

**Der Einfluss eines präoperativ angelegten
transjugulären intrahepatischen portosystemischen
Shunts auf die Komplikationen der Leberzirrhose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Pauline Höfer

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Johannes Chang
2. Gutachterin: Prof. Dr. Birgit Stoffel-Wagner

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.09.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I - Abteilung für
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	14
1.5	Zusammenfassung	17
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	19
2.	Veröffentlichung	27
	Abstract	28
	Introduction	28
	Materials and Methods	29
	Results	32
	Discussion	34
	References	36
	Supplementary material	38
3.	Danksagung	53

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen (acute-on-chronic liver failure)
AD	Akute Dekompensation (acute decompensation)
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the curve
CLIF-C AD	Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation
CLIF-SOFA	Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure Assessment
CTP	Child-Turcotte-Pugh
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HE	Hepatische Enzephalopathie
HR	Hazard-ratio
HVPG	Lebervenenverschlussdruck-Messung (hepatic venous pressure gradient)
INR	International normalized ratio
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
ROC	Receiver operating characteristic
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
VOCAL	Veterans Outcomes and Costs Associated With Liver Disease

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Leberzirrhose ist ein Krankheitsbild mit hoher Inzidenz, sowohl in Deutschland als auch weltweit. Jährlich sterben über 1,3 Millionen Menschen an ihren Folgen (GBD 2017 Cirrhosis Collaborators, 2020). Damit ist sie die 11. häufigste Todesursache weltweit (Asrani et al., 2019). Kürzlich veröffentlichte Daten zeigen, dass die Leberzirrhose im Vergleich zu anderen chronischen Komorbiditäten bei stationärer Aufnahme deutschlandweit die höchste Krankenhaussterblichkeit aufweist (Gu et al., 2022). Die Leberzirrhose stellt das Endstadium chronischer Lebererkrankungen dar und ist durch den fibrotischen Umbau des Leberparenchyms gekennzeichnet (Angeli et al., 2018; Praktiknjo et al., 2018a). Zu Beginn bleibt die Leberzirrhose meist asymptomatisch und die Lebensqualität der Patient*innen uneingeschränkt. Man spricht hier von einem kompensierten Stadium.

Pro Jahr kommt es bei 5-7 % der Patient*innen zu einer Dekompensation bedingt durch die Abnahme der Leberfunktion und der Entwicklung einer portalen Hypertension und damit zum Stadium der Dekompensation (Angeli et al., 2018). Eine akute Dekompensation (AD) äußert sich unter anderem in der Ausbildung von Aszites, einer Ösophagusvarizenblutung und einer hepatischen Enzephalopathie (HE). Eine besonders gefürchtete Komplikation stellt das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) dar, welches durch ein Multiorganversagen und eine hohe 28-Tage Sterblichkeitsrate definiert ist (Arroyo et al., 2020; Moreau et al., 2013; Trebicka et al., 2020a). Bekannte Auslöser des ACLF sind bakterielle Infektionen, Varizenblutungen und übermäßiger Alkoholkonsum (Arroyo et al., 2016; Trebicka et al., 2021). Des Weiteren ist in den letzten Jahren mehrfach gezeigt worden, dass operative Eingriffe bei Patient*innen mit Leberzirrhose Auslöser eines ACLF sein können (Chang et al., 2021a, 2023; Klein et al., 2020).

Bei Patient*innen mit therapierefraktärem Aszites und/oder einer Ösophagusvarizenblutung stellt die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) für ausgewählte Patient*innen eine Behandlungsoption dar (Bureau et al., 2017; García-Pagán et al., 2020; Hernández-Gea et al., 2019; Trebicka, 2018). Hierbei wird eine

Kurzschlussverbindung zwischen der Pfortader und den Lebervenen geschaffen. Dies führt durch das Umgehen des erhöhten intrahepatischen Widerstandes zu einer Dekompression der portalen Hypertension (Bureau et al., 2017). In einigen Studien wurde die TIPS-Implantation als potentieller Auslöser eines ACLF diskutiert (Arroyo et al., 2016). Kürzlich wurde jedoch gezeigt, dass die Implantation eines TIPS einen zu vernachlässigen Effekt auf die Entwicklung eines ACLF hat (Chang et al., 2021a). Bei gut ausgewählten Patient*innen führt die TIPS-Anlage vielmehr zu einer besseren Überlebensrate und einem Rückgang der Rezidivblutungen bei Patient*innen mit Ösophagusvarizenblutung und ACLF (Trebicka et al., 2020b). Zuletzt wurde zudem in prospektiven Daten gezeigt, dass der präoperative Lebervenenverschlussdruck (HVPG, hepatic venous pressure gradient) für die postoperative Prognose relevant ist und bei Patient*innen mit Leberzirrhose, denen ein operativer Eingriff bevorsteht, als Prädiktor für das Überleben verwendet werden kann. Ein HVPG über 16 mmHg ist assoziiert mit höheren postoperativen Sterblichkeitsraten (Reverter et al., 2019).

In Zusammenschau dieser Daten stellt sich die Frage, ob gut ausgewählte Patient*innen von einem präoperativ implantierten TIPS, der eine Dekompression der portalen Hypertension zur Folge hat, profitieren könnten und somit das Risiko der Entwicklung eines postoperativen ACLF vermindert würde. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, den Einfluss einer präoperativen TIPS-Implantation auf die postoperativen Komplikationen und weitere Faktoren, die Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen ACLF haben, zu untersuchen.

Die folgende Zusammenfassung basiert auf der Grundlage der im Januar 2022 veröffentlichten Originalpublikation „Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score“ (Chang, Höfer et al.). Zur Veranschaulichung der präsentierten Ergebnisse wird Bezug genommen auf die Tabellen und Abbildung der Originalpublikation.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patientenselektion und Matching

In dieser Studie wurde der Verlauf nach einem chirurgischen Eingriff bei Patient*innen mit Leberzirrhose untersucht, wobei Patient*innen ohne vorherige TIPS-Implantation mit Patient*innen mit präoperativ implantiertem TIPS verglichen wurden. Die primären Endpunkte waren die Entwicklung eines ACLF innerhalb 28 bzw. 90 Tagen nach der Operation. Der sekundäre Endpunkt war die 1-Jahres-Sterblichkeit.

Für die Auswahl der Patient*innen für diese Studie wurde ein Screening von insgesamt 926 Leberzirrhose-Patient*innen der Abteilung für Innere Medizin I der Uniklinik Bonn zwischen 2006 und 2019 anhand elektronischer Krankenakten durchgeführt. Davon gehörten 363 Patient*innen zu einer Kohorte, die ohne präoperative TIPS-Anlage in dem oben genannten Zeitraum operiert wurden (No-TIPS-Kohorte). Für die Vergleichsgruppe, wurden 563 Patient*innen mit TIPS aus den Jahren 2008 bis 2019 aus der NEPTUN-Kohorte (Non-invasive Evaluation Program for TIPS and Follow Up Network; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03628807) identifier: NCT03628807) geprüft. Von dieser Kohorte wurden 86 Patient*innen nach der TIPS-Implantation operiert (TIPS-Kohorte). Die Indikationen für die TIPS-Implantation waren therapierefraktärer Aszites oder Varizenblutungen. Keine der TIPS-Anlagen war außerhalb der Indikation gemäß der Vorgabe der Leitlinie durchgeführt worden.

In beiden Gruppen wurden Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) außerhalb der Milan-Kriterien und Patient*innen mit Tumoroperationen ohne kurative Intention oder mit zum Zeitpunkt der Operation laufender oder stattgehabter Chemotherapie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patient*innen mit zuvor stattgefundenen Lebertransplantation exkludiert. Basierend auf diesen Ausschlusskriterien wurden 88 von den 363 Patient*innen der No-TIPS Kohorte und 6 von den 86 Patient*innen mit präoperativem TIPS ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein bereits zum Zeitpunkt der Operation bestehendes ACLF. Daher wurden zusätzlich in der No-TIPS Kohorte 37 und in der TIPS-Kohorte 10 weitere Patient*innen nicht in die Studie inkludiert.

Nach Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien konnten 238 Patient*innen aus der No-TIPS-Gruppe und 70 Patient*innen aus der TIPS-Gruppe in das 1:1 Propensity Score

Matching eingeschlossen werden. Die Matching-Kriterien beinhalteten das Geschlecht, das Alter ± 3 Jahre, die Ätiologie der Leberzirrhose, den Child-Turcotte-Pugh (CTP) - Score, den Model for End-Stage Liver Disease (MELD) -Score ± 3 Punkte, die Art der Operation (viszeralchirurgisch vs. nicht viszeralchirurgisch und Notfall-Operation vs. elektive Operation) und den American Society of Anaesthesiologists (ASA) Score. Für 45 Patient*innen der TIPS-Kohorte fand sich ein entsprechendes Match aus der No-TIPS Kohorte. Somit wurden 90 Patient*innen in die statistischen Analysen inkludiert. Zusätzlich wurde ein 1:2 Matching mit weiter gefassten Matching-Kriterien durchgeführt, um die Ergebnisse intern zu validieren und mehr Patient*innen einschließen zu können. Hierfür konnten insgesamt 176 Patient*innen, 62 aus der TIPS Gruppe und 114 aus der No-TIPS Gruppe, mit einbezogen werden (Veröffentlichung Abb. 1).

1.2.2 Datenerfassung

Aus den elektronischen Krankenakten wurden relevante Daten zum Verlauf vor und nach der Operation erfasst. Sowohl laborchemische Parameter als auch klinische Informationen wurden für einen Zeitraum von einem Jahr nach der Operation retrospektiv untersucht und ausgewertet. Der Fokus wurde hier insbesondere auf die im Zusammenhang mit der Leberzirrhose stehenden Komplikationen gelegt.

Für die Identifikation eines ACLF wurden die EASL-Chronic Liver Failure (CLIF) ACLF-Kriterien angewandt. Anhand des Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure Assessment (CLIF-SOFA) Scores wurde ein Organversagen diagnostiziert. Ein Leberversagen lag definitionsgemäß vor ab einem Serumbilirubin ≥ 12 mg/dL, ein akutes Nierenversagen ab einem Serumkreatinin ≥ 2 mg/L oder dem Beginn einer Dialyse und ein Versagen der Gerinnung ab einer International normalized ratio (INR) von $\geq 2,5$. Ein respiratorisches Versagen wurde diagnostiziert, wenn eine künstliche Beatmung über die postoperative Nachbeatmungszeit hinaus notwendig war oder bei einem Horowitz-Quotienten ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$) von ≤ 200 . Bei Notwendigkeit einer Vasopressor-Gabe wurde von einem Kreislaufversagen ausgegangen. Ein zerebrales Versagen wurde bei einer HE Grad III oder IV nach den West Haven Kriterien diagnostiziert. Zur Feststellung eines postoperativ aufgetretenen Aszites wurden verschiedene Bildgebungsmodalitäten (Computertomographie, Sonographie) und Befunde durchgeführter Parazentesen verwendet.

1.2.3 Statistische Analyse

Um die beiden Gruppen (TIPS und No TIPS Gruppe) miteinander zu vergleichen wurden nicht-parametrische Tests angewandt. Insbesondere die Laborwerte und klinisch relevante Befunde unmittelbar vor und zum Zeitpunkt der Operation wurden miteinander verglichen, um große Differenzen in der Ausgangssituation auszuschließen. Die 1-Jahres-Mortalität und die ACLF-Entwicklung nach 28 und 90 Tagen wurde mittels Kaplan-Meier Analyse mit Log-rank Test analysiert. Um Einflussfaktoren auf das Auftreten eines ACLF zu identifizieren wurde eine univariate Cox-Regression angewandt. Die sich hierbei als signifikant herausgestellten Prädiktoren wurden anschließend in eine multivariate Regression eingeschlossen, um die Unabhängigkeit dieser Faktoren zu testen. Für das multivariate Modell wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Der prädiktive Wert des Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation (CLIF-C AD) Scores in Bezug auf die ACLF Entwicklung innerhalb von 90 Tagen und ein optimaler Cut-Off sowohl für den CLIF-C-AD - als auch den MELD -Score wurde durch Gebrauch der Receiver operating characteristic (ROC)-Kurve und dem Youden Index bestimmt. In den Tabellen sind kontinuierliche Variablen als Median und Spannweite und kategoriale Variablen als absolute Zahlen und in Prozent angegeben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mittels SPSS (version 24, IBM, Armonk, NY,USA) und R (Version 4.0.2) durchgeführt.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Klinische Charakteristika der Kohorten

Insgesamt konnten 90 Patient*innen in die Analyse eingeschlossen werden. Aufgrund der vorher festgelegten engen Matching-Kriterien gab es hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Ätiologie der Leberzirrhose und des CTP-Scores keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen zum Zeitpunkt der Baseline. 71 Prozent ($n = 64$) der 90 Patient*innen waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 63 (TIPS) bzw. 64 (No TIPS) Jahre. Größtenteils (78 %, $n = 70$) konnte den Patient*innen präoperativ ein CTP-Stadium B zugeordnet werden. Der chronische Alkoholabusus als Ursache der Leberzirrhose war deutlich häufiger (71 %, $n = 64$) als die virale Genese (9 %, $n = 8$). Am häufigsten (78 %, $n = 70$) war den Patient*innen der ASA Score 3 zugeordnet. Der mediane CLIF-C-AD - Score zum

Zeitpunkt der Baseline war 46 Punkte. Der mediane MELD Score betraf 11 (TIPS) bzw. 10 (No-TIPS) Punkte. Bei Betrachtung der relevanten Blutwerte, wie zum Beispiel Natrium, AST, ALT, Albumin und INR, fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten auf (Veröffentlichung Tab. 1).

Eine Differenz zeigte sich präoperativ in der Häufigkeit und Ausprägung von gastrointestinalen Varizen. Bei einem Vergleich zum Zeitpunkt vor der TIPS-Implantation ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen (Veröffentlichung Tab. 1). Die Indikation für die TIPS-Implantation war bei 30 Patient*innen (67 %) ein therapierefraktärer Aszites. Bei den restlichen 15 Patient*innen (33 %) wurde ein TIPS aufgrund von Varizenblutungen implantiert. Die mediane Dauer von der TIPS-Implantation bis zur Operation betrug 6 Monate. Keine*r der Patient*innen wies zum Zeitpunkt der Operation eine hepatische Enzephalopathie auf.

Die chirurgischen Eingriffe wurden in viszeralchirurgische und nicht viszeralchirurgische Operationen unterteilt. Zusätzlich wurde zwischen Notfall-Operationen und elektiven Eingriffen unterschieden. In beiden Kohorten waren circa die Hälfte (53 %, n = 24) der Eingriffe viszeralchirurgisch (Veröffentlichung Tab. 1). Die Versorgung von Hernien, Cholezystektomien und Leberteilresektionen machten den Großteil der viszeralchirurgischen Operationen aus. Unter den nicht viszeralchirurgischen Eingriffen überwogen die orthopädischen Eingriffe in beiden Kohorten. Die Anzahl der Leberteilresektionen unterschied sich nicht signifikant (Veröffentlichung Zusatz Tab. S2A & Zusatz Tab. S2B).

Auch bei der Validierungskohorte mit 1:2 Matching und weniger strengen Matchingkriterien ergaben sich keine relevanten Unterschiede, sodass man auch hier von einer vergleichbaren Ausgangssituation ausgehen kann (Veröffentlichung Zusatz Tab. S3).

1.3.2 Postoperative Entwicklung eines ACLF

Anhand der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich, dass in der TIPS Kohorte postoperativ signifikant weniger Patient*innen ein ACLF entwickelten als in der No-TIPS-Kohorte. Dies trifft sowohl für den 28-Tage als auch den 90-Tage Zeitraum nach der Operation zu. Innerhalb von 28 Tagen wurden in der TIPS Kohorte 4 ACLF Fälle registriert, während in

der No TIPS Kohorte 13 Patient*innen ein ACLF entwickelten (9 % vs. 29 %, $p = 0,013$) (Veröffentlichung Zusatz Abb. S1). Innerhalb der 90 Tage waren es 6 in der TIPS-Gruppe und 15 in der No-TIPS-Gruppe (13 % vs. 33 %, $p = 0,020$) (Abb. 1). Diese Ergebnisse konnten durch die größere Validierungskohorte bestätigt werden (28 Tage: $n = 33$ [29 %] vs. $n = 6$ [10 %], $p = 0,004$ und 90 Tage: $n = 36$ [31 %] vs. $n = 9$ [15 %], $p = 0,016$) (Veröffentlichung Zusatz Abb. S2).

Bei Betrachtung der Schweregrade der ACLF-Fälle konnte ein Trend zu höheren Graden in der No-TIPS Kohorte beobachtet werden. Dieser war allerdings statistisch nicht signifikant. Das häufigste Organversagen im Rahmen des ACLF in beiden Kohorten war das Nierenversagen. Ein postoperatives ACLF trat sowohl in der TIPS als auch in der No-TIPS Gruppe am häufigsten in Zusammenhang mit einer Infektion auf (83 %) (Veröffentlichung Zusatz Tab. S4).

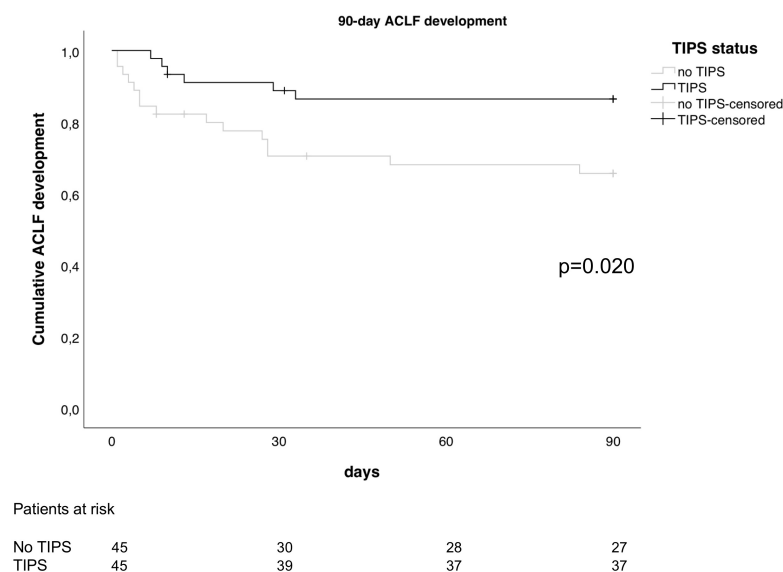


Abb. 1: Vergleich der postoperativen ACLF-Episoden innerhalb von 90 Tagen von der TIPS- und der No-TIPS Kohorte ($n=90$). Signifikanzniveau $p = 0,020$. (Chang et al., 2022)

1.3.3 Prädiktoren für die Entwicklung des postoperativen ACLF

In der Cox-Regression zeigte sich, dass die Patient*innen aus der No-TIPS Kohorte ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ACLF innerhalb von 90 Tagen und sogar ein 4-fach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 28 postoperativen Tagen hatten. Neben dem chirurgischen Eingriff selbst ohne angelegten TIPS stellten sich in der

multivariaten Cox-Regression außerdem der CLIF-C-AD Score und die Durchführung eines viszeralchirurgischen Eingriffs in Abgrenzung zu nicht viszeralchirurgischen Operationen als unabhängige Prädiktoren eines postoperativen ACLF heraus. Sowohl das zeitliche Ausmaß der Operation als auch die Leberbeteiligung hatte keine relevante Auswirkung. Ebenso gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ACLF und der Ätiologie der Leberzirrhose und dem Alter der Patient*innen (Veröffentlichung Tab.2 & Zusatz Tab. S5A). Auch mit dem MELD Score anstelle des CLIF-C-AD Scores als Teil der multivariaten Analyse blieben der MELD Score, die Operation ohne vorher angelegten TIPS und der viszeralchirurgische Eingriff als signifikante Prädiktoren bestehen (Veröffentlichung Zusatz Tab. S5B).

Um zu untersuchen, ob ein präoperativ angelegter TIPS auch einen relevanten Einfluss auf den postoperativen Verlauf nach nicht viszeralchirurgischen Eingriffen hat, wurde die gesamte Studienkohorte (n=90) anhand der Art der Operation in zwei Subkohorten unterteilt. Eine multivariate Analyse zeigte, dass nur ein viszeralchirurgischer Eingriff ohne vorherige TIPS-Implantation ein signifikanter Prädiktor für die ACLF-Entwicklung darstellt. Für die Subkohorte mit nicht viszeralchirurgischen Eingriffen konnte kein signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden (Veröffentlichung Zusatz Tab. S6A & Zusatz Tab. S6B).

1.3.4 Identifizierung von Hochrisikopatient*innen

Anhand einer ROC-Kurve für den CLIF-C-AD Score mit der 90-Tage Entwicklung eines ACLF als Endpunkt ergab sich für die Kohorte ohne TIPS Implantation eine signifikante Area under the curve (AUC) (Harrell's c 0.69; 95 % CI 0.534-0.876, $p = 0,041$). Dies deutet darauf hin, dass der CLIF-C-AD Score bei den Patient*innen ohne TIPS einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Risiko einer postoperativen ACLF Entwicklung aufweist. Mittels Youden-Index konnte ein CLIF-C-AD Score von 45 als optimaler Schwellenwert bestimmt werden. Bei Patient*innen mit einem CLIF-C-AD Score ≤ 45 konnte in der Kaplan-Meier Analyse kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Auftreten eines ACLF zwischen den zwei Kohorten festgestellt werden (Veröffentlichung Zusatz Abb. S3). Die Patient*innen mit einem Score >45 hatten jedoch einen signifikanten Vorteil, wenn präoperativ ein TIPS implantiert wurde ($p = 0,015$) (Veröffentlichung Abb. 2C). Neben dem CLIF-C-AD Score konnte auch für den MELD Score mittels Youden Index ein Schwellenwert ermittelt

werden. Dieser lag bei ≥ 10 Punkten (Harrell's c 0.660; 95 % CI 0.534-0.785, $p = 0,027$) (Veröffentlichung Zusatz Abb. S4A & Zusatz Abb. S4B).

1.3.5 Postoperativer Verlauf

Die mediane Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes betrug in beiden Gruppen 11 Tage. Patient*innen aus der No-TIPS Kohorte mussten häufiger im postoperativen Verlauf auf einer Intensive Care Unit (ICU) versorgt werden ($n = 11$ [24 %] vs. $n = 21$ [47 %], $p = 0,03$). Außerdem kam es bei mehr Patient*innen aus der No-TIPS-Kohorte zu Aszitesbildung nach dem chirurgischen Eingriff ($n = 15$ [33 %] vs. $n = 25$ [56 %], $p = 0,04$). Auch postoperative Bluttransfusionen waren in der Gruppe ohne TIPS signifikant häufiger ($n = 11$ [24 %] vs. $n = 20$ [44 %], $p = 0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit von postoperativen Infektionen ($n = 13$ [29 %] vs. $n = 19$ [42 %], $p = 0,19$) und dem Auftreten von Episoden einer hepatischen Enzephalopathie ($n = 5$ [11 %] vs. $n = 4$ [9 %], $p = 0,73$) (Veröffentlichung Tab. 4).

1.3.6 1-Jahres-Mortalität

Auch in der 1-Jahres-Mortalität als sekundärer Endpunkt konnten signifikante Unterschiede gesehen werden. Die 1-Jahres Mortalität war in der No-TIPS Kohorte mit 38 % deutlich höher als in der TIPS-Kohorte mit 18 % ($n=17$ vs. $n=8$, $p = 0,023$) (Veröffentlichung Abb. 2B). Insgesamt starben 25 der 90 Patient*innen innerhalb von 365 Tagen nach der Operation. Die meisten Todesfälle ($n= 21$ [84 %]) sowohl in der TIPS als auch in der No-TIPS Kohorte waren mit dem Auftreten eines ACLF assoziiert (Veröffentlichung Zusatz Tab. S7). In einer Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass ein hoher CLIF-C AD Score und eine Operation ohne präoperative TIPS-Anlage ebenfalls unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahres-Sterblichkeit sind. Eine Hazard Ratio (HR) von 3,2 bestätigte, dass auch das Mortalitätsrisiko durch eine Operation ohne vorherige TIPS Implantation auf mehr als das 3-fache ansteigt. Die Art des Eingriffs hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate (Veröffentlichung Tab. 5).

1.4 Diskussion

Diese Studie vergleicht den postoperativen Verlauf von Patient*innen mit Leberzirrhose mit und ohne vorherige TIPS-Implantation. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patient*innen mit einem CLIF-C-AD Score <45 zum Operationszeitpunkt mit viszeralchirurgischen Eingriffen ein signifikant geringeres Risiko haben postoperativ ein ACLF zu entwickeln, wenn zuvor ein TIPS angelegt wurde. Außerdem wiesen Patient*innen mit einem präoperativ angelegten TIPS eine signifikant niedrigere 1-Jahres-Mortalität auf.

Chirurgische Eingriffe sind bei Patient*innen mit Leberzirrhose bekanntermaßen mit einem hohen Risiko für Komplikationen vergesellschaftet. Trotz fortschrittlichen chirurgischen Techniken und ausführlicher präoperativer Risikostratifizierung anhand etablierter Scores kommt es in vielen Fällen zu einem komplikationsreichen postoperativen Verlauf und einem frühzeitigen Versterben. Chirurgische Eingriffe bei Zirrhose-Patient*innen sind mit Sterblichkeitsraten von 10 bis 57 % assoziiert (Friedman, 2010; Gil et al., 2004; de Goede et al., 2012). Das hohe perioperative Komplikations- und Mortalitätsrisiko ist häufig ein Grund, weshalb bei Patient*innen mit Zirrhose Operationen nicht durchgeführt werden. Somit kann es sein, dass diesem Patientenkollektiv eine kurative Therapie verwehrt bleibt.

Eine Besonderheit unserer Studie ist, dass die Entwicklung eines ACLF als primärer Endpunkt bei Patient*innen mit und ohne präoperativ angelegten TIPS untersucht wird. Bisher gibt es nur wenige Studien, die ein ACLF als primären Endpunkt untersuchen und stammen zum Großteil aus der Arbeitsgruppe. Dabei stellt die Entwicklung eines ACLF eines der Hauptrisiken für Patient*innen mit Leberzirrhose dar und beeinflusst somit maßgeblich die weitere Prognose. Eine aktuelle Studie zeigte jüngst, dass 24 % der Patient*innen mit Leberzirrhose nach einem chirurgischen Eingriff ein ACLF entwickeln (Klein et al., 2020). Kürzlich wurde in pathophysiologischen Überlegungen dazu in präklinischen Versuchen gezeigt, dass extrahepatische viszeralchirurgische Eingriffe zu einer Erhöhung des HVPGs und damit zu einer Aggravation der portalen Hypertonie führen. Dies könnte eine Rolle in der postoperativen Dekompensation oder Entwicklung eines ACLF nach chirurgischen Eingriffen spielen (Chang et al., 2021b). Die bekannte hohe ACLF-assozierte Sterblichkeit (Moreau et al., 2013; Trebicka et al., 2020a) spiegelt sich auch in unseren

Ergebnissen wider, denn die meisten Todesfälle in unserer Kohorte waren mit einem ACLF assoziiert. Dennoch ist der Pathomechanismus für ein postoperatives ACLF noch nicht ausreichend bekannt.

Der Pfortaderhochdruck ist bereits als Prädiktor für frühzeitiges postoperatives Versterben untersucht worden (De Stefano et al., 2019). Laut aktuellen Daten einer prospektiven Studie wurde insbesondere ein HVPg > 16 mmHg vor chirurgischen Eingriffen als Risikofaktor für erhöhte postoperative Sterblichkeit identifiziert (Reverter et al., 2019). Hierdurch wird der Gebrauch einer präoperativen TIPS-Implantation zur Dekompression der portalen Hypertension impliziert. Dies ist allerdings bislang nicht in den Leitlinien verankert, unter anderem da prospektive Daten zu diesem Thema fehlen. In einzelnen Serien konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Senkung des HVPgs durch die Implantation eines TIPS bei 52-85 % der Patient*innen wichtige chirurgische Eingriffe ermöglichen könnte (Jain et al., 2018; Philip und Thornburg, 2018; Schmitz et al., 2020; Tabchouri et al., 2019).

Insgesamt gibt es jedoch bislang nur wenige Daten, die das postoperative Outcome bei Patient*innen mit TIPS mit dem von Patient*innen ohne TIPS vergleichen (Tabchouri et al., 2019; Vinet et al., 2006). Daher ist die Aussage unserer Studie von großer Bedeutung, auch im Hinblick auf die Verbesserung der Prognose dieser Patient*innen. Um eine valide Aussage über den Einfluss eines TIPS auf die postoperativen Komplikationen zu treffen, ist es von großer Bedeutung strenge Matching-Kriterien zum Operationszeitpunkt bei der Auswahl der Kohorten zu berücksichtigen. Dies wurde in vorherigen Studien nicht beachtet und ist daher ein Alleinstellungsmerkmal unserer Studie. Um Einflussfaktoren möglichst gut zu kontrollieren wurden unsere Kohorten hinsichtlich wichtiger Prädiktoren, wie der Leberfunktion (CTP und MELD-Score), des ASA Scores, der Art der Operation, des Alters, des Geschlechts und der Ätiologie der Leberzirrhose aufeinander abgestimmt.

Bezüglich der Art des Eingriffs zeigen unsere Daten, dass insbesondere Patient*innen mit viszeralchirurgischen Eingriffen von einer präoperativen TIPS-Anlage profitieren. Es ist bekannt, dass die Krankenhaussterblichkeit bei Patient*innen mit Leberzirrhose von der Art des Eingriffs abhängt (Johnson et al., 2021; Lopez-Delgado et al., 2016). Dass abdominelle Operationen mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind als orthopädische Eingriffe, wurde in einer großen amerikanischen Studie gezeigt (Mahmud et al., 2019). Im

Rahmen dieser Studie wurde für eine verbesserte Voraussage der postoperativen Mortalität von Patient*innen mit Leberzirrhose der Veterans Outcomes and Costs Associated With Liver Disease (VOCAL)-Penn Score etabliert. Im Gegensatz zu vielen anderen Scores werden hier operationsspezifische Parameter, wie die Art der Operation, mit einberechnet. Dadurch wurde die Vorhersage der Mortalität deutlich verbessert (Kalo et al., 2023; Mahmud et al., 2022). Im Kontext einer präoperativen TIPS-Anlage als Prädiktor für das postoperative Outcome sind für die Anwendung des VOCAL-Penn Scores weitere Studien notwendig.

Trotz der sehr detailliert charakterisierten Kohorte und dem möglichst vollständigen Ausschluss von Störfaktoren, gibt es für unsere Studie einige Limitationen. Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Studie, die aus einer eher kleinen Kohorte besteht. Allerdings ist es bislang die größte ihrer Art. Außerdem werden unsere Ergebnisse durch die großzügiger gematchte Vergleichskohorte mit dem 1:2 Matching untermauert und bestätigt. Durch diese Vergleichskohorte gelang es uns fast alle TIPS Patient*innen der Ausgangskohorte in unsere Studie einzuschließen und somit das Risiko eines Selektionsbias zu minimieren.

Ein weiterer relevanter Einflussfaktor könnte ein fortgeführter Alkoholabusus sein. Retrospektiv war es nicht möglich den Alkoholkonsum der Patient*innen genauer zu evaluieren. Nach den Kriterien des National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) ergaben sich bei unseren Patient*innen jedoch keine Hinweise auf einen fortgeführten schädigenden Alkoholabusus.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist, dass HVP-G-Messwerte nicht routinemäßig präoperativ erfasst wurden. Dies ist jedoch nur im prospektivem Studiendesign möglich. Dennoch ergaben sich in Hinsicht auf Surrogatparameter für die portale Hypertension, wie zum Beispiel die Milzgröße, keine Unterschiede zwischen den zwei Kohorten. In weiterführenden Studien sollte ermittelt werden, in welchem Maße der portosystemische Druck präoperativ idealerweise gesenkt werden sollte.

Zuletzt könnte die bei Patient*innen mit Leberzirrhose bestehende Sarkopenie einen weiteren nicht ausreichend beachteten Einfluss haben. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass

die Sarkopenie bei Patient*innen mit Leberzirrhose mit erhöhten ACLF-Raten einhergeht (Praktiknjo et al., 2019, 2018b). Außerdem deuten Studien daraufhin, dass die Sarkopenie das Risiko für postoperative Komplikationen erhöht (Berardi et al., 2020; Peng et al., 2021; Shen et al., 2017). Es konnte beobachtet werden, dass eine TIPS-Implantation zu einer Zunahme der Muskelmasse und einer Verbesserung des Ernährungsstatus führen kann (Artru et al., 2020; Gazda et al., 2023; Liu et al., 2022). Das wiederum würde bedeuten, dass die TIPS-Kohorte damit einen Vorteil gegenüber der No-TIPS Kohorte aufweisen könnte. In unserer Studie wurde als Surrogatparameter der BMI zum Zeitpunkt der Operation verglichen und es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Allerdings ist zu beachten, dass der BMI nicht direkt mit dem Ausmaß der Sarkopenie korreliert, sondern durch viele weitere Faktoren beeinflusst wird. Zusammengefasst wäre es von Interesse die Rolle der Sarkopenie in Bezug auf das postoperative Outcome weitergehend zu untersuchen.

1.5 Zusammenfassung

Es ist schon lange bekannt, dass chirurgische Eingriffe bei Patient*innen mit einer Leberzirrhose ein großes Risiko für die Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens darstellen und mit erhöhten Sterblichkeitsraten einhergehen. Neben vielen bekannten Risikofaktoren für einen komplikationsreichen postoperativen Verlauf zeigte sich in neueren Studien, dass auch die Art der Operation eine wichtige Rolle spielt. Außerdem scheint die portale Hypertension ein entscheidender Einflussfaktor für das postoperative Outcome zu sein.

In dieser Studie wurde der postoperative Verlauf von Patient*innen mit präoperativer Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts mit dem von Patient*innen ohne Shunt verglichen. Bezüglich der Eingriffsart wurden Patient*innen mit viszeralchirurgischen mit nicht viszeralchirurgischen Operationen verglichen. Um einen vergleichbaren präoperativen Ausgangspunkt zu gewährleisten wurden strenge Matching-Kriterien berücksichtigt. Als primärer Endpunkt wurde die Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens untersucht. Zusätzlich wurde die 1-Jahres-Sterblichkeit und der weitere klinische Verlauf beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, dass gut ausgewählte Patient*innen von einem präoperativ angelegten transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt profitieren können. Nach viszeralchirurgischen Operationen traten bei Patient*innen mit Shunt signifikant weniger Komplikationen im postoperativen Verlauf auf als bei Patient*innen ohne, insbesondere in Bezug auf Episoden eines akut-auf-chronischen Leberversagens. Innerhalb von 90 Tagen nach der Operation kam es bei 6 Patient*innen aus der Gruppe mit Shunt und bei 15 Patient*innen aus der Gruppe ohne Shunt zu einem akut-auf-chronischen Leberversagen (13 % vs. 33 %, $p = 0,020$). Auch die 1-Jahres-Sterblichkeit war bei Patient*innen mit präoperativer Shunt-Anlage signifikant geringer ($n=8$ [18 %] vs. $n=17$ [38%], $p = 0,023$).

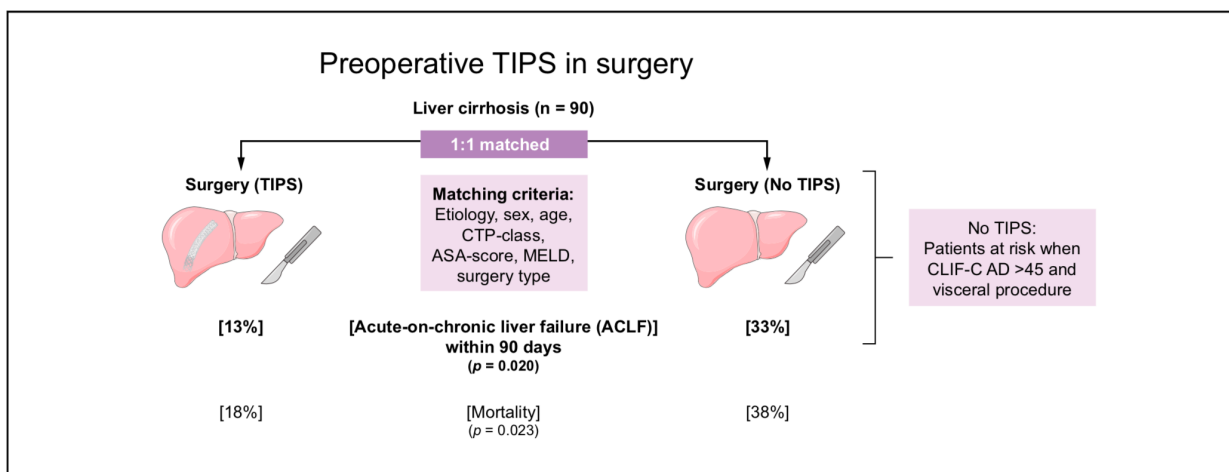


Abb. 2: Grafische Übersicht der Studie (Chang et al., 2022)

Zudem zeigte sich, dass der Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation (CLIF-C-AD) Score in diesem Setting als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines akut-auf-chronischen Leberversagens dienen kann. Als Cut-Off für ein erhöhtes Risiko eines postoperativen akut-auf-chronischen Leberversagens konnte ein CLIF-C-AD Score von >45 ermittelt werden. Dies deutet daraufhin, dass vor allem Patient*innen mit hohem CLIF-C-AD Score als Hochrisikopatient*innen gelten und einen Vorteil durch eine präoperative Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts erlangen könnten. Weitere Studien zur Validierung dieser Ergebnisse insbesondere prospektiver Natur und genauere Untersuchungen, bei wem und inwieweit der Pfortaderdruck gesenkt werden sollte, sind notwendig. Eine Dekompression der portalen Hypertonie

könnte das perioperative Risiko minimieren und gegebenenfalls entscheidende chirurgische Eingriffe ermöglichen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

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

Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020; 382: 2137–2145

Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, Fernández J, To U, García-Tsao G, Schnabl B. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primer* 2016; 2: 1–18.

Artru F, Miquet X, Azahaf M, Labreuche J, Ntandja Wandji LC, Sergent G, Nobécourt A, Toumelin P, Lassailly G, Dharancy S, Ernst O, Mathurin P, Louvet A. Consequences of TIPSS placement on the body composition of patients with cirrhosis and severe portal hypertension: a large retrospective CT-based surveillance. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1516–1526

Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151–171

Berardi G, Antonelli G, Colasanti M, Meniconi R, Guglielmo N, Laurenzi A, Ferretti S, Sandri GBL, Spagnoli A, Moschetta G, Schininá V, Antonini M, Marignani M, Ettorre GM. Association of Sarcopenia and Body Composition With Short-term Outcomes After Liver Resection for Malignant Tumors. *JAMA Surg* 2020; 155(11): e203336

Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, Mathurin P, Otal P, Cabarrou P, Péron JM, Vinel JP. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With

Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017; 152: 157–163

Chang J, Bamarni A, Böhling N, Zhou X, Klein LM, Meinke J, Duerr GD, Lingohr P, Wehner S, Brol MJ, Rockstroh JK, Kalff JC, Manekeller S, Meyer C, Spengler U, Jansen C, Arroyo V, Strassburg CP, Trebicka J, Praktiknjo M. Elective Surgery but not Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Precipitates Acute-On-Chronic Liver Failure. *Hepatology Commun* 2021a; 5(7): 1265–1277

Chang, J., Höfer, P., Böhling, N., Lingohr, P., Manekeller, S., Kalff, J. C., Dohmen, J., Kaczmarek, D. J., Jansen, C., Meyer, C., Strassburg, C. P., Trebicka, J., & Praktiknjo, M.. Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score. *JHEP reports* 2022; 4(3): 100442.

Chang J, Hoffstall S, Gödiker J, Lehmann J, Schwind L, Lingohr P, Manekeller S, Wehner S, Strassburg CP, Chang P, Praktiknjo M. Surgical site infections are independently associated with the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in liver cirrhosis. *Liver Transpl* 2023; 29: 928–939

Chang J, Meinke J, Geck M, Hebest M, Böhling N, Dolscheid-Pommerich R, Stoffel-Wagner B, Kristiansen G, Overhaus M, Peyman LO, Klein S, Uschner FE, Brol MJ, Vilz TO, Lingohr P, Kalff JC, Jansen C, Strassburg CP, Wehner S, Trebicka J, Praktiknjo M. Extrahepatic Surgery in Cirrhosis Significantly Increases Portal Pressure in Preclinical Animal Models. *Front Physiol* 2021b; 12: 720898

De Stefano F, Garcia CR, Gupta M, Marti F, Turcios L, Dugan A, Gedaly R. Outcomes in patients with portal hypertension undergoing gastrointestinal surgery: A propensity score matched analysis from the NSQIP dataset. *Am J Surg* 2019; 217: 664–669

Friedman LS. Surgery in the Patient with Liver Disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010; 121: 192–205

García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep 2020; 2(4): 100122

Gazda J, Di Cola S, Lapenna L, Khan S, Merli M. The Impact of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Nutrition in Liver Cirrhosis Patients: A Systematic Review. Nutrients 2023; 15(7): 1617

GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5(3): 245–266

Gil A, Martínez-Regueira F, Hernández-Lizoain JL, Pardo F, Olea JM, Bastarrika G, Cienfuegos JA, Bilbao JL. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt prior to abdominal tumoral surgery in cirrhotic patients with portal hypertension. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 46–52

de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis; A systematic review. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26: 47–59

Gu W, Hortlik H, Erasmus H-P, Schaaf L, Zeleke Y, Uschner FE, Ferstl P, Schulz M, Peiffer K-H, Queck A, Sauerbruch T, Brol MJ, Rohde G, Sanchez C, Moreau R, Arroyo V, Zeuzem S, Welsch C, Trebicka J. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). Lancet Reg Health Eur 2021; 12: 100240

Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, Ibañez-Samaniego L, Silva-Junior G, Martinez J, Genescà J, Bureau C, Trebicka J, Llop E, Laleman W, Palazon JM, Castellote J, Rodrigues S, Gluud LL, Noronha Ferreira C, Barcelo R, Cañete N, Rodríguez M, Ferlitsch A, Mundi JL, Gronbaek H, Hernández-Guerra M, Sassatelli R, Dell'Era A, Senzolo M, Abraldes JG, Romero-Gómez M, Zipprich A, Casas M, Masnou H, Primignani M, Krag A, Nevens F, Calleja JL, Jansen C, Robic MA, Conejo

I, Catalina MV, Albillos A, Rudler M, Alvarado E, Guardascione MA, Tantau M, Bosch J, Torres F, Garcia-Pagán JC, International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019; 69(1): 282-293

Jain D, Mahmood E, V-Bandres M, Feyssa E. Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 330–337

Johnson KM, Newman KL, Green PK, Berry K, Cornia PB, Wu P, Beste LA, Itani K, Harris AHS, Kamath PS, Ioannou GN. Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis. *Ann Surg* 2021; 274(4): e345-e354

Kalo E, George J, Read S, Majumdar A, Ahlenstiel G. Evolution of risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. *Hepatol Int* 2023; 17(3): 542–545

Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, Praktiknjo M, Kalf JC, Schulz M, Spengler U, Strassburg C, Cárdenas A, Arroyo V, Trebicka J. The Development and Outcome of Acute-on-Chronic Liver Failure After Surgical Interventions. *Liver Transpl* 2020; 26(2): 227-237

Liu J, Ma J, Yang C, Chen M, Shi Q, Zhou C, Huang S, Chen Y, Wang Y, Li T, Xiong B. Sarcopenia in Patients with Cirrhosis after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Radiology* 2022; 303: 711–719

Lopez-Delgado JC, Ballus J, Esteve F, Betancur-Zambrano NL, Corral-Velez V, Mañez R, Betbese AJ, Roncal JA, Javierre C. Outcomes of abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22(9): 2657–2667

Mahmud N, Fricker Z, Lewis JD, Taddei TH, Goldberg DS, Kaplan DE. Risk Prediction Models for Postoperative Decompensation and Infection in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(5): e1121–e1134

Mahmud N, Fricker Z, Serper M, Kaplan DE, Rothstein KD, Goldberg DS. In-Hospital mortality varies by procedure type among cirrhosis surgery admissions. *Liver Int* 2019; 39(8): 1394–1399

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. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144(7):1426-1437

Peng Y-C, Wu C-H, Tien Y-W, Lu T-P, Wang Y-H, Chen B-B. Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy. *Eur Radiol* 2021; 31(4): 2472–2481

Philip M, Thornburg B. Preoperative Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement for Extrahepatic Abdominal Surgery. *Semin Interv Radiol* 2018; 35(3): 203–205

Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, Jansen C, Feist A, Chang J, Grimm J, Lehmann J, Strassburg CP, Abraldes JG, Kukuk G, Trebicka J. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018b; 67(3): 1014-1026

Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, Pohlmann A, Lattanzi B, Krabbe VK, Strassburg CP, Arroyo V, Merli M, Meyer C, Trebicka J. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10(4): e00025

Praktiknjo M, Lehmann J, Nielsen MJ, Schierwagen R, Uschner FE, Meyer C, Thomas D, Strassburg CP, Bendtsen F, Møller S, Krag A, Karsdal MA, Leeming DJ, Trebicka J. Acute decompensation boosts hepatic collagen type III deposition and deteriorates experimental and human cirrhosis. *Hepatol Commun* 2018a; 2(2): 211-222

Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abrales JG, Llop E, Flores A, Martínez-Palli G, Blasi A, Martínez J, Turon F, García-Valdecasas JC, Berzigotti A, de Lacy AM, Fuster J, Hernández-Gea V, Bosch J, García-Pagán JC. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol* 2019; 71(5): 942-950

Schmitz A, Haste P, Johnson MS. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Creation Prior to Abdominal Operation: a Retrospective Analysis. *J Gastrointest Surg* 2020; 24(10): 2228–2232

Shen Y, Hao Q, Zhou J, Dong B. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017; 17: 188

Tabchouri N, Barbier L, Menahem B, Perarnau JM, Muscari F, Fares N, D'Alteroche L, Valette PJ, Dumortier J, Alves A, Lubrano J, Bureau C, Salamé E. Original Study: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt as a Bridge to Abdominal Surgery in Cirrhotic Patients. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(12): 2383-2390

Trebicka J. Does Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Differentially Improve Survival in a Subset of Cirrhotic Patients? *Semin Liver Dis* 2018; 38(1): 87–96

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovio I, Uschner FE, Jansen C, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Jarcuska P, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Shawcross DL, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Danielsen KV, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solé C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Kani HT, Francque

S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia-Lopez E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Praktiknjo M, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Bernal W, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Gerbes A, Vargas V, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Moreau R, Angeli P, Jalan R, Arroyo V, PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF CONSORTIUM. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021; 74(5): 1097-1108

Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdogan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amoros A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V, PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol.* 2020a; 73(4): 842-854

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 JM, Castellote J, Rodrigues S, Gluud L, Ferreira CN, Barcelo R, Cañete N, Rodríguez M, Ferlitsch A, Mundi JL, Gronbaek H, Hernández-Guerra M, Sassatelli R, Dell'Era A, Senzolo M, Abraldes JG, Romero-Gómez M, Zipprich A, Casas M, Masnou H, Primignani M, Weiss E, Catalina MV, Erasmus HP, Uschner FE, Schulz M, Brol MJ, Praktiknjo M, Chang J, Krag A, Nevens F, Calleja JL, Robic MA, Conejo I, Albillos A, Rudler M, Alvarado E, Guardascione MA, Tantau M, Bosch J, Torres F, Pavesi M, Garcia-Pagán JC, Jansen C, Bañares R, International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol.* 2020b; 73(5): 1082-1091

Vinet E, Perreault P, Bouchard L, Bernard D, Wassef R, Richard C, Létourneau R, Pomier-Layrargues G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal surgery in cirrhotic patients: a retrospective, comparative study. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2006; 20(6): 401–404

2. Veröffentlichung

Research article



JHEP|Reports

Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score

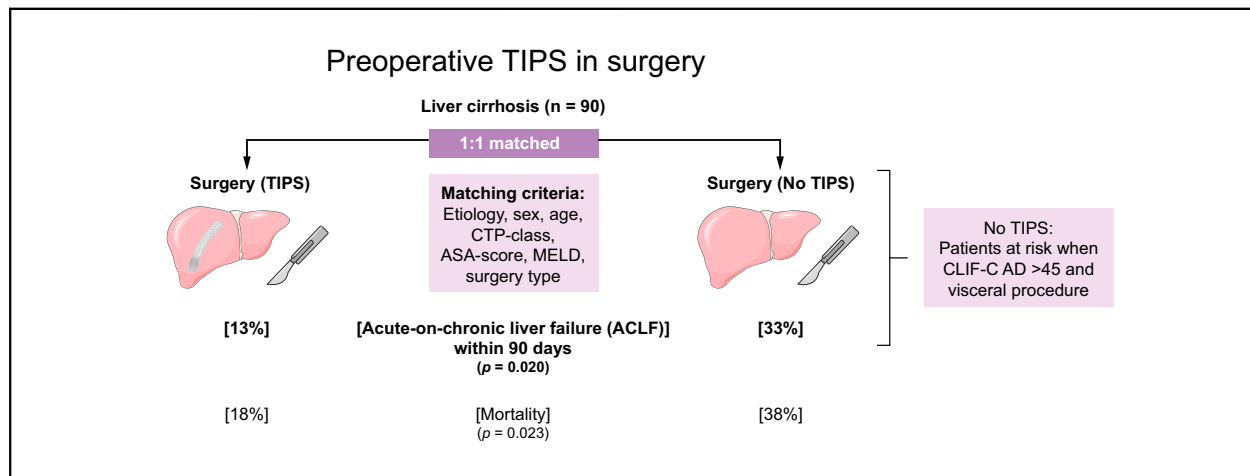
Authors

Johannes Chang, Pauline Höfer, Nina Böhring, Philipp Lingohr, Steffen Manekeller, Jörg C. Kalff, Jonas Dohmen, Dominik J. Kaczmarek, Christian Jansen, Carsten Meyer, Christian P. Strassburg, Jonel Trebicka, Michael Praktiknjo

Correspondence

jonel.trebicka@kgu.de (J. Trebicka).

Graphical abstract



Highlights

- This study investigates the impact of preoperative TIPS on postsurgical ACLF.
- Patients with preoperative TIPS, especially before visceral surgery, develop significantly lower rates of ACLF.
- Preoperative TIPS is associated with improved postsurgical survival.
- CLIF-C AD score >45 can be used as cut-off for patients at risk for postsurgical ACLF.
- Selected patients might benefit from preoperative TIPS insertion.

Lay summary

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome that is associated with high short-term mortality. Surgical procedures are a known precipitating event for ACLF. This study investigates the role of preoperative insertion of a transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) on postoperative mortality and ACLF development. Patients with TIPS insertion before a surgical procedure exhibit improved postoperative survival and lower rates of postoperative ACLF, especially in patients undergoing visceral surgery and with a high CLIF-C AD prognostic score. Thus, this study suggests preoperative TIPS insertion in those high-risk patients.



Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score

Johannes Chang,^{1,2,†} Pauline Höfer,^{1,2,†} Nina Böhlting,^{1,2} Philipp Lingohr,³ Steffen Manekeller,³ Jörg C. Kalff,³ Jonas Dohmen,³ Dominik J. Kaczmarek,¹ Christian Jansen,^{1,2} Carsten Meyer,^{2,4} Christian P. Strassburg,^{1,2} Jonel Trebicka,^{5,6,*} Michael Praktiknjo^{1,2,‡}

¹Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ²Center for Cirrhosis and Portal Hypertension Bonn (CCB), University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ³Department of Visceral Surgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ⁴Department of Radiology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; ⁵Translational Hepatology, Department of Internal Medicine 1, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; ⁶European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, Spain

JHEP Reports 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100442>

Background & Aims: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome associated with organ failure and high short-term mortality. Recently, the role of surgery as a precipitating event for ACLF has been characterised. However, the impact of preoperative transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement on ACLF development in patients with cirrhosis undergoing surgery has not been investigated yet.

Methods: A total of 926 patients (363 with cirrhosis undergoing surgery and 563 patients with TIPS) were screened. Forty-five patients with preoperative TIPS (TIPS group) were 1:1 propensity matched to patients without preoperative TIPS (no-TIPS group). The primary endpoint was the development of ACLF within 28 and 90 days after surgery. The secondary endpoint was 1-year mortality. Results were confirmed by a differently 1:2 matched cohort (n = 176).

Results: Patients in the no-TIPS group had significantly higher rates of ACLF within 28 days (29 vs. 9%; $p = 0.016$) and 90 days (33 vs. 13%; $p = 0.020$) after surgery as well as significantly higher 1-year mortality (38 vs. 18%; $p = 0.023$) compared with those in the TIPS group. Surgery without preoperative TIPS and Chronic Liver Failure Consortium–Acute Decompensation (CLIF-C AD) score were independent predictors for 28- and 90-day ACLF development and 1-year mortality after surgery, especially in patients undergoing visceral surgery. In the no-TIPS group, a CLIF-C AD score of >45 could be identified as cut-off for patients at risk for postoperative ACLF development benefiting from TIPS.

Conclusions: This study suggests that preoperative TIPS may result in lower rates of postoperative ACLF development especially in patients undergoing visceral surgery and with a CLIF-C AD score above 45.

Lay summary: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome that is associated with high short-term mortality. Surgical procedures are a known precipitating event for ACLF. This study investigates the role of preoperative insertion of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on postoperative mortality and ACLF development. Patients with TIPS insertion before a surgical procedure exhibit improved postoperative survival and lower rates of postoperative ACLF, especially in patients undergoing visceral surgery and with a high CLIF-C AD prognostic score. Thus, this study suggests preoperative TIPS insertion in those high-risk patients.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association for the Study of the Liver (EASL). This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Cirrhosis is the common end stage of chronic liver diseases and is characterised by fibrosis of liver tissue, decrease in liver function, and the development of portal hypertension.^{1,2} Acute

decompensation (AD) such as refractory ascites and acute variceal bleeding can be treated with placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in selected patients.^{3–6} However, AD can progress to acute-on-chronic liver failure (ACLF), a syndrome defined by the development of multi-organ failure resulting in high short-term mortality.^{7–9}

Severe alcoholic hepatitis, proven bacterial infections, and variceal bleeding are the most common precipitating events for ACLF,^{1,10} but many suggested precipitants have not been sufficiently studied yet. Recently, the role of surgery as a precipitating event for ACLF development has been characterised, confirming high rates of ACLF development after surgical procedures.¹¹

Keywords: Surgery; Acute decompensation; TIPS; Cirrhosis; ACLF; Acute-on-chronic liver failure; Transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Received 1 July 2021; received in revised form 10 December 2021; accepted 28 December 2021; available online 21 January 2022

[†] These authors contributed equally to this work as first authors.

[‡] These authors contributed equally to this work as last authors.

* Corresponding author. Address: Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, Goethe University Clinic Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany. Tel.: +49-69-6301-4256, fax: +49-69-6301-7412.

E-mail address: jonel.trebicka@kgu.de (J. Trebicka).



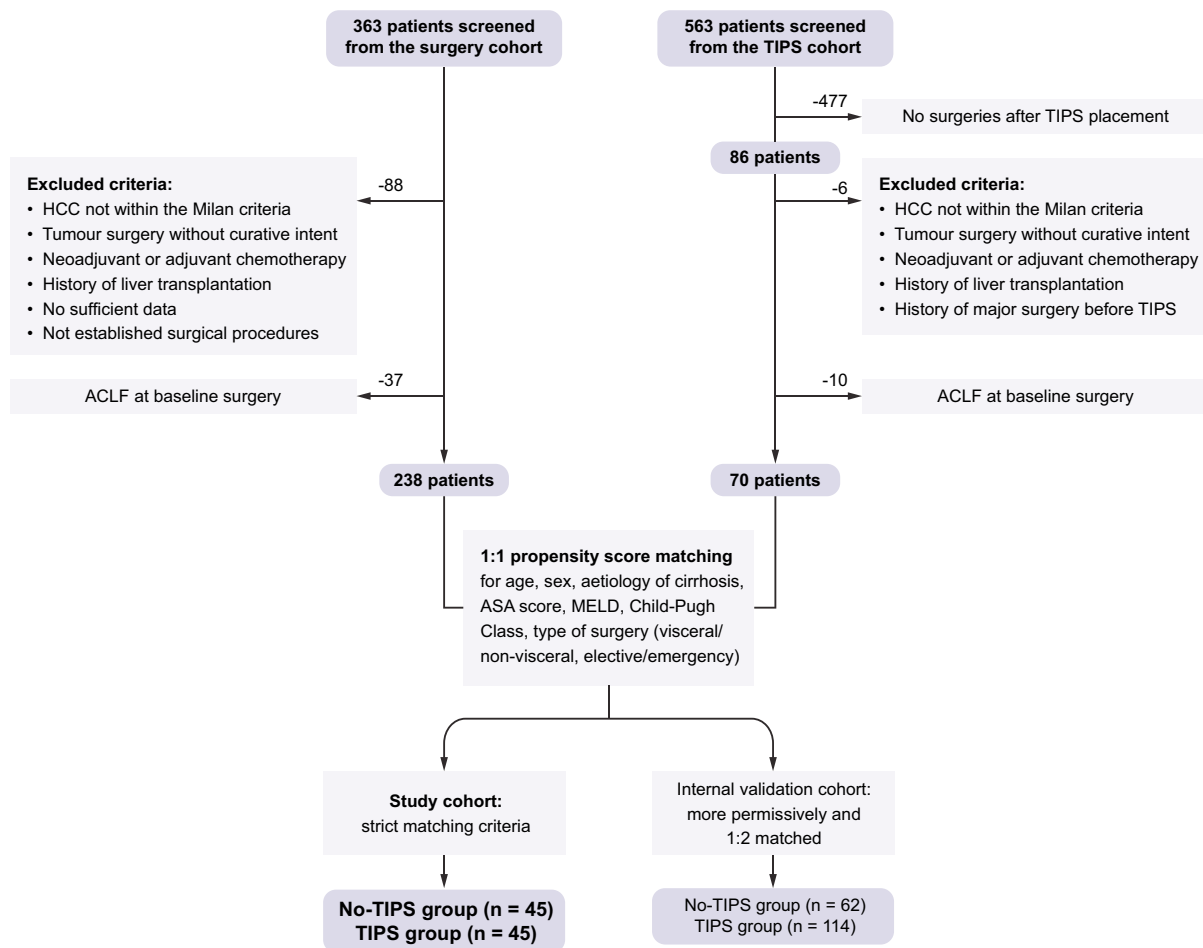


Fig. 1. Diagram depicting the selection and matching processes to define the final study cohort of patients with cirrhosis and preoperative TIPS (TIPS cohort) vs. patients with cirrhosis undergoing surgery without preoperative TIPS (no-TIPS cohort). ACLF, acute-on-chronic liver failure; ASA, American Society of Anesthesiologists; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Until recently, TIPS placement itself has been discussed as a precipitating event for the development of ACLF.¹² However, current literature indicates that placement of TIPS in eligible patients has a rather beneficial effect concerning further development of ACLF episodes and other liver-related endpoints, probably attributed to reduction of clinically significant portal hypertension. An observational multicentre study suggested that placement of TIPS in patients with ACLF and acute variceal bleeding improves survival and rebleeding rates.¹³ In the context of surgery, our group could show a negligible precipitating effect of TIPS placement for the development of ACLF compared with surgical interventions.¹⁴

Moreover, recent data show that high hepatic venous pressure gradients (HVPGs) of >16 and ≥20 independently predicted 90-day and 1-year mortality in patients undergoing elective extrahepatic surgery.¹⁵ These data indicate a potential benefit of TIPS insertion before surgery by reduction of the portosystemic pressure gradient. Data concerning this hypothesis are scarce, and thus, the question of whether preoperative TIPS placement has an effect on the postoperative development of ACLF or mortality, remains unanswered. Therefore, this retrospective

study aimed to investigate the impact of preoperative TIPS placement on ACLF development and mortality in patients with liver cirrhosis undergoing surgery.

Patients and methods

Patients and data collection

In this retrospective single-centre study, patients with cirrhosis undergoing surgery (no-TIPS group) were 1:1 propensity matched and compared with patients with cirrhosis undergoing surgery but with preoperative TIPS placement (TIPS group). The primary endpoint of this study was the development of ACLF within 28 and 90 days. The secondary endpoint was 1-year mortality.

For the identification of the study cohort, a total of 926 patients with liver cirrhosis between July 2006 and December 2019 of the Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Germany, were screened. At the time of surgery, all screened patients were ≥18 years old and had clinical, radiological, or histological findings to confirm liver cirrhosis.

Table 1. General characteristics of 1:1 matched patient cohort: 45 patients with TIPS vs. 45 patients without TIPS (n = 90).

Parameters at baseline	TIPS (n = 45)	No TIPS (n = 45)	p value
General conditions			
Age (years)	63 (43–80)	64 (40–77)	0.54
Sex (male/female)	32/13 (71/29%)	32/13 (71/29%)	1.00
Aetiology (alcohol/viral hepatitis/other)	32/4/9 (71/9/20%)	32/4/9 (71/9/20%)	1.00
BMI	25.8 (17.4–34)	25.5 (18–35)	0.93
Baseline scores			
MELD score	11 (6–17)	10 (6–18)	0.32
Child-Pugh class A/B	10/35 (22/78%)	10/35 (22/78%)	1.00
CLIF-C AD score	46 (29–64)	49 (28–61)	0.74
Baseline laboratory			
Sodium (mmol/L)	140 (130–145)	139 (130–145)	0.20
Potassium (mmol/L)	4.14 (2.93–5.16)	4.07 (3.24–5.3)	0.76
Creatinine (mg/dl)	1.07 (0.49–1.76)	0.85 (0.46–1.86)	0.07
Bilirubin (mg/dl)	1.28 (0.32–4.85)	1.09 (0.24–3.85)	0.41
ALT (U/L)	24 (9–80)	23 (7–83)	0.65
AST (U/L)	38 (18–278)	39 (11–155)	0.82
Albumin (g/dl)	32 (20.8–46.2)	30 (22.4–42)	0.21
GGT (U/L)	63 (50–79)	66 (15–82)	0.83
Alkaline phosphatase (U/L)	135 (69–349)	150 (13–523)	0.72
INR	1.2 (1–1.6)	1.2 (1–2.2)	0.93
CRP (mg/L)	9.2 (0.48–58.6)	12.6 (0.7–60.3)	0.27
Hb (g/dl)	10.5 (8–16)	10.9 (7.5–16.3)	0.19
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	5.16 (2.25–11.77)	5.84 (1.23–11.64)	0.25
Platelets	122.5 (25–336)	137 (23–394)	0.27
Baseline clinical conditions			
Ascites	2(4%)	7(16%)	0.10
Varices before surgery (before TIPS) grade I/II/III	11/13/11 (24/29/24%)	14/13/5 (31/29/11%)	0.42
Varices before surgery (after TIPS) grade I/II/III	6/3/0 (13/7/0%)	14/13/5 (31/29/11%)	0.00
HE	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Spleen diameter (cm)	14 (10–26)	14.5 (8.5–22.8)	0.54
Use of rifaximin	1 (2%)	2 (4%)	0.56
Surgery			
Non-visceral/visceral	21/24 (47/53%)	21/24 (47/53%)	1.00
Emergency/elective	7/38 (16/84%)	7/38 (16/84%)	1.00
ASA score (1/2/3/4)	1/4/35/5 (2/9/78/11%)	1/4/35/5 (2/9/78/11%)	1.00
Medical history			
History of ascites	35 (77.8%)	31 (68.9%)	0.34
History of GI bleeding	18 (40%)	13 (29%)	0.27
History of HE	8 (17.8%)	7 (15.6%)	0.78

Data are shown as median and ranges. Non-parametric testing was used to compare the groups, Mann-Whitney U test for comparison between continuous variables and Chi-squared test for comparison between categorical variables.

ALT, alanine transaminase; ASA, American Society of Anesthesiologists; AST, aspartate transaminase; CLIF-C AD, Chronic Liver Failure Consortium–Acute Decompensation; CRP, C-reactive protein; GGT, gamma glutamyl-transferase; GI, gastrointestinal; Hb, haemoglobin; HE, hepatic encephalopathy; INR, international normalised ratio; MELD, model for end-stage liver disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; WBC, white blood cells.

Identification of patients for the no-TIPS group

A total of 363 consecutive patients with cirrhosis who had undergone a surgical procedure between July 2006 and December 2017 were screened. These patients were identified using hospital database search based on the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10), as previously described.¹¹ Eighty-eight patients undergoing surgical procedures owing to hepatocellular carcinoma not within the Milan criteria, non-standardised surgical procedures, and surgery with palliative intent or requiring adjuvant or neoadjuvant chemotherapy as well as patients without sufficient data or with a history of liver transplantation at the time of surgery were excluded. Further, 37 patients who presented with ACLF at the time of surgery were excluded, resulting in 238 patients eligible for propensity matching (Fig. 1).

Identification of patients for the TIPS group

Out of 563 consecutive patients from the observational NEPTUN (Non-invasive Evaluation Program for TIPS and Follow Up

Network; clinicaltrials.gov identifier: NCT03628807) cohort that had undergone TIPS placement between September 2008 and December 2019, 86 patients who had a relevant surgical procedure after TIPS placement were identified. Of those, 6 patients undergoing surgical procedures owing to hepatocellular carcinoma not within the Milan criteria or surgery with palliative intent or requiring adjuvant or neoadjuvant chemotherapy and patients with a history of liver transplantation at the time of surgery or a history of major surgery before TIPS placement were excluded. Ten further patients who presented with ACLF at baseline were excluded. Thus, 70 patients were eligible for propensity matching (Fig. 1). Indications for TIPS insertion were refractory ascites or variceal bleeding. None of the TIPS insertions were performed pre-emptively to surgery.

Propensity score matching

Patients from the no-TIPS group were 1:1 propensity matched with patients from the TIPS group. Matching criteria were aetiology of cirrhosis, sex, Child-Pugh class, type of surgery (visceral/

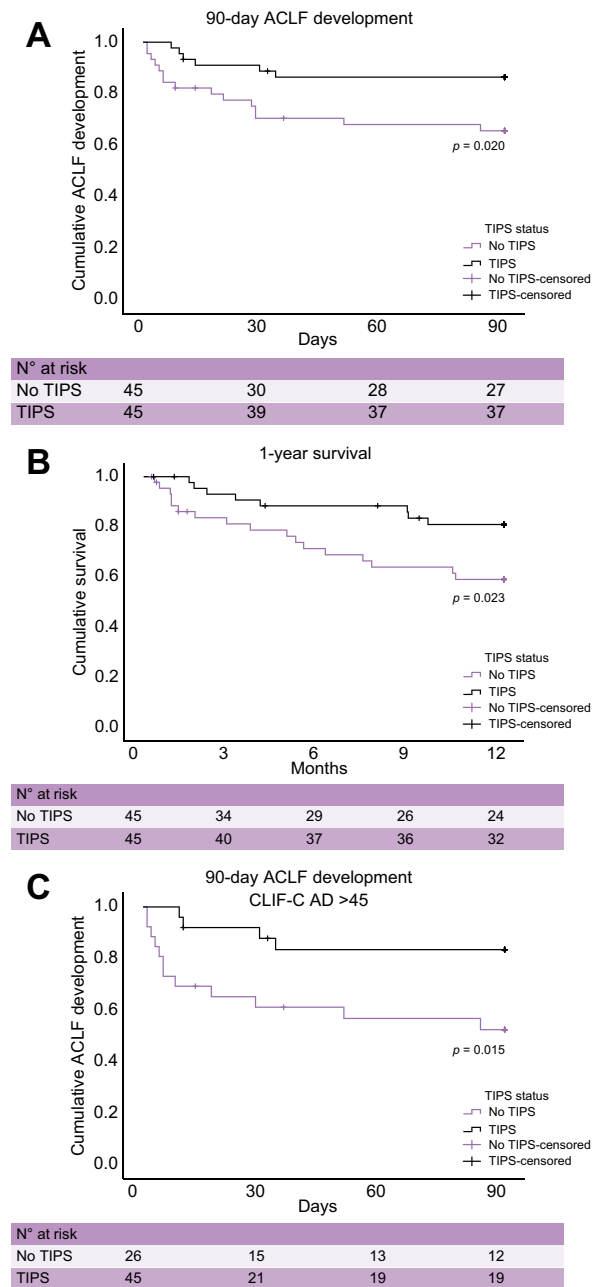


Fig. 2. Kaplan-Meier plots showing mortality and probability of 90-day ACLF development for patients undergoing surgery in the TIPS and no-TIPS groups. (A) Probability of 90-day ACLF development calculated according to the log-rank test for patients in the TIPS and no-TIPS groups ($n = 90$). Level of significance $p = 0.020$. (B) One-year survival calculated according to the log-rank test for patients in the TIPS and no-TIPS groups ($n = 90$). Level of significance $p = 0.023$. (C) Probability of 90-day ACLF development calculated according to the log-rank test for patients with a CLIF-C-AD >45 stratified to the TIPS and no-TIPS groups ($n = 51$). Level of significance $p = 0.015$. ACLF, acute-on-chronic liver failure; CLIF-C AD, Chronic Liver Failure Consortium-Acute Decompensation; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

non-visceral and emergency/elective surgery), American Society of Anesthesiologists (ASA) score, model for end-stage liver disease (MELD) ± 3 points, and age ± 3 years. Forty-five patients from the no-TIPS group were propensity score matched with 45 patients from the TIPS group. This final cohort of 90 patients was enrolled in the analyses (Fig. 1). Twenty-five patients of the TIPS cohort remained unmatched; the cohort characteristics of these patients are shown in Table S1. For internal validation with less excluded patients and increased statistical power, an additional 1:2 (TIPS vs. no-TIPS) propensity score matching with more permissive matching criteria was performed including 176 patients ($n = 62$ in the TIPS group and $n = 114$ in the no-TIPS group).

Data collection

Patient medical records were used to obtain clinical and laboratory data before and after surgery. ACLF was diagnosed retrospectively according to the EASL-Chronic Liver Failure (CLIF) ACLF criteria.⁷ To define organ failures of ACLF within the 90-day follow-up period, the Chronic Liver Failure Consortium-Sequential Organ Failure Assessment (CLIF-C-SOFA) score was retrospectively applied as suggested in current EASL guidelines.¹ Respiratory failure was diagnosed when mechanical ventilation was required for reintubation or reasons other than airway protection exceeding the standard postoperative care in the absence of hepatic encephalopathy (HE) grade III or IV. Arterial hypotension (mean arterial pressure below 70 mmHg) or the use of vasopressors with an indication other than hepatorenal syndrome therapy was classified as circulatory failure. Postoperative ascites development was defined as the need for paracentesis, as the observation of ascites in postoperative abdominal drainage, or based on imaging findings within 90 days after surgery. Overt HE was defined clinically using West Haven criteria within 90 days after the surgical procedure.¹

Statistical analysis

For all variables, descriptive statistics were performed. Non-parametric testing was used to compare the groups. Propensity score matching of the no-TIPS and TIPS groups was performed by using the MatchIt (version 3.0.2) package in R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Survival rates were analysed using Kaplan-Meier curves with the log-rank test. Univariate and multivariate Cox regression analysis with stepwise forward selection was used to identify predictors of ACLF development within 28 and 90 days after surgery. Significant parameters in univariate regression analysis and known risk factors were entered in multivariate regression analyses. Scores (e.g. Chronic Liver Failure Consortium-Acute Decompensation [CLIF-C AD] score or MELD) were not simultaneously entered with their respective components to avoid collinearity. Sensitivity analysis as published by Ding and Van der Weele^{16,17} was performed for the multivariate models. The prognostic value and selection of optimal cut-off values according to the Youden index for CLIF-C AD and MELD were analysed using receiver operating characteristics (ROC) with 90-day ACLF development as the endpoint.

Values of $p < 0.05$ were considered to be statistically significant. Continuous variables are presented as median and range. Categorical variables are presented as absolute cases or percentage. All data were analysed using SPSS (version 24, IBM, Armonk, NY, USA) and R (version 4.0.2), augmented by R Studio (version 1.3.1073, RStudio, Inc., Boston, MA, USA).

Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis for ACLF development within 90 days after surgery.

	Univariate regression				Multivariate regression			
	p value	HR	95% CI		p value	HR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.426	1.018	0.974	1.064	–	–	–	–
Aetiology	0.236	1.933	0.650	5.747	–	–	–	–
BMI	0.313	1.077	0.932	1.244	–	–	–	–
ASA score	0.755	0.881	0.397	1.956	–	–	–	–
CLIF-C AD	0.020	1.077	1.012	1.146	0.016	1.085	1.015	1.159
CRP	0.593	1.007	0.980	1.035	–	–	–	–
Albumin	0.144	0.944	0.873	1.020	–	–	–	–
Visceral/non-visceral	0.124	2.038	0.822	5.051	0.034	2.763	1.083	7.051
Liver involvement*	0.28	1.62	0.67	3.92	–	–	–	–
Extensive/small†	0.14	0.49	0.19	1.25	–	–	–	–
Emergency/elective	0.46	1.51	0.51	4.49	–	–	–	–
Ascites	0.031	1.840	1.059	3.198	–	–	–	–
HE	0.730	0.049	‡	‡	–	–	–	–
MELD	0.027	1.190	1.020	1.388	–	–	–	–
Child-Pugh score	0.193	1.281	0.882	1.859	–	–	–	–
Surgery without TIPS	0.029	2.869	1.113	7.398	0.016	3.256	1.248	8.499

Italic—entered in multivariate regression model; **bold**—significant in multivariate regression analysis.

ACLF, acute-on-chronic liver failure; ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body-mass index; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure Consortium–Acute decompensation; CRP, C-reactive protein; HE, hepatic encephalopathy; HR, hazard ratio; MELD, model for end-stage liver disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

* All abdominal surgeries, where the liver was touched or mobilised by the operating surgeons or surgical instruments, were classified as visceral surgery with liver involvement.

† Surgeries with a duration over 90 min were defined as extensive.

‡ No clinical events.

Results

General patient characteristics

Ninety patients (45 from the no-TIPS group 1:1 matched with 45 from the TIPS group) were included in the analyses. Because of strict matching for confounders, there were no differences in sex, aetiology, and Child-Pugh class between the groups. In both groups, patients were predominantly male ($n = 32$ [71%] in each group) and were mostly categorised into Child-Pugh class B ($n = 35$ [78%] in each group) at baseline. The most frequent cause of

cirrhosis was alcohol-related liver disease ($n = 32$ [71%] in each group) (Table 1). More than half of the surgical procedures in both groups were visceral ($n = 24$ [53%] in each group) (Table 1 and Table S2A). Surgery types between the 2 groups did not differ significantly, especially the number of liver resections (5 [11%] in the TIPS group vs. 6 [13%] in the no-TIPS group, $p = 0.749$) (Table S2B). Patients were mostly classified with an ASA score of 3 ($n = 35$ [78%] in each group). The median age was similar between the TIPS and no-TIPS groups (63 [43–80] and 64 [40–77]

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis for ACLF development within 90 days after surgery with MELD instead of CLIF-C AD score.

	Univariate regression				Multivariate regression			
	p value	HR	95% CI		p value	HR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.426	1.018	0.974	1.064	–	–	–	–
Aetiology	0.236	1.933	0.650	5.747	–	–	–	–
BMI	0.313	1.077	0.932	1.244	–	–	–	–
ASA score	0.755	0.881	0.397	1.956	–	–	–	–
CLIF-C AD	0.020	1.077	1.012	1.146	–	–	–	–
CRP	0.593	1.007	0.980	1.035	–	–	–	–
Albumin	0.144	0.944	0.873	1.020	0.050	0.915	0.837	1.000
Visceral/non-visceral	0.124	2.038	0.822	5.051	0.015	3.211	1.257	8.202
Liver involvement*	0.28	1.62	0.67	3.92	–	–	–	–
Extensive/small†	0.14	0.49	0.19	1.25	–	–	–	–
Emergency/elective	0.46	1.51	0.51	4.49	–	–	–	–
Ascites	0.031	1.840	1.059	3.198	–	–	–	–
HE	0.730	0.049	‡	‡	–	–	–	–
MELD	0.027	1.190	1.020	1.388	0.003	1.353	1.107	1.652
Child-Pugh score	0.193	1.281	0.882	1.859	–	–	–	–
Surgery without TIPS	0.029	2.869	1.113	7.398	0.008	3.651	1.393	9.567

Italic—entered in multivariate regression model; **bold**—significant in multivariate regression analysis.

ACLF, acute-on-chronic liver failure; ASA, American Society of Anesthesiologists; CLIF-C AD, Chronic Liver Failure Consortium–Acute Decompensation; CRP, C-reactive protein; HE, hepatic encephalopathy; HR, hazard ratio; MELD, model for end-stage liver disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

* All abdominal surgeries, where liver was touched or mobilised by the operating surgeons or surgical instruments, were classified as visceral surgery with liver involvement.

† Surgeries with a duration over 90 min were defined as extensive.

‡ No clinical events.

Table 4. Postoperative complications within 90 days after surgery.

	TIPS (n = 45)	No TIPS (n = 45)	p value
Duration of postoperative hospital stay (days)	11 (1–64)	11 (1–44)	0.94
Postoperative stay at ICU	11 (24%)	21 (47%)	0.03
Postoperative ascites	15 (33%)	25 (56%)	0.04
Overt HE	5 (11%)	4 (9%)	0.73
Postoperative infection	13 (29%)	19 (42%)	0.19
Intraoperative and/or postoperative blood transfusion	11 (24%)	20 (44%)	0.05

Non-parametric testing was used to compare the groups, Mann-Whitney U test for comparison between continuous variables and Chi-squared test for comparison between categorical variables. HE, hepatic encephalopathy; ICU, intensive care unit; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

years, respectively, $p = 0.54$). The median of CLIF-C AD score was not statistically different between the TIPS and no-TIPS groups at baseline (46 [29–64] vs. 49 [28–61], respectively, $p = 0.74$), and MELD and liver-related laboratory parameters did not show any significant differences (Table 1). The distribution of the presence of varices and grades of varices before surgery (for the TIPS group before TIPS placement) was not significantly different between the 2 groups. After TIPS placement, the presence of varices was lower in the TIPS group. Sodium, platelet count, and spleen size as surrogate parameters for portal hypertension were comparable between the 2 groups. None of the patients presented with overt HE at the time of surgery (Table 1). The indication for TIPS placement was refractory ascites in 30 (67%) patients and acute variceal bleeding in 15 (33%) patients. None of the patients showed signs of TIPS dysfunction at the time of surgery. Two patients presented with controlled ascites at surgery, both with TIPS placement only within 1 month before surgery. The median time between TIPS placement and surgery was 6 (0–101) months.

The more permissively 1:2 matched validation cohort included 176 patients (62 with TIPS and 114 without TIPS). The clinical characteristics of the validation cohort are shown in Table S3.

Characteristics of postoperative ACLF

Kaplan–Meier analysis shows significantly lower rates of postoperative ACLF for the TIPS group within 28 days after surgery

than those for the no-TIPS group ($n = 4$ [8.9%] vs. $n = 13$ [28.9%], $p = 0.013$) (Fig. S1). Similarly, within 90 days after surgery, patients in the TIPS group developed significantly less ACLF than those in the no-TIPS group ($n = 6$ [13%] vs. $n = 15$ [33%], $p = 0.020$) (Fig. 2A). The same results could be shown in the more permissively matched validation cohort (62 with TIPS vs. 114 without TIPS). Patients in the no-TIPS group developed postoperative ACLF significantly more often than patients in the TIPS group (28 days: $n = 33$ [29%] vs. $n = 6$ [10%], $p = 0.004$; and 90 days: $n = 36$ [31%] vs. $n = 9$ [15%], $p = 0.016$) (Fig. S2). A competing risk analysis was not performed because of the small number of liver transplantations (only 1 and 2 events within 90 days and 12 months, respectively).

The distribution of ACLF grades and organ failures is presented in Table S4. There was a trend of higher ACLF grades in the no-TIPS group than in the TIPS group, although it was not statistically significant. Acute kidney injury was present in almost all patients. Precipitating events in the TIPS group were mostly associated with infections (83%). The no-TIPS group had a significantly higher proportion of unknown precipitating events compared with the TIPS group (60 vs. 0%, $p = 0.014$) (Table S4).

Predictors of postoperative ACLF development

Cox regression analysis showed that in the no-TIPS group, the risk of 28- and 90-day ACLF development is increased more than 3-fold. Moreover, CLIF-C AD was an independent predictor of ACLF development 28 and 90 days after surgery (Table 2 and

Table 5. Univariate and multivariate Cox regression analysis for 1-year mortality after surgery.

	Univariate regression				Multivariate regression			
	p value	HR	95% CI		p value	HR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.146	1.032	0.989	1.078	–	–	–	–
Aetiology	0.212	1.868	0.701	4.981	–	–	–	–
BMI	0.710	0.973	0.844	1.123	–	–	–	–
ASA score	0.107	1.863	0.874	3.973	–	–	–	–
CLIF-C AD	0.002	1.097	1.035	1.163	0.006	1.098	1.028	1.173
CRP	0.040	1.023	1.001	1.046	–	–	–	–
Albumin	0.006	0.897	0.830	0.970	–	–	–	–
Visceral/non-visceral	0.38	1.43	0.64	3.18	–	–	–	–
Liver involvement*	0.81	1.11	0.48	2.58	–	–	–	–
Extensive/small†	0.75	0.88	0.39	1.95	–	–	–	–
Emergency/elective	0.89	1.08	0.37	3.15	–	–	–	–
MELD	0.003	1.266	1.082	1.482	–	–	–	–
Child-Pugh score	0.046	1.428	1.007	2.024	–	–	–	–
Surgery without TIPS	0.029	2.554	1.102	5.922	0.009	3.320	1.356	8.128

Italic—entered in multivariate regression model; **bold**—significant in multivariate regression analysis.

ASA, American Society of Anesthesiologists; CLIF-C AD, Chronic Liver Failure Consortium–Acute Decompensation; CRP, C-reactive protein; HR, hazard ratio; MELD, model for end-stage liver disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

* All abdominal surgeries, where the liver was touched or mobilised by the operating surgeons or surgical instruments, were classified as visceral surgery with liver involvement.

† Surgeries with a duration over 90 min were defined as extensive.

Table S5A). With MELD instead of CLIF-C AD included into the multivariate analysis, MELD and surgery without preoperative TIPS remained as predictors for 28- and 90-day ACLF development with hazard ratios (HRs) of 4.6 and 3.7, respectively (Table 3 and Table S5B). Univariate analysis of surgery with liver involvement and the extensiveness of surgery were not statistically significant. However, visceral surgery was significantly associated with ACLF development for both 28 and 90 days in the multivariate model (Tables S2A and S2B and Tables S5A and S5B). Stratified by the sub-cohorts of visceral and non-visceral surgery, multivariate analysis showed that surgery without preoperative TIPS is a predictor for 90-day ACLF development in patients undergoing visceral surgery but not non-visceral surgery (Tables S6A and S6B).

Sensitivity analysis shows an E-value of 3.902, which indicates that the observed HR of 3.256 for ACLF development in the absence of TIPS at surgery could be explained away by an unmeasured confounder that is associated with both the presence of TIPS and ACLF development by a risk ratio of 3.9-fold each, above and beyond the measured confounders, but weaker confounding could not do so.

Identification of high-risk patients

ROC analysis was performed for CLIF-C AD with 90-day ACLF development as the endpoint for the TIPS and no-TIPS groups. The results show a significant AUC (Harrell's c 0.69; 95% CI 0.534–0.876) for the no-TIPS group ($p = 0.041$), whereas it does not for the TIPS group (Harrell's c 0.537; 95% CI 0.256–0.817; $p = 0.143$). A CLIF-C AD cut-off of 45 in the no-TIPS group was chosen according to the Youden index. In patients with CLIF-C AD ≤ 45 , no significant difference in the development rate of ACLF between the TIPS and no-TIPS groups could be detected ($p = 0.610$) (Fig. S3). However, in patients with CLIF-C AD > 45 , patients with TIPS showed a significantly lower rate of ACLF development after surgery ($p = 0.015$) (Fig. 2C). Adjusted for MELD, a MELD cut-off of ≥ 10 was identified by the Youden index for the identification of high-risk patients (Harrell's c 0.660 for all patients; 95% CI 0.534–0.785; $p = 0.027$) (Fig. S4A and S4B).

Postoperative outcome

The median duration of postoperative hospital stay was 11 days in both groups (11 [1–64] days in the TIPS vs. 11 [1–44] days in the no-TIPS group, $p = 0.94$). Patients in the no-TIPS group had significantly higher rates of unplanned readmissions to the intensive care unit owing to postoperative complications compared with the TIPS group ($n = 21$ [47%] vs. $n = 11$ [24%], $p = 0.03$). Within 90 days after surgery, patients in the TIPS group showed significantly lower rates of ascites development compared with those in the no-TIPS group ($n = 15$ [33%] vs. $n = 25$ [56%], $p = 0.04$). Postoperative blood transfusions were significantly more needed in patients of the no-TIPS group than in those of the TIPS group ($n = 20$ [44%] vs. $n = 11$ [24%], $p = 0.05$) (Table 4). Of note, there was no significant difference in the development of postoperative episodes of HE (TIPS: $n = 5$ [11%] vs. no-TIPS: $n = 4$ [9%], $p = 0.73$) and postoperative infections (TIPS: $n = 13$ [29%] vs. no-TIPS: $n = 19$ [42%], $p = 0.19$) between the groups (Table 4).

Postoperative 1-year mortality

In total, 25 (28%) patients died within 1 year after surgery. Patients in the no-TIPS group had significantly higher 1-year mortality than those in the TIPS group ($n = 17$ [38%] vs. $n = 8$

[18%], $p = 0.023$) as shown in the survival curve (Fig. 2B). The most common cause of death was ACLF ($n = 21$), accounting for 84% of all deaths. The causes of death (ACLF vs. non-ACLF related) were not significantly different (Table S7).

Cox regression analysis revealed CLIF-C AD and surgery without preoperative TIPS as independent predictors of 1-year mortality. The type of surgery had no significant impact on the survival rate within 1 year (Table 5).

Discussion

This study is the first to evaluate the postoperative development of ACLF between patients with cirrhosis with and without preoperative TIPS. It shows that the rate of ACLF development is significantly lower in patients with TIPS than in those without. This suggested effect seems to be more pronounced in high-risk patients with CLIF-C-AD scores above 45.

Surgical procedures in patients with cirrhosis are associated with a high complication rate despite advancements in surgical techniques and medical management and carry a mortality rate ranging from 10 to 57%.^{18–20} Preoperative risk stratification in clinical practice is done according to traditional established scores such as Child-Pugh or MELD. Recently, the Veterans Outcomes and Costs Associated with Liver Disease (VOCAL)-Penn score was established with excellent prediction for postoperative mortality risk of different surgery types.²¹ Among the risk factors for all patients such as the ASA score, portal hypertension has been shown as 1 of the main predictors of fatal postoperative outcome.²² Owing to splanchnic vasodilation and portosystemic shunting, patients with portal hypertension have reduced hepatic blood flow, predisposing them to hypoperfusion of the liver during surgery, which can subsequently result in liver failure.^{19,23,24} Moreover, in a recent study, it was shown that HVPGs of > 16 and ≥ 20 before surgery independently identify high-risk patients.¹⁵

The high perioperative risk in patients with cirrhosis and portal hypertension may preclude them from undergoing surgical procedures, which may be curative or improve quality of life. Thus, some smaller studies evaluated the feasibility of surgery in those patients, suggesting a benefit of decompression of portal pressure for postoperative complications associated with AD and outcome. Current data indicate that lowering of HVPG by TIPS before surgery may indeed increase the feasibility of planned surgeries in 52–85% of the patients.^{25–28} However, only 2 studies addressed postoperative outcome in patients with TIPS compared with those without.^{26,29} Unfortunately, the cohorts were matched neither for ASA score nor for liver function, resulting in significantly different Child-Pugh scores between the compared groups and not showing a significant difference in postoperative survival. Our study's approach is unique in 2 ways: Firstly, it is the first to assess ACLF as the primary outcome. Secondly, the study results are based on a 1:1 matched cohort, which is controlled for all of the known confounders such as liver function (MELD and Child-Pugh), ASA score, type of surgery, age, sex, and aetiology of liver cirrhosis. Thus, our study is well controlled for confounders that could influence the results.

However, some unknown confounders may not be ruled out. Recently, TIPS has been shown to improve sarcopaemia and body composition,^{30–33} which is not only a risk factor for patients with liver cirrhosis in general but also for surgical procedures.^{34–36} Even though our study did not specifically control for sarcopaemia, the BMI, as a surrogate of body composition, was not

significantly different in our study. However, we acknowledge that BMI does not represent sarcopaenia or body composition in patients with ascites. Patients with TIPS showed less ascites than those without and thus may have better body composition and nutritional reserve and have lower rates of sarcopaenia with similar BMI as compared with patients without TIPS. This would be in line with the known obesity paradox, which has been also noted in patients undergoing surgery.^{37–42} Thus, a potential influence on the observed difference in outcome cannot be ruled out. Although this should be further investigated, it is beyond the scope of this study. Moreover, the optimal rate of reduction of portosystemic pressure gradient should be explored in future prospective studies. Recent studies suggest beneficial effects of the use of smaller stent diameter.^{43–45}

When looking at sub-cohorts, analyses reveal that surgery without preoperative TIPS is a predictor for ACLF development in visceral but not non-visceral surgeries. Many studies have shown that abdominal hepatic and non-hepatic surgeries are at an increased risk of poor outcome and that the type of surgery constitutes a major predictor in patients with cirrhosis.^{46–48} Elevated HVPG levels before surgery seem to predict outcomes especially in patients undergoing extrahepatic abdominal or open chest surgery. Moreover, animal models showed elevated portal pressure after extrahepatic visceral surgery.⁴⁹ These data suggest that increased postoperative mortality might be associated with aggravated portal hypertension in visceral surgery. Recent studies have been focussing on the heterogeneous postoperative risk in patients with cirrhosis and discuss an overprediction of mortality for certain subgroups. The recently established VOCAL-Penn score, differentiating between different types of abdominal, major orthopaedic, or open chest surgery may substantially improve postoperative mortality predictions in patients with cirrhosis.^{21,47} In this prediction model, major orthopaedic surgery and vascular surgery were not significantly associated with outcome. In our study, major orthopaedic and vascular surgeries represent the majority of surgeries categorised into non-visceral surgery. However, data on the influence of surgery types regarding ACLF as an endpoint are scarce. Moreover, the patient number in our study is small; thus, conclusions concerning the effect of preoperative TIPS on ACLF in different surgery categories should be considered with caution and be addressed in larger multicentric studies.

In our study, most of the deaths were related to ACLF. This is well in line with the high mortality rate of ACLF reported in the

current literature.^{7,9} Moreover, TIPS was suggested to be beneficial to very sick patients with cirrhosis with acute variceal bleeding and presence of ACLF regarding mortality and rebleeding rates.¹³ Thus, our results, showing the highest effect of TIPS on ACLF development in patients with high CLIF-C-AD scores above 45, are further underlining the robustness of our data in the context of the current literature.

Despite the well-characterised cohort, our study has several limitations. This is a monocentric, retrospective study, which limits the generalisability of the results. Moreover, the study describes a relatively small cohort. Nevertheless, it represents the largest reported cohort of its kind in the current literature and is well controlled (by strict matching criteria) for known confounders of ACLF development and mortality. Moreover, our results are confirmed and strengthened by an internal validation cohort with more permissive 1:2 matching criteria, which allowed us to include almost all patients with preoperative TIPS. Therefore, the number of excluded patients of eligible study patients in the TIPS group was low (11 vs. 36%), which reduces the risk of selection bias. ACLF was diagnosed retrospectively; thus, punctual mis-grading of organ failure cannot be ruled out. However, information on the components of ACLF was retrieved from detailed digitalised patient data. Data of HVPG measurements before surgery were not routinely acquired but should be evaluated further in larger studies. However, surrogate parameters of portal hypertension such as varices status, platelet count, and spleen size were comparable. Another important factor for outcome is active alcohol misuse. Comprehensive anamnesis about ongoing alcohol misuse was not available in this retrospective dataset. However, we did not detect persistent harmful alcohol abuse at the time of surgery according to the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) criteria. Finally, the TIPS group did not specifically receive TIPS for the surgical procedure; thus, an allocation bias of the patients with TIPS cannot be ruled out. However, in a real-life clinical setting, many patients eligible for TIPS do not receive TIPS in the context of acute variceal bleeding, because of TIPS insertion not being possible in every hospital and patients missing the window of opportunity. This underlines that the data we are presenting are representative.⁶

In conclusion, this study suggests for the first time that patients with preoperative TIPS have lower rates of postoperative ACLF development compared with those without. The strongest effect is observed in patients undergoing visceral surgery and those with a CLIF-C AD score above 45.

Abbreviations

ACLF, acute-on-chronic liver failure; AD, acute decompensation; ASA, American Society of Anesthesiologists; CLIF-C AD, Chronic Liver Failure Consortium–Acute Decompensation; HE, hepatic encephalopathy; HR, hazard ratio; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, model for end-stage liver disease; ROC, receiver-operation characteristics; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; VOCAL, Veterans Outcomes and Costs Associated With Liver Disease.

Financial support

JC is funded by grants from the Else-Kroener Fresenius Foundation (2014_Kolleg.05) and the BONFOR research program of the University of Bonn (grant ID 2019-2-08). JT is supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB TRR57 to P18, CRC 1382 A09), European

Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (Galaxy, No. 668031; MICROB-PREDICT, No. 825694; and DECISION, No. 847949) and Societal Challenges–Health, Demographic Change and Wellbeing (No. 731875), and Cellex Foundation (PREDICT). MP is funded by the Ernst-und-Berta Grimmke Foundation (No. 5/19) and the BONFOR research program of the University of Bonn (grant ID 2020-2A-07 and 2021-2A-07) and by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy–EXC2151–390873048. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest. Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

Study concept and design: JT, MP. Study supervision: JT, MP. Acquisition of data: JC, PH, NB, PL. Analysis of data: JC, PH, NB, PL, JT, MP. Interpretation of data: JC, PH, NB, PL, JT, MP, SM, JD, DK, CJ, CM. Statistical analysis: JC, PH. Administrative, technical, and material support: JCK, CPS, JT, MP. Drafting of the manuscript: JC, PH, JT, MP. Critical revision of the manuscript regarding important intellectual content: NB, PL, SM, JD, DK, CJ, CM, JCK, CPS, JT, MP. Final approval of the version of the manuscript to be published: JT, MP

Data availability statement

Source data are not openly available because of GDPR restrictions but can be requested via the corresponding author.

Acknowledgements

We thank Jennifer Söhne and Franziska Füllmann for excellent technical assistance.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100442>.

References

- Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
- Praktiknjo M, Lehmann J, Nielsen MJ, Schierwagen R, Uschner FE, Meyer C, et al. Acute decompensation boosts hepatic collagen type III deposition and deteriorates experimental and human cirrhosis. *Hepatol Commun* 2018;2:211–222.
- Trebicka J. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent differentially improve survival in a subset of cirrhotic patients? *Semin Liver Dis* 2018;38:87–96.
- García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370–2379.
- Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157–163.
- Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal bleeding: an observational study. *Hepatol Baltim Md* 2019;69:282–293.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.e1–9.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020;382:2137–2145.
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020;73:842–854.
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74:1097–1108.
- Klein LM, Chang J, Gu W, Manekeller S, Jansen C, Lingohr P, et al. The development and outcome of acute-on-chronic liver failure after surgical interventions. *Liver Transpl* 2020;26:227–237.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
- Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, Hernández-Gea V, Pitarich C, García E, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol* 2020;73:1082–1091.
- Chang J, Bamarni A, Böhlring N, Zhou X, Klein L, Meinke J, et al. Elective surgery but not transjugular intrahepatic portosystemic shunt precipitates acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Commun* 2021;5:1265–1277.
- Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abalde JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol* 2019;71:942–950.
- Ding P, VanderWeele TJ. Sensitivity analysis without assumptions. *Epidemiology* 2016;27:368–377.
- VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med* 2017;167:268–274.
- Gil A, Martínez-Regueira F, Hernández-Lizasoain JL, Pardo F, Olea JM, Bastarrika G, et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt prior to abdominal tumoral surgery in cirrhotic patients with portal hypertension. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:46–52.
- Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010;121:192–204.
- de Goede B, Klitsie PJ, Lange JF, Metselaar HJ, Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:47–59.
- Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA, Ioannou GN, Lewis JD, Taddei TH, et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2021;73:204–218.
- De Stefano F, Garcia CR, Gupta M, Marti F, Turcios L, Dugan A, et al. Outcomes in patients with portal hypertension undergoing gastrointestinal surgery: a propensity score matched analysis from the NSQIP dataset. *Am J Surg* 2019;217:664–669.
- Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2010;2:208–220.
- Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29:1617–1623.
- Schmitz A, Haste P, Johnson MS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) creation prior to abdominal operation: a retrospective analysis. *J Gastrointest Surg* 2020;24:2228–2232.
- Tabchouri N, Barbier L, Menahem B, Perarnau J-M, Muscarel F, Fares N, et al. Original study: transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to abdominal surgery in cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2019;23:2383–2390.
- Philip M, Thornburg B. Preoperative transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement for extrahepatic abdominal surgery. *Semin Interv Radiol* 2018;35:203–205.
- Jain D, Mahmood E, V-Bandres M, Feyssa E. Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery. *Ann Gastroenterol* 2018;31:330–337.
- Vinet E, Perreault P, Bouchard L, Bernard D, Wassef R, Richard C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal surgery in cirrhotic patients: a retrospective, comparative study. *Can J Gastroenterol* 2006;20:401–404.
- Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, et al. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2018;67:1014–1026.
- Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, et al. Sarcopenia is associated with development of acute-on-chronic liver failure in decompensated liver cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00025.
- Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarthy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:85–93.
- Artru F, Miquet X, Azahaf M, Labreuche J, Ntandja Wandji LC, Sergent G, et al. Consequences of TIPSS placement on the body composition of patients with cirrhosis and severe portal hypertension: a large retrospective CT-based surveillance. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1516–1526.
- Shen Y, Hao Q, Zhou J, Dong B. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17:188.
- Peng Y-C, Wu C-H, Tien Y-W, Lu T-P, Wang Y-H, Chen B-B. Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy. *Eur Radiol* 2021;31:2472–2481.
- Berardi G, Antonelli G, Colasanti M, Meniconi R, Guglielmo N, Laurenzi A, et al. Association of sarcopenia and body composition with short-term outcomes after liver resection for malignant tumors. *JAMA Surg* 2020;155:e203336.
- Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, Iijima H. Sarcopenic obesity in liver cirrhosis: possible mechanism and clinical impact. *Int J Mol Sci* 2021;22:1917.

- [38] Machado MV, Cortez-Pinto H. Obesity paradox in cirrhosis: is it real or just an illusion? *Liver Int* 2016;36:1412–1414.
- [39] Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3330–3346.
- [40] Merli M, Lattanzi B, Aprile F. Sarcopenic obesity in fatty liver. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:185–190.
- [41] Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2021;74:1611–1644.
- [42] Karagozian R, Bhardwaj G, Wakefield DB, Baffy G. Obesity paradox in advanced liver disease: obesity is associated with lower mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver Int* 2016;36:1450–1456.
- [43] Praktiknjo M, Abu-Omar J, Chang J, Thomas D, Jansen C, Kupczyk P, et al. Controlled underdilation using novel VIATORR® controlled expansion stents improves survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *JHEP Rep* 2021;3:100264.
- [44] Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, Praktiknjo M, Terstiege S, Meyer C, et al. Smaller-diameter covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents are associated with increased survival. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2793–2799.
- [45] Schepis F, Vizzutti F, Garcia-Tsao G, Marzocchi G, Rega L, De Maria N, et al. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1153–1162.e7.
- [46] Lopez-Delgado JC, Ballus J, Esteve F, Betancur-Zambrano NL, Corral-Velez V, Mañez R, et al. Outcomes of abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016;22:2657–2667.
- [47] Mahmud N, Fricker Z, Serper M, Kaplan DE, Rothstein KD, Goldberg DS. In-hospital mortality varies by procedure type among cirrhosis surgery admissions. *Liver Int* 2019;39:1394–1399.
- [48] Johnson KM, Newman KL, Green PK, Berry K, Cornia PB, Wu P, et al. Incidence and risk factors of postoperative mortality and morbidity after elective versus emergent abdominal surgery in a national sample of 8193 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2021;274:e345–e354.
- [49] Chang J, Meinke J, Geck M, Hebest M, Böhling N, Dolscheid-Pommerich R, et al. Extrahepatic surgery in cirrhosis significantly increases portal pressure in preclinical animal models. *Front Physiol* 2021;12:720898.

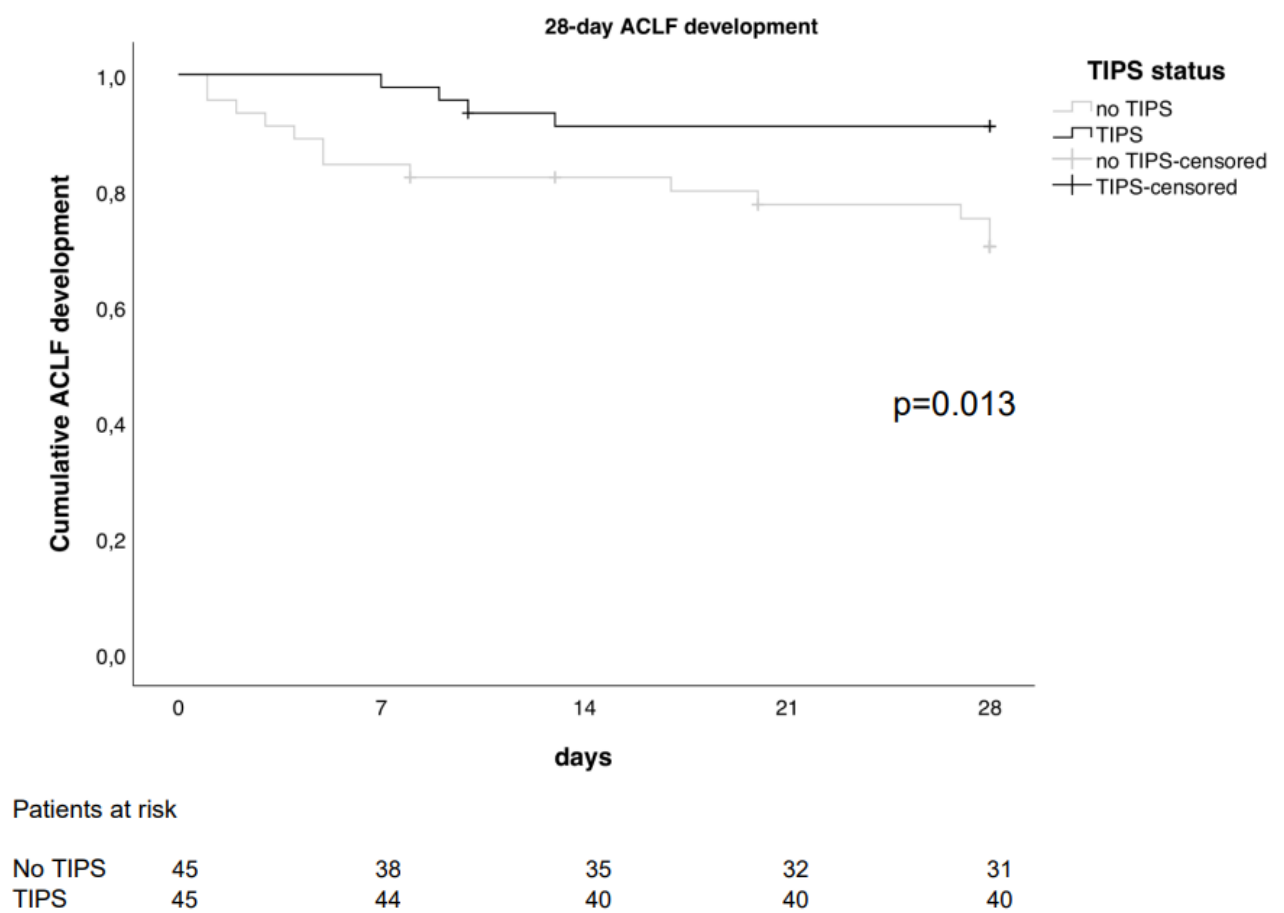
Preoperative TIPS prevents the development of postoperative acute-on-chronic liver failure in patients with high CLIF-C AD score

Johannes Chang, Pauline Höfer, Nina Böhring, Philipp Lingohr, Steffen Manekeller, Jörg C. Kalff, Jonas Dohmen, Dominik J. Kaczmarek, Christian Jansen, Carsten Meyer, Christian P. Strassburg, Jonel Trebicka, Michael Praktiknjo

Table of contents

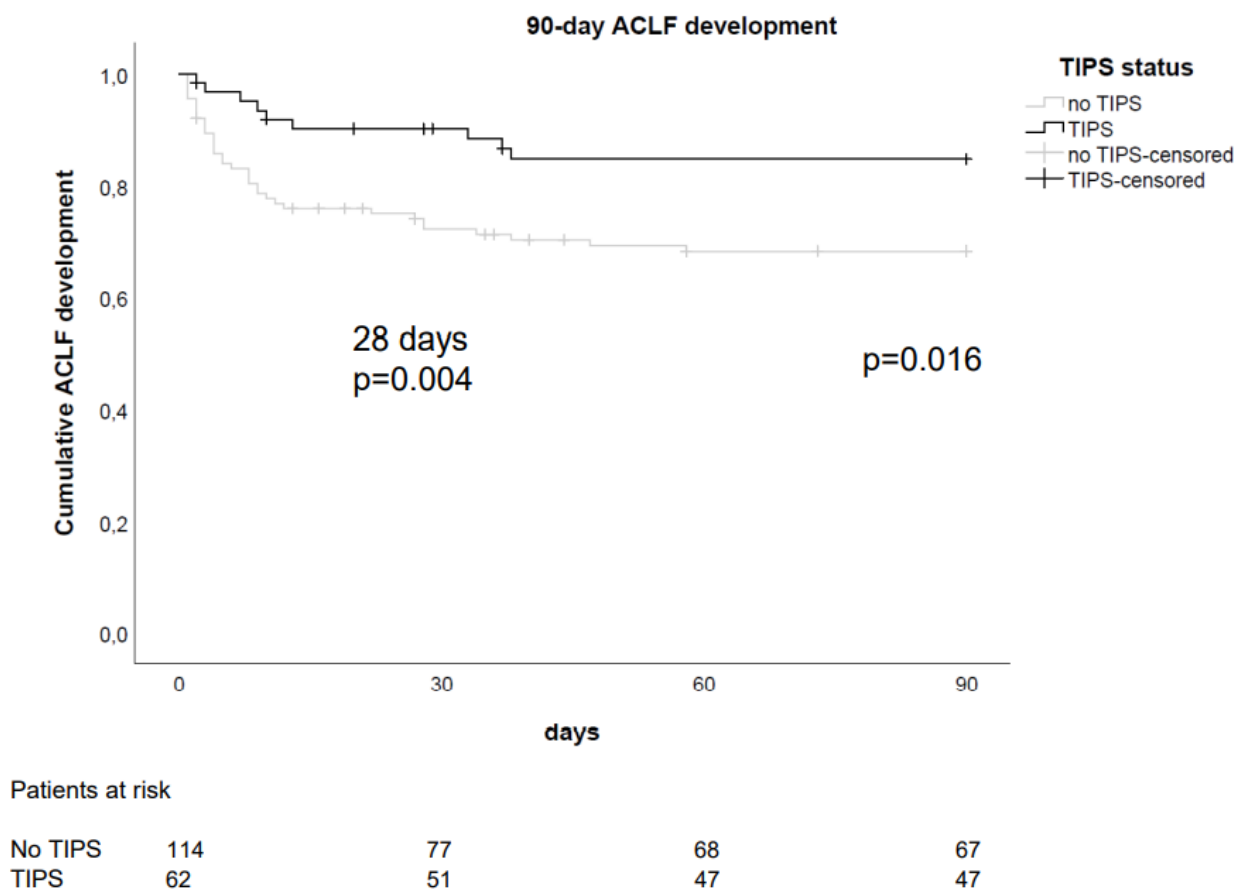
Fig. S1.....	2
Fig. S2.....	3
Fig. S3.....	4
Fig. S4.....	5
Table S1.....	7
Table S2.....	8
Table S3.....	10
Table S4.....	11
Table S5.....	12
Table S6.....	14
Table S7.....	15

Fig. S1. Kaplan-Meier plots showing probability of 28-day ACLF development for patients undergoing surgery in TIPS vs. no-TIPS group.



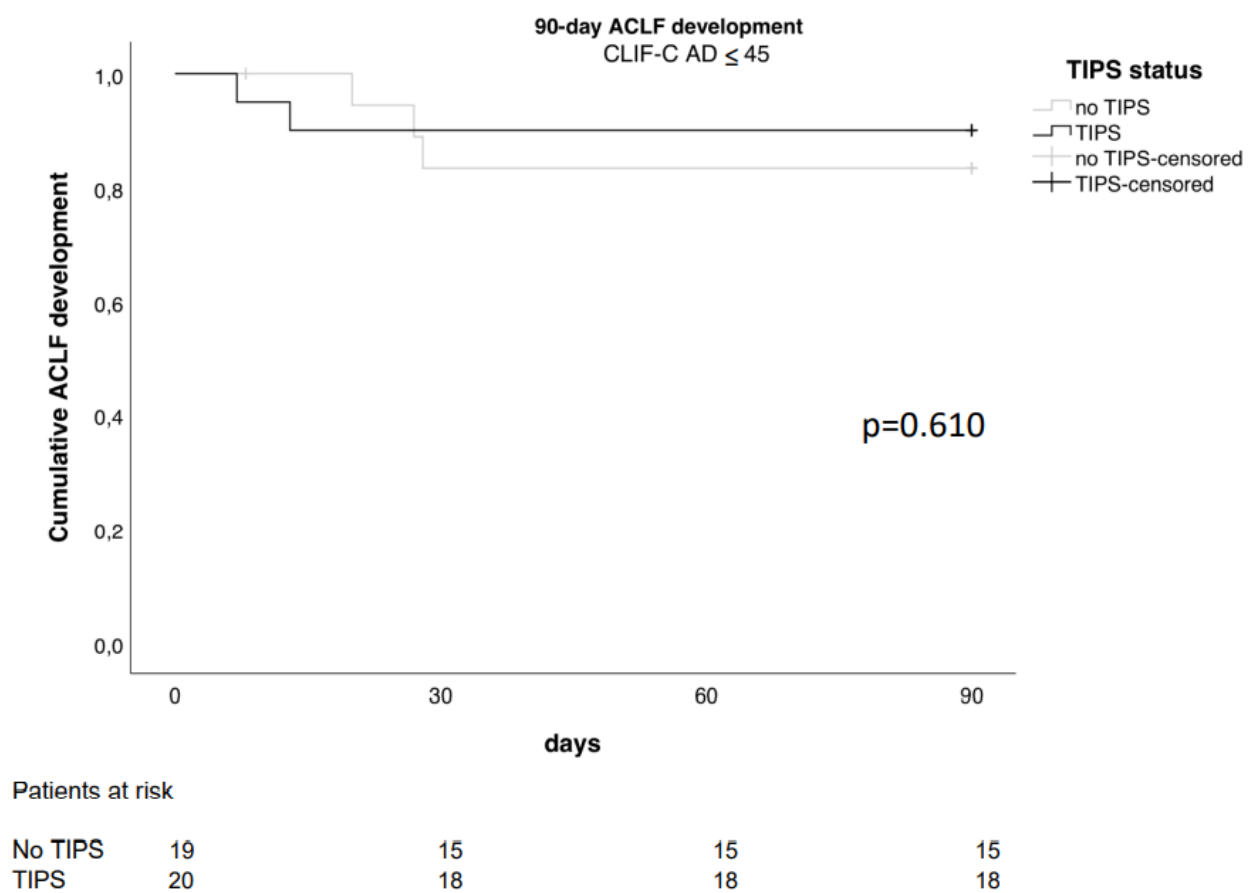
Probability of 28-day ACLF development calculated according to log-rank test for patients in the TIPS and no-TIPS group (n=90). Level of significance * $p=0.013$.

Fig. S2. Kaplan-Meier plots showing probability of 90-day ACLF development for patients undergoing surgery in TIPS vs. no-TIPS group of internal validation cohort (62 with and 114 without preoperative TIPS).



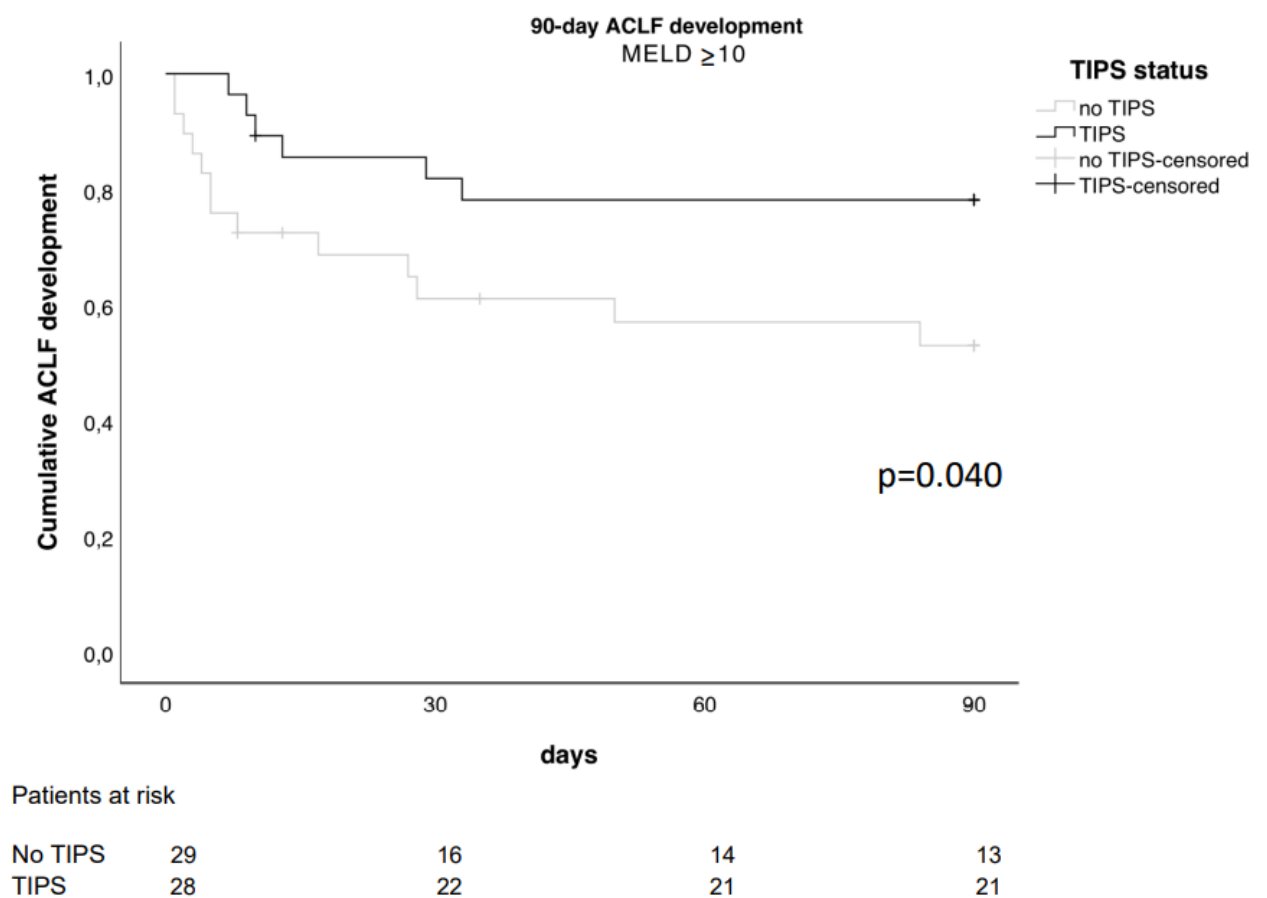
The initial cohorts were matched 1:2 with more permissive matching criteria, resulting in a validation cohort of 176 patients (62 with and 114 without preoperative TIPS). Probability of 90-day ACLF development calculated according to log-rank test for patients in the TIPS and no-TIPS group (n=176). Level of significance *p=0.016 and **p=0.004 for ACLF development within 28 days after surgery.

Fig. S3. Kaplan-Meier plots showing probability of 90-day ACLF development for patients undergoing surgery with a CLIF-C-AD ≤ 45 in TIPS vs. no-TIPS groups (n=39).



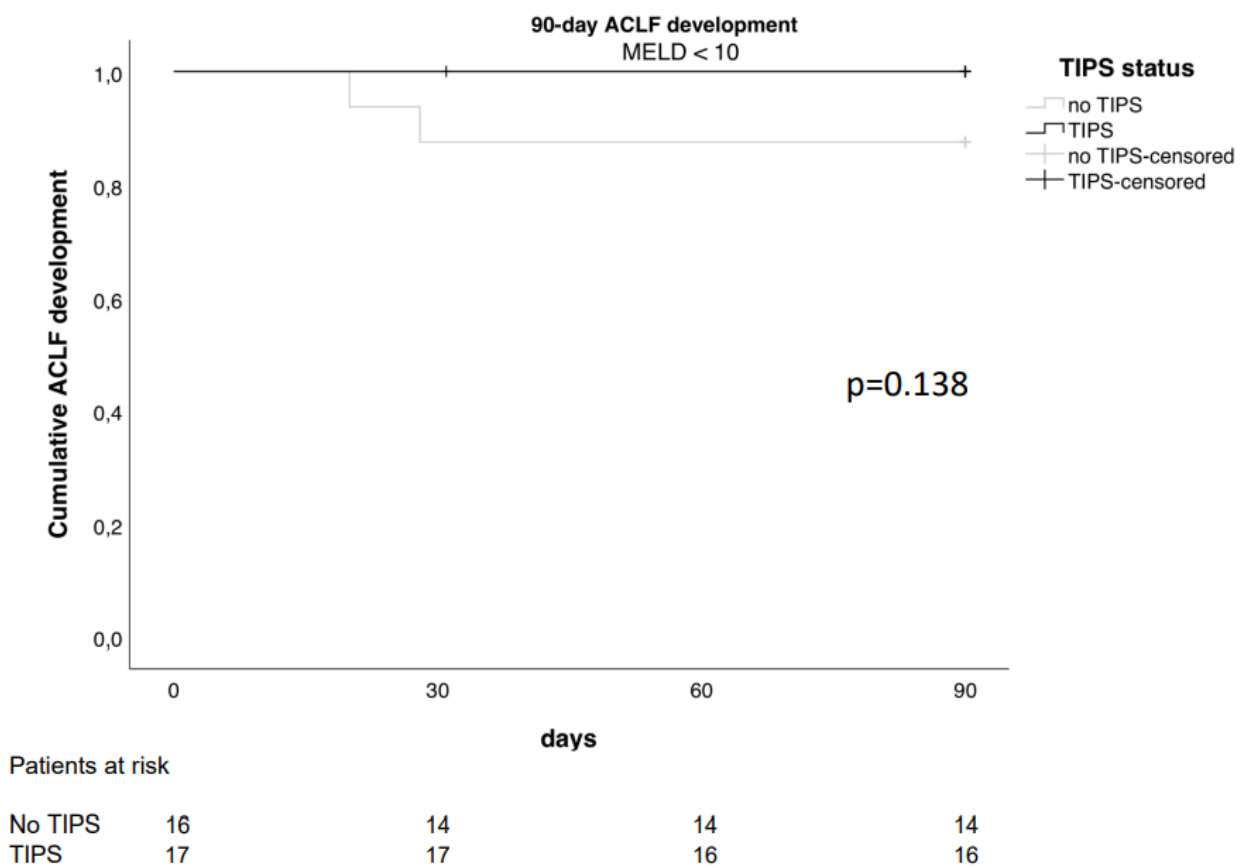
Probability of 90-day ACLF development calculated according to log-rank test for patients with a CLIF-C-AD ≤ 45 stratified to TIPS and no-TIPS groups (n=39). Level of significance p=0.610.

Fig. S4A. Kaplan-Meier plots showing probability of 90-day ACLF development for patients undergoing surgery with a MELD ≥ 10 in TIPS vs. no-TIPS groups (n=57).



Probability of 90-day ACLF development calculated according to log-rank test for patients with a MELD ≥ 10 stratified to TIPS and no-TIPS groups (n=57). Level of significance *p=0.040.

Fig. S4B. Kaplan-Meier plots showing probability of 90-day ACLF development for patients undergoing surgery with a MELD < 10 in TIPS vs. no-TIPS groups (n=33).



Probability of 90-day ACLF development calculated according to log-rank test for patients with a MELD < 10 stratified to TIPS and no-TIPS groups (n=33). Level of significance p=0.138.

Table S1. Cohort characteristics of unmatched cohort.

	Parameters at baseline	Unmatched patients (n=25)
General conditions	Age (years) Sex (male/female) Etiology (alcohol/viral hepatitis/other) BMI	58 (30-74) 14/11 (56/44%) 15/5/5 (60/20/20%) 25.7 (19-39)
Baseline scores	MELD score Child-Turcotte-Pugh class A/B/C CLIF-C AD score Ascites	14 (6-24) 8/16/1 (32/64/4%) 47 (39-59) 1 (4%)
Baseline laboratory	Sodium [mmol/l] Potassium [mmol/l] Creatinine [mg/dl] Bilirubin [mg/dl] ALT [U/l] AST [U/l] Albumin [g/dl] Gamma-GT [U/l] Alkaline phosphatase [U/l] INR CRP [mg/l] Hb [g/dl] WBC [$10^3/\mu\text{l}$] Platelets [μl]	138 (127-144) 4.09 (2.99-5.13) 0.89 (0.49-1.84) 2.5 (0.40-4.90) 28 (9-215) 43 (26-187) 33 (22.5-43) 167 (21-464) 183 (77-279) 1.3 (1-1.9) 23.4 (1.5-48.3) 10.6 (7.6-14.4) 5.68 (2.74-12.5) 99 (46-211)
Surgery	Non-visceral / visceral Emergency / elective ASA score (2/3/4) Spleen diameter before TIPS [cm]	17/8 (68/32%) 3/22 (12/88%) 2/20/3 (8/80/12%) 13.7 (8.8-23)
Medical history	History of ascites History of GI-Bleeding History of HE	17 (71%) 15 (63%) 8 (33%)
	Data are shown as median and ranges. Abbreviations: ALT, alanine transaminase; ASA, American Society of Anesthesiologists; AST, aspartate transaminase; BMI, body mass index; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure consortium acute decompensation score; CRP, c-reactive protein; gamma-GT, gamma glutamyl-transferase; GI, gastrointestinal; Hb, hemoglobin; HE, hepatic encephalopathy; INR, International normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; WBC, white blood cells	

Table S2A. Detailed list of surgeries.

<u>Visceral (n=48)</u>	<u>n</u>	<u>Non-Visceral (n=42)</u>	<u>n</u>
Hernia repair	17		
Cholecystectomy	11	Orthopedic surgery [#]	25
Liver resection	11	Vascular surgery [§]	6
Bowel resection*	4	Other ^{\$}	11
Other ⁺	5		

* jejunum resection; colon resection; sigma resection; rectum resection

+gynecological surgery: salpingo-ovariectomy, 3 x hysterectomy and/or salpingectomy; pancreaticojejunostomy

wound debridement; kyphoplasty; spondylodesis; implantation hip prothesis; clavicular fracture; humerus fracture; adial fracture; partial pelvis resection; implantation external knee fixator; explantation knee prothesis; arthrodesis ankle joint; osteosynthesis acromioclavicular joint; decompression of the vertebral canal

§thrombendarterectomy; aortic prothesis

\$oral and maxillofacial surgery: mandibular fracture operation, jaw reconstruction; cardiothoracic surgery: pleurodesis, partial lung resection, aortic valve replacement; haematoma removal; lymph node excision; exstirpation of parathyroid gland

Table S2B. Surgery distribution between TIPS and No-TIPS group.

<u>Type of surgery</u>	TIPS (n=45)	No TIPS (n=45)	p
Visceral			
Hernia repair	11 (24%)	6 (13%)	0.181
Cholecystectomy	5 (11%)	6 (13%)	0.749
Liver resection	5 (11%)	6 (13%)	0.749
Bowel resection	2 (4%)	2 (4%)	1.000
Other (visceral)	1 (2%)	4 (9%)	0.170
Non-Visceral			
Orthopedic surgery	15 (33%)	10 (22%)	0.242
Vascular surgery	2 (4%)	4 (9%)	0.401
Other (non-visceral)	4 (9%)	7 (16%)	0.337

Table S3. General characteristics of validation cohort with more permissive matching criteria.

	Parameters at baseline	TIPS n=62	No TIPS n=114	p
General conditions	Age (years)	61.74 (± 9.06)	61.22 (± 11.37)	0.755
	Sex (male/female)	42/20 (68/32%)	84/30 (74/26%)	0.404
	Etiology (alcohol/viral hepatitis/other)	42/7/13 (68/11/21%)	64/8/42 (56/7/37%)	0.082
	BMI	26.3 (17.4-39)	26.3 (18-48)	0.767
Baseline scores	MELD score	12 (6-20)	10 (6-24)	0.201
	Child-Turcotte-Pugh A/B&C	16/46 (26/74%)	36/78 (32/68%)	0.424
	CLIF-C AD score	47 (29-64)	49 (29-72)	0.130
Baseline laboratory	Sodium [mmol/l]	139 (127-145)	138 (122-145)	0.244
	Creatinine [mg/dl]	1.00 (0.49-1.84)	1.00 (0.55-1.92)	0.947
	Bilirubin [mg/dl]	1.43 (0.32-4.85)	1.08 (0.29-4.69)	0.023
	ALT [U/l]	25 (9-333)	27 (6-152)	0.305
	AST [U/l]	41 (18-283)	38 (13-174)	0.489
	Albumin [g/dl]	31.9 (20.8-46.2)	31.7 (17.9-43.4)	0.686
	INR	1.2 (0.9-1.9)	1.1 (0.9-2.2)	0.105
	CRP [mg/l]	9.2 (0.48-90.4)	11.9 (0.6-280.0)	0.160
	Hb [g/dl]	10.55 (7.60-16.00)	11.4 (5.8-17.0)	0.003
	WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	5.3 (2.25-12.5)	6.64 (1.23-14.66)	0.127
	Platelets [μl]	144 (25-336)	144 (23-388)	0.171
Surgery	Non-visceral / visceral	29/33 (47/53%)	48/66 (42/58%)	0.551
	Emergency / elective	10/52 (16/84%)	26/48 (23/77%)	0.294
	ASA score (2/3/4)	14/41/7 (23/66/11%)	34/67/13 (30/59/11%)	0.569
Data are shown as median and ranges. Abbreviations: ALT, alanine transaminase; ASA, American Society of Anesthesiologists; AST, aspartate transaminase; BMI, body mass index; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure consortium acute decompensation score; CRP, c-reactive protein; gamma-GT, gamma glutamyl-transferase; GI, gastrointestinal; Hb, hemoglobin; INR, International normalized ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; WBC, white blood cells				

Table S4. Grades, type of organ failures and precipitating events of postoperative ACLF within 90 days after surgery.

	TIPS (n=6)	No TIPS (n=15)	p
ACLF Grade			
Any grade	6 (13%) ^{\$}	15 (33%) ^{\$}	0.020
I	4 (67%)	6 (40%)	0.281
II	0 (0%)	6 (40%)	0.074
III	2 (33%)	3 (20%)	0.527
Precipitating event			
Infection	5 (83%)	6 (40%)	0.080
GI-Bleeding	1 (17%)	0 (0%)	0.114
Unkown	0 (0%)	9 (60%)	0.014
- Unknown with HRS	0 (0%)	1 (11%) [#]	
- Unknown, with HE	0 (0%)	4 (44%) [#]	
Type of organ failure			
Kidney	6 (100%)	13 (87%)	0.359
Lung	2 (33%)	3 (20%)	0.527
Brain	0 (0%)	3 (20%)	0.248
Circulation	2 (33%)	5 (33%)	1.000
Hemostasis	0 (0%)	4 (27%)	0.170
Liver	1 (17%)	3 (20%)	0.812

^{\$} percentage are in relation to the whole cohort (n=45 respectively)

[#] percentages are in relation to all unknowns (n=9)

ACLF, acute-on-chronic liver failure; GI, gastrointestinal; HE, hepatic encephalopathy; HRS, hepatorenal syndrome; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Table S5A. Univariate and multivariate Cox regression analysis for ACLF development within 28 days after surgery.

univariate regression					multivariate regression			
	p	HR	95% CI				95% CI	
	p	HR	lower	upper	p	HR	lower	upper
Age	0.453	1.019	0.970	1.070				
Etiology	0.238	2.118	0.609	7.374				
ASA Score	0.414	0.706	0.306	1.628				
CLIF-C-AD	0.047	1.072	1.001	1.148	0.035	1.083	1.006	1.165
CRP	0.718	1.006	0.975	1.037				
<i>Albumin</i>	<i>0.381</i>	<i>0.963</i>	<i>0.885</i>	<i>1.048</i>				
Visceral/non-visceral	0.037	3.295	1.074	10.112	0.013	4.258	1.352	13.412
Liver involvement ⁺	0.22	1.83	0.70	4.80				
Extensive/small ^{\$}	0.09	0.38	0.12	1.16				
Emergency/elective	0.23	2.00	0.65	6.13				
Ascites	0.014	2.106	1.164	3.810				
HE	0.760	0.049	#	#				
MELD	0.092	1.157	0.977	1.370				
CTP score	0.486	1.154	0.771	1.729				
Surgery without TIPS	0.023	3.653	1.191	11.208	0.015	4.071	1.318	12.577

ACLF, acute-on-chronic liver failure; ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body-mass index; CTP-Score, Child-Turcotte-Pugh-Score; CI, confidence interval; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure consortium acute decompensation score; CRP, c-reactive protein; HE, hepatic encephalopathy; HR, hazard ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; *italic* – entered in multivariate regression model, **bold** – significant in multivariate regression analysis, # no clinical events

*all abdominal surgeries, where the liver was touched or mobilized by the operating surgeons or surgical instruments were classified as visceral surgery with liver involvement

^{\$}surgeries with a duration over 90 minutes were defined as extensive

Table S5B. Univariate and multivariate Cox regression analysis for ACLF development within 28 days after surgery with MELD instead of CLIF-C AD.

univariate regression					multivariate regression			
			95% CI				95% CI	
	p	HR	lower	upper	p	HR	lower	upper
Age	0.453	1.019	0.970	1.070				
Etiology	0.238	2.118	0.609	7.374				
ASA Score	0.414	0.706	0.306	1.628				
CLIF-C-AD	0.047	1.072	1.001	1.148				
CRP	0.718	1.006	0.975	1.037				
<i>Albumin</i>	<i>0.381</i>	<i>0.963</i>	<i>0.885</i>	<i>1.048</i>				
Visceral/non-visceral	0.037	3.295	1.074	10.112	0.006	4.998	1.572	15.892
Ascites	0.014	2.106	1.164	3.810				
HE	0.760	0.049	#	#				
MELD	0.092	1.157	0.977	1.370	0.013	1.310	1.059	1.620
CTP score	0.486	1.154	0.771	1.729				
Surgery without TIPS	0.023	3.653	1.191	11.208	0.009	4.573	1.465	14.268

ACLF, acute-on-chronic liver failure; ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body-mass index; CTP-Score, Child-Turcotte-Pugh-Score; CI, confidence interval; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure consortium acute decompensation score; CRP, c-reactive protein; HE, hepatic encephalopathy; HR, hazard ratio; MELD, Model for End-stage Liver Disease; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; *italic* – entered in multivariate regression model, **bold** – significant in multivariate regression analysis, # no clinical events

Table S6A. Univariate and multivariate Cox regression analysis for ACLF development within 90 days, only patients undergoing visceral surgery (n=48)

univariate regression					multivariate regression			
			95% CI				95% CI	
	p	HR	lower	upper	p	HR	lower	upper
<i>Age</i>	0.147	1.045	0.985	1.108				
<i>Etiology</i>	0.203	2.643	0.591	11.818				
CLIF-C-AD	0.057	1.087	0.998	1.185				
<i>Albumin</i>	0.027	0.891	0.804	0.987				
<i>Surgery without TIPS</i>	0.007	7.803	1.743	34.939	0.007	7.803	1.743	34.939

ACLF, acute-on-chronic liver failure; CI, confidence interval; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure consortium acute decompensation score; HR, hazard ratio; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; *italic* – entered in multivariate regression model, **bold** – significant in multivariate regression analysis

Table S6B. Univariate and multivariate Cox regression analysis for ACLF development within 90 days, only patients undergoing non-visceral surgery (n=42)

univariate regression					multivariate regression			
			95% CI				95% CI	
	p	HR	lower	upper	p	HR	lower	upper
<i>Age</i>	0.676	0.985	0.920	1.055				
<i>Etiology</i>	0.700	0.986	0.919	1.058				
CLIF-C-AD	0.144	1.076	0.975	1.188				
<i>Albumin</i>	0.932	0.994	0.874	1.131				
<i>Surgery without TIPS</i>	0.650	0.707	0.158	3.159				

ACLF, acute-on-chronic liver failure; CI, confidence interval; CLIF-C-AD, Chronic Liver Failure consortium acute decompensation score; HR, hazard ratio; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; *italic* – entered in multivariate regression model, **bold** – significant in multivariate regression analysis

Table S7. Causes of death

<u>Cause of death</u> <u>1-Year</u>	Total (N=25)	No TIPS (N=17)	TIPS (N=8)	p
<u>ACLF related death</u>	21 (84%)	15 (88%)	6 (75%)	0.409
<u>Non-ACLF related death</u> - HCC	4 (16%)	2 (12%) 1 (6%)	2 (25%) 1 (13%)	0.140

ACLF, acute-on-chronic liver failure; HCC, hepatocellular carcinoma; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt

3. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Chang für die ausgezeichnete Unterstützung und Betreuung meines Promotionsvorhabens bedanken. Durch ihn habe ich wichtige Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten erlangt und konnte viel über die Forschung in der Medizin lernen. Insbesondere danke ich ihm für die gute Kommunikation und tolle Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich Priv.-Doz. Dr. med. Michael Praktiknjo danken. Seine fachliche Kompetenz und zahlreichen Hilfestellungen waren sehr wertvoll für die Umsetzung und Auswertung dieser Studie.

Mein Dank gilt zudem den Mitarbeiter*innen und Doktorand*innen der Arbeitsgruppe für portale Hämodynamik des Uniklinikums Bonn. Ihr Beistand und der regelmäßige Austausch waren eine große Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken. Ohne ihren Rückhalt und ihren Zuspruch wäre das Medizinstudium und mein Promotionsvorhaben nicht möglich gewesen.