

TIPS – transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt

Erfaring fra en nystartet centerfunktion

ORIGINAL MEDDELELSE

Lone Bording Astrup, Henning Grøn­bæk, Søren Redsted, Dennis Tønner Nielsen & Hendrik Vilstrup

Resumé

Introduktion: Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt har været anvendt til behandling af komplikationer til portal hypertension siden 1988. På Århus Kommunehospital har denne procedure fra 1994 været tilbudt til patienter med variceblødning og refraktær ascites, hvor konventionel behandling ikke er tilstrækkelig.

Materiale og metoder: Indtil maj 2001 er der foretaget 54 transjugulær intrahepatisk portosystemisk shuntanlæg­gelser, hvor indikationen hos 44 har været variceblødning og hos ti har været refraktær ascites.

Resultater: Antallet af patienter, der fik recidivblødning (17%) og encefalopati (19%), svarer til resultaterne fra store udenlandske centre. Overlevelsen for hele gruppen var 81% efter 12 måneder og 62% efter 36 måneder.

Diskussion: Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shuntanlæg­gelse er et behandlingstilbud til patienter med svære komplikationer til portal hypertension. Vi tolker vores op­gørelse således, at transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt giver en forbedret overlevelse på udvalgte patienter også efter tre år. Det er afgørende med en nøje patientselektion og en tæt efterkontrol.

I de næste årtier forventes en stigning i antallet af patienter med alkoholrelateret cirrose (1). Antallet af behandlingskrævende komplikationer vil øges, idet mindst en tredjedel af cirrosepatienterne med tiden får klinisk betydende blødning fra varicer. Ca. 10% af patienterne med variceblødning kan ikke behandles sufficient trods relevant farmakologisk og endoskopisk behandling (2). Ligeledes kan 10-15% af patienterne med ascites ikke behandles alene med diuretika, men har behov for paracentese. I Danmark drejer det sig årligt om ca. 50 patienter, hvor transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS)-behandling kan være et tilbud (3).

Indikationer

Indikationerne for TIPS-anlæg­gelse i Århus er den samme nu som tidligere beskrevet (4) nemlig: 1) Variceblødning der ikke kan kontrolleres ved medicinsk og endoskopisk terapi (gruppe 1), 2) gentagne variceblødninger trods profylaktisk medicinsk og endoskopisk terapi (gruppe 2) og 3) behandlingsrefraktær ascites (gruppe 3).

Ad.1: Hos patienter med variceblødning, der ikke ophører trods behandling med terlipressin, Sandostatin (octreo-tid), scleroterapi, elastikpåsætning og evt. ballontamponade giver TIPS-anlæg­gelsen umiddelbart hæmostase og dermed hæmodynamisk stabilitet.

Ad 2: TIPS-anlæg­gelsen er udført som en elektiv procedure hos patienter med recidiverende blødninger og fortsat høj transhepatisk trykgradient trods relevant profylaktisk behandling.

Ad. 3: Patienter på saltrestriktion og maksimal diuretisk behandling (>200 mg spironolacton og >80 mg furosemid) med behov for paracentese med tapping af ascitesmængder (5-15 l) hver 3.-4. uge.

De anførte indikationer er i overensstemmelse med resultaterne fra internationale konsensusmøder (Baveno II og Reston) (5).

Eksklusionskriterier

Kontraindikationer er højresidig hjerteinsufficiens, sepsis, multiorgansvigt, lungeinfektion der kræver respiratorbehandling, hurtigt fremadskridende leverinsufficiens, f.eks. svær alkoholisk hepatitis og kronisk eller intermitterende encefalopati, medmindre patienten er velegnet til transplantation.

Relativ kontraindikation er total v. portae trombose og organisk nyresygdom ud over hepatisk nefropati.

Materiale

Opgørelsen omfatter 54 konsekutivt valgte patienter, 39 mænd og 15 kvinder i alderen 31-67 år.

Ætiologien til den portale hypertension var hos 45 patienter alkoholisk leversygdom, to patienter havde autoimmun hepatitis, og syv patienter havde henholdsvis mb. Wilson, hepatitis B, hepatitis C, primær scleroserende cholangitis, kryptogen cirrose, levervenetrombose eller Budd-Chiaris syndrom, og en havde v. portae-trombose efter pancreaskirurgi, men ingen leversygdom. Alle patienter på nær de to sidstnævnte havde cirrose.

Fordeling efter leversygdommens sværhedsgrad i Child-Pugh-grupperne A, B og C var henholdsvis 10, 26 og 18.

Indikationen for TIPS-anlæg­gelse var hos 27 patienter akut ukontrollabel blødning (gruppe 1), 15 havde recidiverende blødning (gruppe 2) og ti havde refraktær ascites (gruppe 3).

Herudover blev der anlagt TIPS på en enkelt patient med akut Budd-Chiaris syndrom, nærmere beskrevet af Grøn­bæk *et al* (6), og på en 31-årig kvinde med kryptogen cirrose, som afventede en levertransplantation. Hun havde ikke blødt, men fremviste grad III-fundusvaricer med *cherry red spots* og en trykgradient på 29 mmHg. Transplantationen forløb ukompliceret, hvilket stemmer overens med hvad der tidligere er beskrevet, nemlig at nedsættelse af portaltrykket optimerer operationsforløbet (7).

Metode

TIPS-proceduren blev udført på radiologisk afdeling med patienterne i fuld narkose som tidligere beskrevet (4, 8).

Forinden målte man galaktoseomsætningen (GEC) til kvantificering af leverfunktionen og kontinuerlige reaktionstider som kvantitativt udtryk for den cerebrale tilstand, der blev udført ekkokardiografi til udelukkelse af højresidig hjerteinsufficiens, og døgnnatriumudskillelse i urinen blev målt til belysning af graden af hepatisk nefropati.

Der kan ikke fastlægges et bestemt niveau for hver enkelt af disse målinger forud for en TIPS-anlæggelse, men en samlet vurdering ligger til grund for indikationen.

Efterbehandling

Portaltrykssænkende behandling med terlipressin, propranolol, og isosorbiddinitrat blev seponeret umiddelbart.

Den diuretiske behandling blev gradvist reduceret over de næste uger under hensyntagen til vægt og diurese.

Det første år blev der hver tredje måned udført en klinisk kontrol samt UL med Doppler. Herefter var der halvårslige kontrolbesøg.

AK-behandling blev ikke anvendt rutinemæssigt. Patienterne blev i hele forløbet vejledt af en specialiseret klinisk diætist.

Resultater

Stentanlæggelse

Der var ingen procedurerelaterede dødsfald. Placeringen af stent lykkedes i 52/54 tilfælde, dvs. at der var en succesrate på 96%. I to tilfælde (fra gruppe 2) var der så udbredt portal trombose, at TIPS-anlæggelse ikke var teknisk mulig.

Effekt på den transhepatiske trykgradient

Den gennemsnitlige gradient før TIPS-anlæggelse var 18 mmHg. Hos en patient faldt gradienten til 13 mmHg, men hos de øvrige 51 patienter faldt gradienten til de tilsigtede 12 mmHg eller derunder. Gennemsnit efter stentanlæggelse var 7,6 mmHg, hvilket svarer til en reduktion på 58%.

Effekt på variceblødning

Alle patienter fik umiddelbart hæmostase.

To patienter havde recidivblødning inden for det første døgn pga. okklusion af stenten. Den ene blev åbnet, mens den anden ikke kunne holdes åben på grund af cancerrelateret koagulapati.

To patienter døde inden for den første måned af blødning. Den ene var patienten med koagulapati, og den anden patient døde efter udskrivning til hjemhospital, hvor en uerkendt stenose/okklusion formentlig har været årsagen.

Fem patienter blev senere indlagt med hæmatemese som følge af stentstenose. Alle shunter blev genåbnet, og blødningen ophørte.

Recidivblødning hos gruppe 1 og 2 pga. stenose/okklusion optrådte således hos syv ud af 42 (17%) patienter.

Effekt på behandlingsrefraktær ascites

Øget portaltryk er en forudsætning for dannelse af hepatogen ascites, og TIPS-anlæggelse mindsker derfor ascites-

dannelse (9). Ni af de ti patienter, alle med alkoholisk cirrose, havde på opgørelsestidspunktet været observeret i mere end seks måneder.

Efter et halvt år havde syv af ni (77%) patienter komplet eller partielt respons og havde ikke behov for paracentese. Fire fik fortsat en mindre diuretikadosis.

To patienter havde ved halvårskontrollen fortsat behov for paracentese, dog langt sjældnere end før TIPS-anlæggelsen. Den ene af disse havde fortsat et stort alkoholforbrug og døde efter 18 måneder som følge af spontan bakteriel peritonit. Den anden fik insulinkrævende diabetes, men efter opnåelse af normoglykæmi og dilatation af en shuntstenose, var patienten efter ni måneder uden ascites, men i diuretika-behandling. Diabetes mellitus er forbundet med øget incidens af shuntinsufficiens pga. pseudointimal hyperplasi (10).

Den mest eklatante effekt hos gruppen som helhed var en signifikant øget renal natriumudskillelse (**Tabel 1**).

Den gennemsnitlige S-kreatinin ændredes ikke i vores opgørelse. Medvirkende årsag hertil var, at to patienter havde primær nyresygdom med vedvarende høj S-kreatinin.

Hos de patienter, der alene havde hepatisk nefropati, normaliseredes S-kreatinin. Child-Pugh-scoren faldt.

Komplikationer

Shuntstenoser

Der blev foretaget 337 UL-undersøgelser til kontrol af de 52 anlagte TIPS. Der var i 46 tilfælde mistanke om shuntstenose. Portografi kunne bekræfte stenose i 33 tilfælde, hvilket svarer til en positiv prædiktiv værdi af UL-undersøgelserne på 0,72, dette anses for tilfredsstillende til overvågningsformål. Alle stenoser kunne genåbnes i forbindelse med en flebografi.

Middeltid fra TIPS-anlæggelse til konstatering af shuntstenose var 13 måneder (3-41).

I fem tilfælde blev der ved en UL-undersøgelse påvist komplet okklusion af stenten, hvilket i alle tilfælde blev bekræftet ved portografi. I tre tilfælde okkluderede stenten inden for det første døgn, hvilket medførte hæmatemese hos de to, den tredje var en ascitespatient.

Tre af de fem stenter blev genåbnet, mens en fjerde ikke kunne holdes åben pga. cancerrelateret koagulapati, og patienten døde efter få dage.

I et tilfælde blev stenten ikke åbnet, idet leverfunktionen under alkoholabstinens og optimering af ernæringen havde forbedret sig i en grad, så der hverken kunne påvises ascites eller varicer.

Tabel 1. Ændringer i transhepatisk trykgradient målt under TIPS-anlæggelse, Child-Pugh-score, urin Na⁺-udskillelse før og seks måneder efter TIPS-anlæggelse på ni patienter, der er behandlet for refraktær ascites (middelværdi ± SEM).

	Før TIPS	Efter TIPS	
Trykgradient (mmHg)	15,0 ± 1,1	7,2 ± 1,0	p<0,01
Child-Pugh-score	8,8 ± 0,3	7,1 ± 0,5	p<0,05
U-Na ⁺ (mmol/døgn)	30 ± 8	154 ± 40	p<0,05
S-kreatinin (mmol/l)	168 ± 41	103 ± 17	NS

Hæmolyse

To patienter fik som beskrevet af *Sanyal et al* (11) stentbe-
tinget mekanisk hæmolyse, der aftog efter 2-3 måneder.

Hepatisk encefalopati

Ti patienter (19%) udviklede hepatisk encefalopati efter
TIPS-anlæggelsen. Fire responderede hurtigt og varigt på
behandling med laktulose, optimering af diæten og tilskud
af forgrenede aminosyrer.

Seks patienter (11%) udviklede kronisk encefalopati. To
af disse var også før TIPS-anlæggelsen encefalopatiske og
kandidater til levertransplantation. Den ene blev transplan-
teret efter fem måneder med et ukompliceret forløb, og den
anden døde, mens vedkommende stod på venteliste.

En patient (70 år) fik mindsket stentdiametere med god
effekt på encefalopati, men døde af sepsis efter 33 måne-
der. Hos en bedredes encefalopati i takt med gradvis
tillukning af stenten, som det ikke var nødvendigt at åbne
(er refereret ovenfor).

En patient døde af subaraknoidalblødning efter 16 måne-
der, og en blev vurderet med henblik på transplantation.

Mortalitet

Fire patienter døde inden for 30 dage (7,4%) af svampesepsis
og multiorgansvigt, og to døde af blødning.

Efterfølgende er 12/50 døde (24%) med en observations-
tid på 1,5-56 måneder (median 16 måneder).

Overlevelsen (**Fig. 1**) var 81% for hele gruppen efter et år
og 62% efter tre år.

Overlevelsen opdelt efter indikationerne akut og elektiv
TIPS var efter et år på henholdsvis 76% og 82%. I gruppen
af patienter med refraktær ascites var der et dødsfald efter
18 måneder. Observationstiden var 0,5-51 måneder (median
32 måneder).

Patienterne i Child-Pugh-gruppe C havde som forventet
specielt på længere sigt en ringere overlevelse end patien-
terne i de andre grupper. Etårsoverlevelsen var henholdsvis
85% og 70% for gruppe B og C, mens treårsoverlevelsen var
henholdsvis 75% og 45% (**Fig. 2**).

Hepatocellulært karcinom

Under den tætte UL-kontrol blev der konstateret hepatocel-
lulært karcinom (HCC) hos to patienter tre og fire år efter
TIPS-anlæggelsen. Begge blev behandlet med radiofre-
kvensablation. Den ene med normalisering af alfa-fetoprote-
in (2.580 til 15 kiU/l).

Diskussion

TIPS-behandling er et alternativ til en kirurgisk portosyste-
misk shunt og har indlysende fordele.

Behandlingen er en perkutan, minimalt invasiv proce-
dure, der kan udføres på patienter med cirrose, hvis tilstand
ikke tillader større kirurgi (12).

På trods af at man i en metaanalyse (13) har påvist en
klart nedsat risiko for recidivblødning efter TIPS-anlæg-
gelse i forhold til efter skleroterapi eller elastikpåsætning,
har man endnu ikke i et randomiseret studie dokumenteret
forbedret overlevelse.

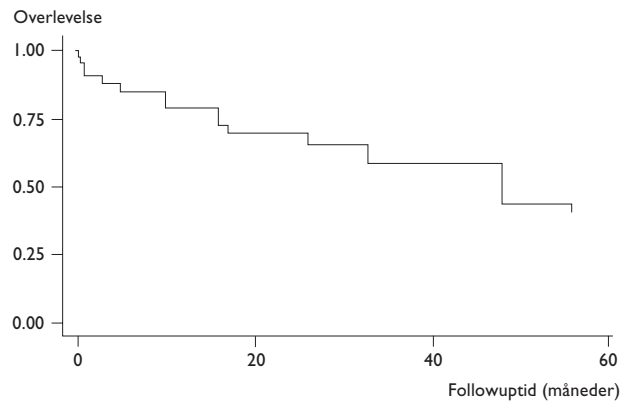


Fig. 1. Kaplan-Meier-plot på patienter med anlagt TIPS (n=52).

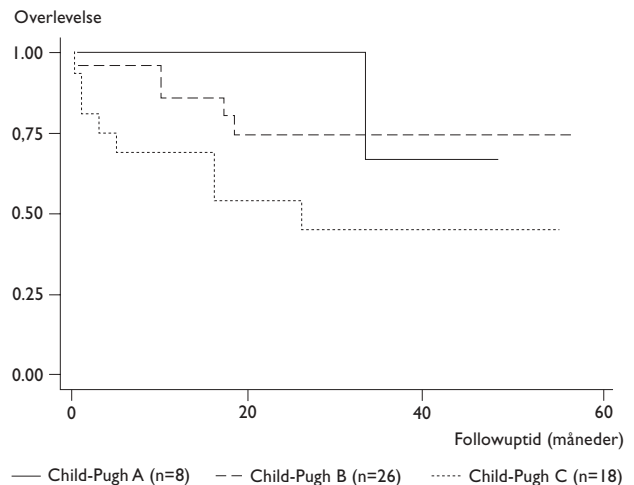


Fig. 2. Kaplan-Meier-plot på patienter efter TIPS-anlæggelse opdelt efter Child-Pugh-grupper.

Vore resultater vedrørende recidivblødning (17%) og
hepatisk encefalopati (19%) er tilfredsstillende i sammenlig-
ning med store opgørelser fra andre centre (14).

Overlevelsen i vores materiale efter et år for akut og elek-
tivt anlagt TIPS på henholdsvis 76% og 82% svarer til resulta-
terne fra de største centre i Europa. *Rössle et al* fandt en
overlevelse på 85% efter et år hos patienter efter anlæggelse
af elektiv TIPS (15), og *Gerbes et al* (16) fandt etårsoverlevel-
ser på 73% og 84% ved henholdsvis akut og elektivt anlagte
TIPS.

Senest har *Azoulay et al* (17) beskrevet en meget høj 30-
dages-mortalitet på 29% mod vores på 7% efter anlæggelse af
en såkaldt *salvage*-TIPS. TIPS-anlæggelserne er her foreta-
get pga. ukontrollerbare blødninger uden hensyn til patien-
ternes øvrige tilstand. Samme opgørelse viste, at tre af 23
analyserede parametre havde en selvstændig negativ præ-
diktiv værdibetydning i relation til overlevelse, nemlig sep-
sis, brug af pressorstoffer og ballontamponade.

Undersøgelsen viser klart nødvendigheden af en nøje kli-
nisk vurdering og selektion af patienterne for at undgå en
høj tidlig mortalitet.

Vi fandt en overlevelse på 62% tre år efter TIPS-anlægge-
lsen. Samme overlevelse er angivet i et dansk, landsdæk-

kende epidemiologisk studie (18) for den gennemsnitlige cirrosepatient. I et andet dansk, regionalt epidemiologisk studie (personlig meddelelse) har man undersøgt overlevelsen for patienter med øsofagusvaricer. Opdelt i to grupper med eller uden blødning, fandt man en treårsoverlevelse på henholdsvis 47% og 63%.

Sammenlignet med vores materiale med en treårsoverlevelse på 62% synes TIPS-anlæggelse således at have fjernet varicepatienternes tillægsdødelighed, der er betinget af blødning.

Patienter med behandlingsrefraktær ascites har en etårs-overlevelse på kun 20-40% (19).

I en randomiseret undersøgelse (20) med 60 patienter, hvor man sammenlignede paracentese med TIPS til behandling af refraktær ascites, fandt man en overlevelse uden transplantation på 69% efter et år og 43% efter 36 måneder i TIPS-gruppen. Tilsvarende værdier for paracentesegruppen var 52% og 22%. Vores lave dødelighed i denne gruppe (10%) kunne give et håb om en bedre overlevelse for disse patienter. En forudsætning synes at være en nøje selektion og en tæt efterkontrol, der tillige sikrer alkoholabstinens og optimering af ernæring.

Konklusion

Behandlingen af patienter med portal hypertension udgør et meget stort arbejdsområde på en hepatologisk afdeling, hvad enten patienterne modtager konventionel behandling eller får anlagt TIPS.

Vi mener, at TIPS-behandlingen er en forbedring af og et supplement til håndteringen af patienter med komplikationer til portal hypertension.

Proceduren er ressourcekrævende og forudsætter et specialteam inden for hepatologi, interventionel radiologi, anæstesi og ernæring, som i fællesskab udvælger egnede patienter og står for en tæt efterkontrol.

Vi tolker vores opførelse sådan, at TIPS-anlæggelse på udvalgte patienter med komplikationer til portal hypertension kan bevirke en forbedret overlevelse. Patienter med blødning fra varicer stilles efter TIPS-anlæggelse prognostisk som cirrosepatienter, der aldrig har blødt, og patienter med refraktær ascites kan få en overlevelse som kompenserede cirrosepatienter.

Summary

Lone Bording Astrup, Henning Grønbæk, Søren Redsted, Dennis Tønner Nielsen & Hendrik Vilstrup:
TIPS-transjugular intrahepatic portosystemic shunt: experience with a new centre function.

Ugeskr Læger 2003;165:443-6.

The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is a percutaneous, minimally invasive, method of creating a portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension. The results of the first 54 TIPS procedures are reported. There were no severe procedure-related complications. TIPS implantation was successful in 52 patients. Rebleeding was seen in 13% of the patients. Hepatic en-

cephalopathy developed in 19%, but only in 11% as a chronic complication. Seven out of 9 patients with refractory ascites no longer required paracentesis after six months. The cumulative survival for the whole group was 81% after one year and 62% after three years.

Reprints: *Lone Bording Astrup*, medicinsk afdeling V, Århus Kommunehospital, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.

Antaget den 27. juni 2002. Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, medicinsk afdeling V og radiologisk afdeling R.

Litteratur

- Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Arico S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997;26:100-9.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Preston PP, Mitchell LS, Jaime T et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996;111:138-46.
- Henriksen JH, Vilstrup H. TIPS - et terapeutisk fremskridt ved portal hypertension. *Ugeskr Læger* 1998;160:1611.
- Astrup LB, Solvig J, Cwikiel W. Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt-behandling af portal hypertension. *Ugeskr Læger* 1998;160:1627-32.
- Bosch J, Pomier-Layrargues G, Richter G, Riggio O, Rossi P, Rössle M et al. Baveno II consensus statements: TIPS. I: De Franchis R, ed. Portal hypertension II. Oxford: Blackwell, 1996:138-9.
- Grønbæk H, Nielsen DT, Astrup LB, Vilstrup H. Budd-Chiaris syndrom. *Ugeskr Læger* 2002;164:3327-9.
- Roberts JP, Ring E, Lajke JR, Sterneck M, Ascher NL. Intrahepatic portacaval shunt for variceal hemorrhage prior to liver transplantation. *Transplantation* 1991;52:160-2.
- Nielsen DT, Egeblad MR. Udvalgte interventionelle radiologiske procedurer. *Ugeskr Læger* 2001;163:4337-41.
- Ochs A, Siegerstetter V. TIPS and refractory ascites, hepatorenal syndrome and other complications. I: Hulek P, Krajina A, eds. Current practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Stambergová, 2001:133-42.
- Shah HA, Lui HF, Jalan R, Redhead DN, Penny K, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt insufficiency and the role of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:257-61.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Preston PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1996;23:32-9.
- Spence RAJ. Surgical measures for active variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1992;2:277-93.
- Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 1999;30:612-22.
- Grønbæk H, Astrup LB, Nielsen DT, Vilstrup H. Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) til behandling af komplikationer til portal hypertension hos patienter med levercirrose. *Ugeskr Læger* 2003;165:439-42.
- Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Siegerstetter V et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:1965-71.
- Gerbes AL, Gülberg V, Wagershauser T, Holl J, Reiser M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for variceal bleeding in portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1998;43:2463-691.
- Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatology* 2001;35:590-7.
- Thulstrup AM, Sørensen HT, Mellempkjær L, Olsen JH, Vilstrup H. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver. *Int J Epidemiology* (i trykken).
- 19 Stanley MM, Ochi S, Lee KK. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-8.
- Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.