Hortian
Fachärztin für Physiologie

Herr Prof. Dr. Günther Kundt
Biometriker

Herr Dr. jur. Markus Glöckner
Jurist

Frau Katrin Jeremias
Krankenhausseelsorgerin

Herr Prof. Dr. med. Anselm Jünemann
Facharzt für Augenheilkunde

Frau Dr. med. Silke Müller
Fachärztin für Klinische Pharmakologie

Herr Prof. Dr. med. Carl-Friedrich Classen
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

Herr Dr. med. Michael Bolz
Facharzt für Frauenheilkunde / Geburtshilfe

Herr Prof. Dr. med. Gerhard Stuhldreier
Facharzt für Chirurgie
Facharzt für Kinderchirurgie

Frau Dr. med. Brigitte Kragl

Retrospektive Analyse von Patientendaten aus der Routineversorgung von Patienten mit Leberzirrhose und TIPS-Anlage

Zusammenfassung des Projekts

Retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufs von Patienten mit Leberzirrhose und TIPS-Anlage und einer Vergleichsgruppe ohne TIPS-Anlage unter Verwendung der im Rahmen der Routineversorgung erhobenen Daten.

Verantwortlichkeiten

- Studienleiter: Prof. Dr. med. Georg Lamprecht
- Beteiligte Wissenschaftler: Dr. med. Theresia Blattmann, Dr. med. Martin Philipp
- Beteiligte Doktoranden: Luisa Hausberg, Jörn Bienert, Kristian Fischer
- Finanzierung: Die Studie wird aus Forschungsmitteln der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie finanziert. Eine Drittmittelförderung besteht zum Zeitpunkt der Antragstellung nicht und ist zum Zeitpunkt der Antragstellung auch nicht geplant.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Während des natürlichen Verlaufs einer Leberzirrhose kommt es regelhaft zu einer portalen Hypertonie, die mit bedrohlichen Komplikationen einhergeht. Die wichtigsten sind dabei Ösophagusvarizen und therapierefraktärer Aszites. Eine weitere lebensbedrohliche Komplikation einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist das hepatorenale Syndrom. Durch eine renale Vasokonstriktion kommt es zu einem raschen Funktionsverlust der Nieren.

Die konventionelle Therapie der portalen Hypertension und des Aszites besteht aus nicht selektiven Betablockern und Diuretika. Blutende oder blutungsgefährdete Ösophagusvarizen können mittels endoskopischer Bandligatur therapiert werden, therapierefraktärer Aszites kann durch wiederholte Punktionen entlastet werden. Die Standardtherapie des hepatorenalen Syndroms besteht aus der Gabe von Vasokonstriktoren und Albumin. Diese Therapieoptionen sind nur begrenzt wirksam, haben teils relevante Nebenwirkungen und schränken die Lebensqualität durch wiederholte Krankenhausaufenthalte und invasive Eingriffe ein. Insgesamt ist die Prognose von Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose sehr ernst und die therapeutischen Optionen sind begrenzt [11, 23, 25, 33].

Ein weiterer Therapieansatz bei portaler Hypertonie ist die Anlage einer Verbindung zwischen der Pfortader und der unteren Hohlvene. Dies geschieht aufgrund der geringeren Invasivität mittlerweile fast ausschließlich interventionell durch einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS). Dabei wird ein Katheter nach Punktion der V. Jugularis in die obere Hohlvene eingebracht und von dort aus eine Stentverbindung zwischen rechter Lebervene und Pfortader geschaffen [26]. Eine wesentliche Nebenwirkung des TIPS sind das Auftreten oder die Verschlechterung einer vorbestehenden hepatischen Enzephalopathie. Weitere Komplikationen sind eine Verschlechterung der Leberfunktion durch eine verminderte Durchblutung des Lebergewebes über die Pfortader und Komplikationen durch die TIPS-Anlage selbst (in erster Linie intraabdominelle Blutungen und Infektionen). Darüber hinaus haben TIPS eine Tendenz zum spontanen Verschluss durch Thrombose in der Prothese oder in nach- bzw. vorgeschalteten Gefäßen (Lebervene und Portalvene) [5]. Durch die Stentanlage kommt es zu einer nachweisbaren kardialen Belastung, die Effekte sind jedoch begrenzt [18, 36, 10].

Zur Effektivität und Sicherheit einer TIPS-Anlage in den jeweiligen Indikationen wurden eine Reihe prospektiver Untersuchungen mit meist kleinen Patientenzahlen durchgeführt: Die ersten Studien zur TIPS-Anlage bei Ösophagusvarizenblutungen zeigten zwar eine geringere Rezidivblutungsneigung bei allerdings gleichem Gesamtüberleben und deutlich häufigeren Auftreten von hepatischen Enzephalopathien. Zum damaligen Zeitpunkt sah man daher keinen Vorteil in einer TIPS-Anlage verglichen mit der Standardtherapie [26]. Neuere Studien unter Verwendung moderner, PTFE-umhüllter Stents zeigten für die Indikation Ösophagusvarizenblutung eine deutliche Senkung des portalvenösen Drucks und eine im Vergleich zur Standardtherapie niedrigere Rate von Rezidivblutungen sowie ein besseres Überleben [16, 15, 24] bzw. eine geringere Rezidivblutungsrate ohne Unterschied im Gesamtüberleben [19].

Für die Indikation des therapierefraktären Aszites wurden in mehreren prospektiven Studien widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Zwar zeigte sich eine Besserung des Aszites, die TIPS-Anlage ging jedoch mit vermehrten hepatischen Enzephalopathien einher. Während einige Studien ein besseres Gesamtüberleben der TIPS-Gruppe zeigten [28, 30], fanden andere keinen Unterschied [17, 31] oder gar ein schlechteres Überleben [21]. Auch Metaanalysen konnten die Frage nach dem Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht abschließend klären [2, 29, 12, 14]. Bei Verwendung PTFE-umhüllter Stents werden bessere Ergebnisse beschrieben [35, 9, 8].

Aus pathophysiologischen Erwägungen sollte eine TIPS-Anlage die Nierenfunktion in der Situation eines hepatorenalen Syndroms verbessern können [18]. Nach TIPS-Anlage wurde in den oben genannten Studien zu therapierefraktärem Aszites eine Besserung der Nierenfunktion beobachtet, so dass eine TIPS-Anlage als mögliche Therapieoption bei einem hepatorenalem Syndrom betrachtet wird [27]. Überzeugende Studienresultate stehen jedoch aus. Hinzu kommt, dass sich eine schlechte Nierenfunktion durchgehend als prädiktiv für eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach TIPS-Anlage erwiesen hat und in den üblichen Prognose-Scores enthalten ist [20]. Es ergibt sich also eine Situation, in der ein Nierenversagen einen schlechten Verlauf nach TIPS-Anlage vorhersagt (und damit eigentliche eine Kontraindikation darstellt) gleichzeitig eine Indikation zur TIPS-Anlage sein soll. Ob und unter welchen Umständen eine Nierenfunktionsstörung durch die Anlage eines TIPS günstig beeinflusst wird ist Gegenstand intensiver Forschung an verschiedenen Standorten.

Um die Prognose genauer einschätzen zu können, werden verschiedene Scores verwendet. Die am häufigsten verwendeten Score-Systeme sind der Child-Pugh-Score und der MELD-Score [13]. Beide sind geeignet, die Prognose einzuschätzen. Eine klare Überlegenheit des einen über den anderen Score nachzuweisen gelang bisher nicht [4, 37]. Der MELD-Score wurde zum MELD-Na-Score erweitert, welcher zusätzlich eine mögliche Hyponatriämie miteinbezieht und die Prognose genauer vorhersagen soll [6, 1]. Es ist allerdings unklar, ob diese Scores lediglich die Prognose der Grundkrankheit wiedergeben oder ob sie zusätzlich auch helfen, das Interventionsrisiko bei TIPS-Anlage einzuschätzen [34].

Um angesichts dieser offenen Fragen weitere Erkenntnisse zur Effektivität und Sicherheit einer TIPS-Anlage in den verschiedenen Indikationen zu erlangen sind weitere Untersuchung unverzichtbar.

An der UMR werden seit vielen Jahren Patienten mit einer Leberzirrhose und portaler Hypertension mit einem TIPS versorgt. Indikationen sind überwiegend der therapierefraktäre Aszites mit und ohne begleitende Nierenfunktionsstörung sowie zu einem kleineren Teil Varizenblutungen mit hohem Rezidivrisiko. Diese Patienten werden üblicherweise in der spezialisierten Leberambulanz langfristig nachbetreut. Die hohe Zahl der TIPS-Anlagen und die gute Dokumentation der Patientendaten lassen eine retrospektive Untersuchung an unserem Patientenkollektiv in besonderer Weise aussichtsreich erscheinen, um die oben dargestellten Fragen unter „real life“ Bedingungen zu beantworten. Ein Vergleich mit Patienten, die keinen TIPS erhalten haben, ist dabei sinnvoll und notwendig, um spezifische Effekte der TIPS-Therapie bei diesen komplex erkrankten Patienten mit einer per se schlechten Prognose herausarbeiten zu können.

Projektziele

- Charakterisierung der an Leberzirrhose leidenden Patienten der Universitätsmedizin Rostock nach Demografie, Ätiologie, Erkrankungsschwere, Überleben, Hospitalisierungsfrequenz und Gründe für Hospitalisierungen sowie Komplikationen.
- Charakterisierung der TIPS-Patienten zusätzlich hinsichtlich Grund für TIPS-Anlage, Morbidität und Mortalität der TIPS-Anlage.
- Einschätzung der Effektivität und Sicherheit einer TIPS-Anlage bei den Indikationen Varizenblutung, therapierefraktärer Aszites sowie bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen anhand eines Vergleichs mit Patienten, bei denen in derselben Situation keine TIPS-Anlage erfolgte.
- Identifikation von Prädiktoren einer erhöhten Mortalität sowie Überprüfung der Güte bereits vorbeschriebener Prognosescores für Patienten mit und ohne TIPS-Anlage und Herausarbeiten einer eventuell unterschiedlichen Gewichtung der Parameter.

Zielgrößen

- Mortalität während des stationären Aufenthalts.

- Komplikationen der Leberzirrhose (Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Aszites, Nierenversagen, Notwendigkeit einer ITS-Behandlung).
- Komplikationen der TIPS-Anlage (hepatische Enzephalopathie, Blutung, Infektion, Notwendigkeit einer ITS-Behandlung).
- Überlebensdauer.
- Anzahl und Frequenz der Hospitalisierungen.

Studienpopulation

Es sollen alle Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden und die in den Jahren 2008 bis 2017 in der UMR eine TIPS-Anlage erhielten, anhand der Akten nachuntersucht werden. Zum Vergleich dienen an Leberzirrhose erkrankte Patienten aus demselben Zeitraum, die keinen TIPS erhielten. Die Erfassung der Patienten mit TIPS-Anlage erfolgt anhand der OPS-Nummern für eine TIPS-Anlage. Dadurch ist die Erfassung aller Patienten gewährleistet. Da diese Patienten üblicherweise ihre Nachsorge über die hepatologische Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock erhalten, liegen von ihnen Daten über den Langzeitverlauf vor. Die zu erwartende Patientenzahl überschreitet 400.

Die Vergleichsgruppe wird anhand von ICD10-Kodierungen erfolgen. Dazu werden die relevanten ICD10-Kodierungen der Patienten mit TIPS-Anlage als Suchkriterium gewählt. Durch dieses Vorgehen ist gewährleistet, dass Patienten mit vergleichbaren Erkrankungen für die Vergleichsgruppe gewählt werden. Die zu erwartende Patientenzahl überschreitet 550.

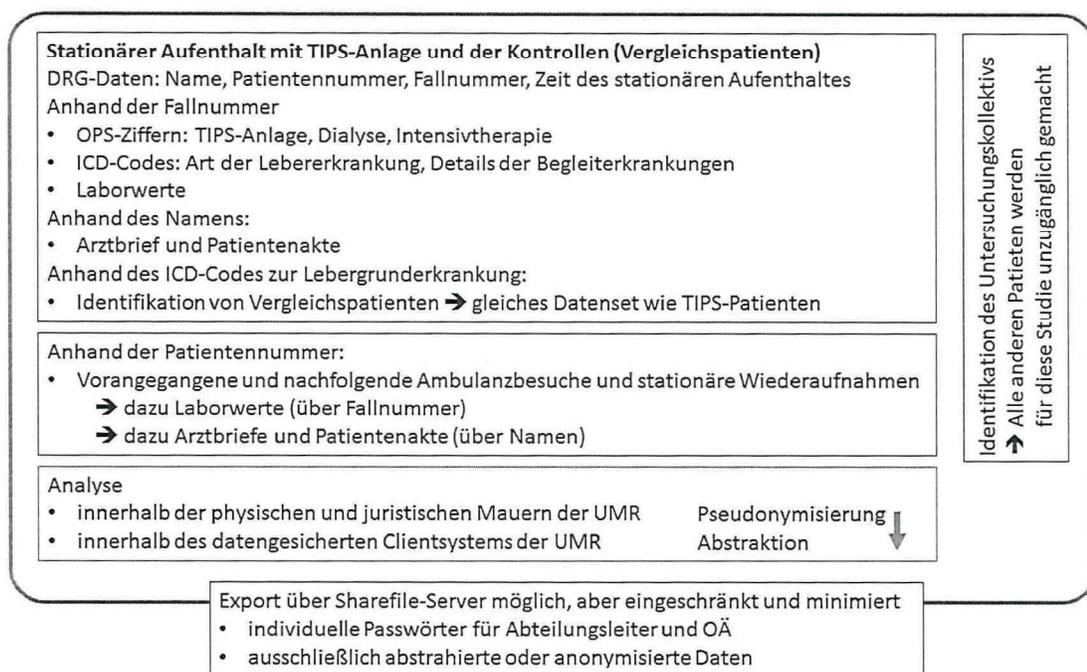
Patienten, bei denen für die Auswertung unverzichtbare Parameter und Laborwerte nicht erhoben wurden, werden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Patienten der Patientenliste werden unzugänglich gemacht. Labordaten werden in pseudonymisierter Weise zugeordnet. Arztbriefe und Akten über stationäre oder ambulante Aufenthalte bzw. Besuche können nur anhand des Namens analysiert werden. Die daraus gewonnen, ausschließlich studienspezifischen Daten werden abstrahiert und pseudonymisiert dem übrigen Datensatz zugeordnet. Hierdurch wird der Einblick in die Akte inhaltlich und zeitlich auf ein Minimum reduziert. Individuelle und pseudonymisierte Daten werden ausschließlich innerhalb der physischen und juristischen Mauern der Universitätsmedizin analysiert. Für den Export werden die Daten anonymisiert und abstrahiert.

Methodik und Durchführung

Es handelt sich um eine ausschließlich retrospektive Analyse der Behandlungsdaten aus der Routineversorgung der oben genannten Patientengruppen. Die Daten werden dabei aus einer pseudonymisierten Datenbank, die u.a. Laborwerte, demografische Daten (Alter, Geschlecht), ICD- und OPS-Codes enthält, entnommen. Um eine ausreichende Datenqualität für eine sinnvolle Auswertung sicherzustellen, ist – insbesondere bei Fragen zur Ätiologie und zu Komplikationen – ein Zugriff auf Arztbriefe und Patientenakten erforderlich. Diese Daten werden aus den Arztbriefen und Akten abstrahiert und pseudonymisiert in

der Datenbank ergänzt. Aus Datenschutzgründen und aufgrund der hohen Patientenzahlen sollen die Zugriffe auf Arztbriefe und Akten auf das erforderliche Minimum begrenzt werden. Wann immer möglich erfolgt die Datenerhebung durch eine Datenbankabfrage. Nach Abschluss der Datenerhebung und vor der weiteren statistischen Auswertung werden die Datensätze anonymisiert. Abbildung 1 zeigt das prinzipielle Vorgehen und die damit verbundenen Maßnahmen zum Daten- und Persönlichkeitsschutz. Eine Auflistung der zu erhebenden Parameter sowie eine Begründung warum die Erhebung zum Erreichen der Ziele der Studie erforderlich ist findet sich in Tabelle 1 auf Seite 7. Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgt durch Studenten der Universitätsmedizin Rostock im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit unter der Aufsicht eines approbierten Arztes der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie.

Abbildung 1: Prinzipielles Vorgehen und Maßnahmen zum Persönlichkeitsschutz



Biometrie

Die Daten werden mittels tabellarischer und grafischer Darstellung beschrieben. Vergleiche zwischen Patientengruppen erfolgen – je nach Art der Daten und Erfüllung der jeweiligen Voraussetzungen – mittels üblicher parametrischer und nichtparametrischer Testverfahren. Direkte Vergleiche zwischen den Gruppen werden aufgrund der retrospektiven Datenerhebung erschwert sein. Relevante Unterschiede z.B. in der Erkrankungsschwere sind zu erwarten. Eine Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren kann z.B. mittels entsprechend gematchter Patienten, mittels Kovarianzanalyse oder im Rahmen der Modellbildung erfolgen. Letztlich stellt dieses Problem – wie bei allen retrospektiven Studien – jedoch eine entscheidende Limitation dar, auf die bei der Interpretation der Ergebnisse entsprechend Rücksicht genommen werden wird.

Die Identifikation und Analyse relevanter Risiko- und Prognosefaktoren für Mortalität und

Komplikationen wird mittels (multipler) logistischer Regressionen erfolgen. Überlebenszeiten werden mittels Kaplan-Meier-Schätzung analysiert, Vergleiche von Überlebenszeiten mittels Log-Rank-Test und Einflussfaktoren auf Überlebenszeiten mittels Cox-Regression bewertet werden. Diese Analysen werden zusätzlich für die beiden Gruppen getrennt erfolgen, um Unterschiede in den Prognosefaktoren bzw. unterschiedliche gewichtete Prognosefaktoren aufzudecken.

Ob komplexere Verfahren der multivariaten Statistik hilfreich oder gar erforderlich sind, kann erst nach Abschluss der Datenerhebung entschieden werden.

Datenmanagement und Datenschutz

Die dargestellten Analysen erfolgen alle innerhalb des Verantwortungsbereiches der Gastroenterologie, ohne dass personenbezogene Daten diesen Bereich verlassen werden. Die geplante Analyse ist damit durch den Behandlungsvertrag der Patienten abgesichert. Aufgrund der ausschließlich retrospektiven Datenerhebung erfolgt keinerlei Beeinträchtigung oder gar Gefährdung der Patienten.

Aufgrund der Natur der Erkrankung und des langen Beobachtungszeitraums ist in der Zwischenzeit ein großer Teil der Patienten verstorben. Noch lebende Patienten sind teilweise nicht einwilligungsfähig oder nicht erreichbar. Würden alle diese Patienten von der Datenerfassung und Auswertung ausgeschlossen, so wird eine Analyse der Überlebenszeiten unmöglich und es wird eine inakzeptable systematische Abweichung zugunsten von Patienten mit günstigem Verlauf eintreten: Nur diese sind noch am Leben und zu einer wirksamen Einverständniserklärung in der Lage. Es ist daher nicht möglich nur Patienten mit einer spezifischen Einverständniserklärung für diese Studie einzuschließen, ohne die wissenschaftliche Zielsetzung und Auswertung zunichte zu machen.

Folgende Maßnahmen sind vorgesehen, um die persönlichen Daten der Patienten zu schützen:

- Die Datenerfassung erfolgt anhand einer pseudonymisierten Datenbank. In dieser Datenbank sind lediglich die für den Studienzweck notwendigen Daten enthalten.
- Nur falls aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten erforderlich erfolgt ein Zugriff auf Arztbrief oder Akte mittels der beim Studienleiter verschlossen aufbewahrten Pseudonymisierungsliste.
- Alle Daten, insbes. Akten und Arztbriefe, werden in Anwesenheit eines approbierten, an der UMR angestellten, der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie zugehörigen Arztes eingesehen und bearbeitet.
- Zugriff auf die Daten erhalten nur die unter Verantwortlichkeiten genannten Personen, welche im Rahmen ihres Arbeitsvertrags bzw. durch den Doktorandenvertrag zur Verschwiegenheit verpflichtet sind.
- Alle nicht vollständig anonymisierten Daten werden innerhalb des Terminal-Systems der UMR bearbeitet werden, aus dem nur über die persönlichen Passwörter des Abteilungsleiters und der Oberärzte Daten über den Sharefile-Server exportiert werden können.

- Sollte der Export von Patientendaten notwendig werden, z.B. für eine statistische Analyse, werden die Daten zuvor anonymisiert, so dass kein Rückschluss möglich sein wird.

Tabelle der zu erhebenden Parameter

Tabelle 1: Tabelle der zu erhebenden Parameter

Parameter	Grund den Parameter zu erheben	Hypothese und Quellen zum Parameter
Alter	Demographie	schlechterer Verlauf der Erkrankung bei höherem Alter [11]
Geschlecht	Demographie	Geschlecht ist als prognostischer Faktor beschrieben [11]
Grunderkrankung der Leber	Störgröße	Unterschiedliche Prognose je nach Grunderkrankung [32, 25]
Begleiterkrankungen (aktiver Alkoholkonsum, Herzinsuffizienz, Z.n. Myokardinfarkt, COPD, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz)	Störgröße	Begleiterkrankungen beeinflussen den Verlauf negativ
TIPS-Indikation	Zielgröße	Unterschiedliche TIPS-Indikationen gehen mit unterschiedlichen Prognosen einher [22]
Todesdatum, Alter bei Eintritt des Todes (in Jahren)	Berechnung des Überlebens (Zielgröße); für Tod, Aufnahme, Entlassung, und TIPS-Anlage ist das genaue Datum für die Überlebenszeitanalyse erforderlich	
Mortalität im stationären Aufenthalt	Zielgröße	
Aufnahmedatum	Ermitteln der Dauer und Häufigkeit stationärer Aufenthalte (Zielgröße)	

wird fortgesetzt

Parameter	Grund den Parameter zu erheben	Hypothese und Quellen zum Parameter
Aufenthalte in anderen Kliniken	Ermitteln der Dauer und Häufigkeit stationärer Aufenthalte (Zielgröße)	
Entlassungsdatum	Ermitteln der Dauer und Häufigkeit stationärer Aufenthalte (Zielgröße)	
Datum der TIPS-Anlage	Berechnung des Überlebens nach TIPS-Anlage (Zielgröße)	
ITS-Aufnahme	Zielgröße	Keine erhöhte Rate von ITS-Aufnahmen wegen TIPS-Anlage zu erwarten [5]
Notwendigkeit einer Dialyse bei Entlassung	Zielgröße	TIPS-Anlage verbessert die Nierenfunktion, sodass weniger Patienten von Dialyse abhängig werden [27, 10, 7, 18]
Ösophagusvarizenblutung	Zielgröße	
Kreatinin	Prognosefaktor, Berechnung des MELD-Scores, Ermitteln des AKIN-Stadiums	Verbesserung der Nierenfunktion durch TIPS-Anlage [27, 10, 7, 18], Kreatinin ist einer der wichtigsten Prognoseparameter [11, 38, 20]
AKIN-Stadium (Stadium 0-3)	Stratifizierung der Patienten nach Schwere des Nierenversagens	Einteilung gemäß [3]
Bilirubin	Prognosefaktor, Ermitteln des MELD-Scores und des Child-Pugh-Stadiums	Schlechtere Prognose bei erhöhtem Bilirubin [11, 38, 20]
Aszites	Zielgröße, Prognosefaktor, Ermitteln des Child-Pugh-Stadiums	Aszites als Zeichen einer Dekompensation zeigt eine schlechtere Prognose an [11, 38]
Gewicht	zur Quantifizierung des Aszites	
Hepatische Enzephalopathie	Zielgröße, Prognosefaktor, Ermitteln des Child-Pugh-Stadiums	HE ist eine typische TIPS-Komplikation [5], eine hepatische Enzephalopathie geht mit einer schlechteren Prognose einher [11].
Albumin	Ermitteln des Child-Pugh-Stadiums	Child-Pugh-Score ist ein häufig verwendeter und validierter Prognosescores [11]

wird fortgesetzt

Parameter	Grund den Parameter zu erheben	Hypothese und Quellen zum Parameter
Quick-Wert bzw. INR	Ermittel des MELD-Scores und des Child-Pugh-Stadiums	Child-Pugh-Score und MELD-Score als häufig verwendete und validierte Prognosescores [11]
Natrium	Ermitteln des MELD-Na-Scores	MELD-Na-Score soll die Prognose genauer einschätzen [6, 1]
CRP	Hinweis auf einen Infekt (Zielgröße)	Infekt als häufige TIPS-Komplikation [5] und als Auslöser für eine Dekompensation
Leukozyten	Hinweis auf einen Infekt (Zielgröße)	Infekt als häufige TIPS-Komplikation [5] und als Auslöser für eine Dekompensation
Hämoglobin	Hinweis auf stattgehabte Blutung, Prognosefaktor	In einigen Studien als Prognosefaktor identifiziert worden [11]
Thrombozyten	Störgröße	Erniedrigte Thrombozytenzahlen können mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Intraperitoneale Blutungen sind eine typische TIPS-Komplikation [5]
Diuretika-Einnahme	Störgröße	Höhe der erforderlichen Diuretikadosis als Hinweis auf die Effektivität des TIPS in der Indikation Aszits
Medikamente zur Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie	Störgröße	HE ist eine typische TIPS-Komplikation, daher ggf. erhöhter Bedarf einer HE-Prophylaxe in der TIPS-Gruppe
Medikamente zur Prophylaxe einer Varizenblutung	Störgröße	Bisher nur wenige Studien zu TIPS und Nicht-selektive Betablocker (NSBB) gleichzeitig. In neueren Studien zu PTFE-umhüllten Stents zeigt sich ein besseres bzw. gleiches Überleben und eine deutlich geringere Re-Blutungsrate [16, 15, 24].

Literatur

- [1] R. Ahmed, P. Santhanam, and Y. Rayyan. MELD-Na as a prognostic indicator of 30- and 90-day mortality in patients with end-stage liver disease after creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27(10):1226–1227, Oct. 2015.
- [2] A. Albillos, R. Bañares, M. González, M.-V. Catalina, and L.-M. Molinero. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *Journal of Hepatology*, 43(6):990–996, Dec. 2005.
- [3] P. Angeli, P. Gines, F. Wong, M. Bernardi, T. D. Boyer, A. Gerbes, R. Moreau, R. Jalan, S. K. Sarin, S. Piano, K. Moore, S. S. Lee, F. Durand, F. Salerno, P. Ca-

- raceni, W. R. Kim, V. Arroyo, and G. Garcia-Tsao. 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, 2015.
- [4] B. Angermayr, M. Cejna, F. Karnel, M. Gschwantler, F. Koenig, J. Pidlich, H. Mendel, L. Pichler, M. Wichlas, A. Kreil, M. Schmid, A. Ferlitsch, E. Lipinski, H. Brunner, J. Lammer, P. Ferenci, A. Gangl, and M. Peck-Radosavljevic. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 52(6):879–885, June 2003.
- [5] D. Bettinger, M. Schultheiss, T. Boettler, M. Muljono, R. Thimme, and M. Rössle. Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(10):1051–1061, 2016.
- [6] S. W. Biggins, W. R. Kim, N. A. Terrault, S. Saab, V. Balan, T. Schiano, J. Benson, T. Therneau, W. Kremers, R. Wiesner, P. Kamath, and G. Klintmalm. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 130(6):1652–1660, May 2006.
- [7] K. A. Brensing, J. Textor, J. Perz, P. Schiedermaier, P. Raab, H. Strunk, H. U. Klehr, H. J. Kramer, U. Spengler, H. Schild, and T. Sauerbruch. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*, 47(2):288–295, Aug. 2000.
- [8] M. Buechter, P. Manka, G. Gerken, A. Canbay, S. Blomeyer, A. Wetter, J. Altenbernd, A. Kahraman, and J. M. Theysohn. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Portal Hypertension: Patency Depends on Coverage and Interventionalist’s Experience. *Dig Dis*, 36(3):218–227, 2018.
- [9] C. Bureau, D. Thabut, F. Oberti, S. Dharancy, N. Carbonell, A. Bouvier, P. Mathurin, P. Otal, P. Cabarrou, J. M. Péron, and J. P. Vinel. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*, 152(1):157–163, 2017.
- [10] T. M. Busk, F. Bendtsen, J. H. Poulsen, J. O. Clemmesen, F. S. Larsen, J. P. Goetze, J. S. Iversen, M. T. Jensen, R. Møgelvang, E. B. Pedersen, J. N. Bech, and S. Møller. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 314(2):G275–G286, 2018.
- [11] G. D’Amico, G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44(1):217–231, Jan. 2006.
- [12] P. Deltenre, P. Mathurin, S. Dharancy, R. Moreau, P. Bulois, J. Henrion, F. R. Pruvot, O. Ernst, J. C. Paris, and D. Lebrech. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver International*, 25(2):349–356, Apr. 2005.
- [13] F. Durand and D. Valla. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology*, 42(1):S100–S107, Apr. 2005.

- [14] G. D'Amico, A. Luca, A. Morabito, R. Miraglia, and M. D'amico. Uncovered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 129(4):1282–1293, Oct. 2005.
- [15] J. C. Garcia-Pagán, M. Di Pascoli, K. Caca, W. Laleman, C. Bureau, B. Appenrodt, A. Luca, A. Zipprich, J. G. Abraldes, F. Nevens, J. P. Vinel, T. Sauerbruch, and J. Bosch. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *Journal of Hepatology*, 58(1):45–50, Jan. 2013.
- [16] J. C. García-Pagán, K. Caca, C. Bureau, W. Laleman, B. Appenrodt, A. Luca, J. G. Abraldes, F. Nevens, J. P. Vinel, J. Mössner, J. Bosch, and Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 362(25):2370–2379, June 2010.
- [17] P. Ginès, J. Uriz, B. Calahorra, G. Garcia-Tsao, P. S. Kamath, L. R. Del Arbol, R. Planas, J. Bosch, V. Arroyo, and J. Rodés. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*, 123(6):1839–1847, Dec. 2002.
- [18] M. Guevara, P. Ginès, J. C. Bandi, R. Gilabert, P. Sort, W. Jiménez, J. C. Garcia-Pagan, J. Bosch, V. Arroyo, and J. Rodés. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, 28(2):416–422, Aug. 1998.
- [19] I. L. Holster, E. T. T. L. Tjwa, A. Moelker, A. Wils, B. E. Hansen, J. R. Vermeijden, P. Scholten, B. v. Hoek, J. J. Nicolai, E. J. Kuipers, P. M. T. Pattynama, and H. R. v. Buuren. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*, 63(2):581–589, 2015.
- [20] P. S. Kamath, R. H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T. M. Therneau, C. L. Kosberg, G. D'Amico, E. R. Dickson, and W. R. Kim. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2):464–470, 2001.
- [21] D. Lebrech, N. Giuily, A. Hadengue, V. Vilgrain, R. Moreau, T. Poynard, A. Gadano, C. Lassen, J. P. Benhamou, and S. Erlinger. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J. Hepatol.*, 25(2):135–144, Aug. 1996.
- [22] F. Membreno, A. L. Baez, R. Pandula, E. Walser, and D. T.-Y. Lau. Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 20(3):474–481, Mar. 2005.
- [23] R. Moreau, R. Jalan, P. Gines, M. Pavesi, P. Angeli, J. Cordoba, F. Durand, T. Gustot, F. Saliba, M. Domenicali, A. Gerbes, J. Wendon, C. Alessandria, W. Laleman, S. Zeuzem, J. Trebicka, M. Bernardi, and V. Arroyo. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, 144(7):1426–1437.e9, June 2013.

- [24] B. Njei, T. R. McCarty, and L. Laine. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(4):852–858, 2016.
- [25] S. E. Roberts. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut*, 54(11):1615–1621, Nov. 2005.
- [26] M. Rössle. TIPS: 25 years later. *Journal of Hepatology*, 59(5):1081–1093, 2013.
- [27] M. Rössle and A. L. Gerbes. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*, 59(7):988–1000, 2010.
- [28] M. Rössle, A. Ochs, V. Gülberg, V. Siegerstetter, J. Holl, P. Deibert, M. Olschewski, M. Reiser, and A. L. Gerbes. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N. Engl. J. Med.*, 342(23):1701–1707, June 2000.
- [29] F. Salerno, C. Cammà, M. Enea, M. Rössle, and F. Wong. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*, 133(3):825–834, Sept. 2007.
- [30] F. Salerno, M. Merli, O. Riggio, M. Cazzaniga, V. Valeriano, M. Pozzi, A. Nicolini, F. Salvatori, and GIST. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology*, 40(3):629–635, Sept. 2004.
- [31] A. J. Sanyal, C. Genning, K. Reddy, F. Wong, K. V. Kowdley, K. Benner, and T. McCashland. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*, 124(3):634–641, Mar. 2003.
- [32] J. B. Saunders, J. R. Walters, A. P. Davies, and A. Paton. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ*, 282(6260):263–266, Jan. 1981.
- [33] S. Senanayake, M. Niriella, S. Weerasinghe, A. Kasturiratne, J. de Alwis, A. de Silva, A. Dassanayake, and H. de Silva. Survival of patients with alcoholic and cryptogenic cirrhosis without liver transplantation: a single center retrospective study. *BMC Research Notes*, 5(1):663, 2012.
- [34] E. K. Spengler, L. G. Hunsicker, S. Zarei, M. B. Zimmerman, and M. D. Voigt. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt does not independently increase risk of death in high model for end stage liver disease patients. *Hepatol Commun*, 1(5):460–468, July 2017.
- [35] H. K. Tan, P. D. James, K. W. Sniderman, and F. Wong. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(2):389–395, Feb. 2015.
- [36] A. Wannhoff, T. Hippchen, C. S. Weiss, K. Friedrich, C. Rupp, C. Neumann-Haefelin, M. Dollinger, C. Antoni, U. Stampfl, P. Schemmer, W. Stremmel, K. H. Weiss, B. Radeleff, H. A. Katus, and D. N. Gotthardt. Cardiac volume overload and pulmonary hypertension in long-term follow-up of patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 43(9):955–965, May 2016.
- [37] C. Zhou, C. Hou, D. Cheng, W. Tang, and W. Lv. Predictive accuracy comparison of MELD and Child-Turcotte-Pugh scores for survival in patients underwent TIPS

placement: a systematic meta-analytic review. *Int J Clin Exp Med*, 8(8):13464–13472, 2015.

- [38] A. Zipprich, G. Garcia-Tsao, S. Rogowski, W. E. Fleig, T. Seufferlein, and M. M. Dollinger. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International*, 32(9):1407–1414, Oct. 2012.