

# Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) til behandling af komplikationer ved portal hypertension hos patienter med levercirrose

## OVERSIGTSARTIKEL

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

### Resumé

Portal hypertension fører til øsofago-gastriske varicer, ascites og hepatisk nefropati. Det har i godt ti år været muligt at reducere den portale hypertension ved anlæggelse af en transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt. Behandlingen reducerer blødningsrisikoen fra varicer, reducerer mængden af ascites og kan muligvis bedre nyrefunktionen ved hepatisk nefropati. Der er endnu ikke dokumenteret effekt på overlevelsen. Komplikationer til transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt er: procedurerelaterede (fejl­punktur med blødning, infektion, hæmolyse m.m., mortalitet 1-5%) og senere stenose af stenten (30-80% det første år, kan altid åbnes) og portosystemisk encefalopati (ca. 30%, ca. 10% kronisk). Indikationerne for transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt er variceblødning, der ikke responderer på farmakologisk/endoskopisk behandling. Kontraindikationer (absolutte/relative) er svært nedsat leverfunktion, tidligere/aktuel encefalopati, sepsis, respiratorbehandling og nedsat nyrefunktion. Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt-behandling af behandlingsrefraktær ascites og hepatisk nefropati er fortsat eksperimentel.

### Portal hypertension, variceblødning, ascites og hepatisk nefropati

Det normale tryk i v. portae er ca. 7 mmHg med en trykgradient fra v. portae til vv. hepaticae på ca. 5 mmHg (transhepatisk trykgradient). De fleste patienter har eller udvikler portal hypertension, som medfører risiko for blødning fra varicer og for udvikling af ascites og hepatisk nefropati. Halvdelen har varicer ved diagnosen. Varicerne bløder hos ca. 30%/år med ca. 30% mortalitet. Der er risiko for blødning ved en transhepatisk trykgradient >12.

Portal hypertension er en forudsætning for udvikling af ascites og hepatisk nefropati. Plasmavolumen og *cardiac output* øges, den systemiske vaskulære resistens falder, og gennemblødningen specielt i splanchnicusgebetet stiger. Det systemiske blodtryk falder, og bl.a. renin-angiotensin/aldosteronsystemet, det sympatiske nervesystem samt produktionen af antidiuretisk hormon (ADH) aktiveres. Der er vand- og Na<sup>+</sup>-retention selv i de tidligste stadier. Der kan udvikles hepatisk nefropati med renal arteriolær vasokonstriktion og fald i glomerulær filtrationsrate (GFR). Hepatisk nefropati inddeles i type 1, der er progredierende, og type 2, hvor nyrefunktionen er stabilt nedsat.

Reduktion i portalvenetrykket er tidligere opnået ved kirurgisk anlagt shunt. De senere år er der udviklet en teknik, transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS), der har været anvendt i en række kliniske studier, siden den første publikation for 12 år siden (1). TIPS-proceduren er tidligere beskrevet udførligt i Ugeskrift for Læger (2).

### Fysiologiske effekter af TIPS-behandling

Portalvenetrykket reduceres med ca. 50%, oftest til <12 mmHg. Hjertets minutvolumen stiger, den systemiske vaskulære modstand falder yderligere, og trykket i højre atrium og i pulmonalkredsløbet stiger. Nyregennemblødningen, GFR samt vand- og Na<sup>+</sup>-udskillelse bedres gradvist med normalisering af de neurohormonale ændringer (3).

### TIPS og variceblødning

Behandling af varicer ved levercirrose med portal hypertension foregår i tre situationer: 1) varicer til stede, ingen blødning (primær profylakse), 2) variceblødning og 3) forebyggelse af recidiv (sekundær profylakse) (4). TIPS er indtil videre ikke under overvejelse som primær profylakse, hvor behandlingen er farmakologisk (4).

TIPS er en mulig behandling ved behandlingsresistent variceblødning, dvs. fortsat blødning trods farmakologisk behandling, ballontamponade og to endoskopiske behandlinger inden for 48 timer. Der er ikke foretaget randomiserede studier vedrørende TIPS og behandlingsresistent variceblødning siden de først beskrevne tre patienter (5). Siden er der publiceret en række større serier, hvor TIPS hos ca. 90% kontrollerer behandlingsresistent blødning (6-8), dog med en korttidsmortalitet på 30-50%. Et antal faktorer er forbundet med dårlig overlevelse: moderat/svær ascites, respiratorbehandling, højt leukocytal, lavt trombocytal, højt S-kreatinin eller meget lav PP (9), anvendelse af pressorstoffer, Sengstaken-sonde eller sepsis (10). Ingen enkeltfaktor kan dog for den enkelte patient forudsige et dårligt forløb.

Vedrørende blødning fra gastriske fundusvaricer, som er særlig vanskelige at behandle og har en dårligere prognose, har man pro- og retrospektivt fundet, at TIPS var en lige så god behandling af fundus- som esophagusvaricer med hensyn til blødningskontrol (ca. 90%) og forhindring af reblødning (ca. to tredjedele) (7, 11).

Vi anbefaler, at man overvejer TIPS hos patienter med behandlingsresistent variceblødning og ved blødning fra fundusvaricer. Hver patient vurderes mhp. absolutte/relative kontraindikationer i form af svært nedsat leverfunktion, tidligere/aktuel encefalopati, sepsis, respiratorbehandling, behov for pressorstoffer og Sengstaken-sonde, dårlig nyrefunktion samt højresidig hjer­teinkompensation. Portal- eller miltvenetrombose udelukkes.



tienter. Der var ikke forskel i mortalitet blandt Child B-patienter (21).

Ved sekundære analyser er kreatininclearance  $>36$  ml/min, alder  $<60$  år, kvinde, bilirubin  $<51$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $\text{S-Na}^+ >125$  mmol/l relateret til klinisk godt udfald af TIPS-behandling (22, 23).

Vi anbefaler, at TIPS-behandling af refraktær ascites overvejes hos Child B-patienter, mens Child C-patienter behandles med gentagne paracenteser.

### TIPS og hepatisk nefropati

Hepatisk nefropati udvikles med tiden hos 70% af patienterne med ascites. Mortaliteten er op til 90% inden for ti uger.

De første studier, hvori man undersøgte effekten af TIPS ved hepatisk nefropati, har primært fokuseret på type 1-patienter, som har den dårligste korttidsprognose. Knap 75% af patienterne bedrede inden for fire uger GFR og  $\text{Na}^+$ -udskillelse. I de følgende fire studier (i alt 30 patienter) overlevede 83% og 50% efter henholdsvis en måned og seks måneder (24). I et nyligt publiceret fase II-studie (type 1- og type 2-nefropati, 31 patienter) var der hurtig bedring i GFR og  $\text{Na}^+$ -udskillelse (25). Overlevelsen var 81% og 35% efter henholdsvis tre måneder og 18 måneder. Prognostisk gunstige faktorer for effekt af TIPS-behandling var bilirubin  $<85$   $\mu\text{mol/l}$  og type 2-nefropati.

TIPS-behandling af cirrosepatienter med hepatisk nefropati kan sandsynligvis gavne og øge overlevelsen, men indtil videre er behandlingen eksperimentel. Randomiserede studier er undervejs. Man bør dog allerede nu overveje TIPS-behandling af patienter med hepatisk nefropati som livsforlængende behandling (»bro«) i ventetiden til levertransplantation.

### Komplikationer ved TIPS

De procedurerelaterede komplikationer (Fig. 2) er fejl-punktur med hæmatom, kardiale arrytmier, leverhæmatom og perforation af leveren med blødning samt ekstrahepatisk punktur af v. portae. TIPS kan i trænedes hænder anlægges hos over 95% af patienterne. Den procedurerelaterede morbiditet og mortalitet er højst 5% uanset indikationen (26). Der er en øget risiko for bakteriami og sepsis. Højresidigt hjertesvigt forværres ofte efter TIPS. Hæmolytisk anæmi (mekanisk destruktion af erythrocytter) kan ses efter 2-4 uger og klinger af efter nogle måneder.

En senere komplikation er stenoser af stenten. Det kan ses tidligt pga. trombose udløst af kommunikation mellem stent og galdeveje. Heparin- og AK-behandling er forsøgt, men er ikke rutinemæssigt indiceret. Tromben forårsager ofte reblødning fra varicer og fjernes mekanisk ved flebografi. Stenose senere i forløbet ses hos 30-80% inden for det første år (27) og skyldes intimal hyperplasi. Der bør foretages regelmæssig UL-Doppler-flowundersøgelse og evt. gastroskopi, hvor gendannede varicer tyder på stenose. Flebografi gennem stenten med trykmåling i v. portae påviser stentstenose; stenten kan oprensnes med ballonkater eller der kan anlægges en ny stent. Hos ca. 90% af de patienter, der overlever i mere end fire år, kan TIPS-funktionen

Fig. 2. De væsentligste komplikationer opdelt i tidlige procedurerelaterede og sene komplikationer.

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>Procedurerelaterede</b>        |
| Fejlpunktur (0-5%)                |
| – leverkapsel 6-39%)              |
| – hæmobili (4-5%)                 |
| Stenthæmolyse (10-50%)            |
| Stentdislokation/migration (1-3%) |
| Stentokklusion, akut (1-10%)      |
| Infektion – feber (10-20%)        |
| Infektion – sepsis (2-10%)        |
| <b>Sene komplikationer</b>        |
| Stentstenose (30-80%)             |
| Hepatisk encefalopati             |
| – akut (14-55%)                   |
| – kronisk (op til 10%)            |

vedligeholdes. Udvikling af stenter med belægning kan muligvis afhjælpe det meste af problemet.

De mest frygtede komplikationer er kronisk hepatisk portosystemisk encefalopati samt progredierende lever-svigt. Leverfunktionen falder med ca. 10% efter TIPS-anlæggelse. Encefalopati udvikles hos 15-55% af patienterne efter TIPS (28). Det er flere end rapporteret efter endoskopisk behandling (19%) (12), men svarer til antallet af patienter med kirurgiske shunter (35%) (29). Akut encefalopati kan optræde tidligt efter TIPS-anlæggelsen og senere i forbindelse med infektion, blødning, elektrolyt- og hydreringsfor-skydninger. Kronisk hepatisk encefalopati ses hos op til 10%. Det kan blive nødvendigt helt eller delvist at lukke (fore) stenten, og samtidig overveje levertransplantation (30). Behandling af encefalopati efter TIPS er ikke forskellig fra sædvanlig behandling heraf. For at reducere risikoen foretages der en vurdering af patientens hepatologiske og cerebrale status ved hjælp af kvantitative fysiologiske test før TIPS-anlæggelse. Patienter med kronisk eller intermitterende encefalopati kan kun få TIPS som en »bro« til planlagt levertransplantation.

### Summary

**Henning Grønbæk, Lone Bording Astrup, Dennis Tønner Nielsen & Hendrik Vilstrup: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for the treatment of complications of portal hypertension in patients with liver cirrhosis.**

Ugeskr Læger 2003;165:439-42.

Portal hypertension is a main cause for the development of esophago-gastric varices, ascites and hepatic nephropathy in liver cirrhosis. Reduction of portal pressure by a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedure has been possible for the last decade. The treatment reduces the risk for variceal bleeding, reduces ascites formation and may improve renal function in hepatic nephropathy. Improved survival, however, has not yet been documented. Complications comprise procedure related events (puncture of liver capsule, bleeding, infection, hemolysis with mortality 1-5%), shunt stenosis (30-80% during the first year but reversible), and encephalopathy (30% intermittent, 10% chronic). Indica-

tions for the procedure are primarily variceal bleeding resistant to conventional pharmacologic and endoscopic treatment. Absolute and relative contraindications are severe hepatic failure, a history of hepatic encephalopathy, infections, respiratory failure, and non-hepatic renal insufficiency.

Reprints: *Henning Grønbaek*, Medicinsk Afdeling V, Århus Kommunehospital, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.  
E-mail: henning.gronbaek@dadlnet.dk

Antaget den 8. august 2002.  
Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling V og Radiologisk Afdeling R.

### Litteratur

- Rössle M, Richter GM, Nöldge G. Performance of an intrahepatic portacaval shunt using a catheter technique – a case report. *Hepatology* 1988; 8: 1348A.
- Astrup LB, Solvig J, Cwikiel W. Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shuntbehandling af portal hypertension. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 1627-32.
- Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995; 122: 816-22.
- Bendtsen F, Becker PE. Behandling af esophagusvaricer. *Ugeskr Læger* 2001; 11: 1552-6.
- Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Perarnau JM et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165-71.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138-46.
- Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; 114: 981-7.
- Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM, Camunez F, Matilla A, Echenagusia A et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 75-9.
- Patch D, Nikolopoulou V, McCormick A, Dick R, Armonis A, Wannamethee G et al. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 1998; 28: 454-60.
- Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichaï P, Smail A et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 590-7.
- Barange K, Péron J-M, Imani, Otaï P, Payen J-L, Rosseau H et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. *Hepatology* 1999; 30: 1143.
- Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999; 212: 411-21.
- Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a metaanalysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22.
- Burroughs A, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 457-73.
- Henderson JM, Nagle A, Curtas S, Geisinger M, Barnes D. Surgical shunts and TIPS for variceal decompression in the 1990s. *Surgery* 2000; 128: 540-57.
- Helton WS, Maves R, Wicks K, Johansen K. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs surgical shunt in good-risk cirrhotic patients: a case-control comparison. *Arch Surg* 2001; 136: 17-20.
- Rosemurgy AS, Gooding RP, Zwiebel BR, Black TJ, Brady JLL. A prospective trial of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus small diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg* 1996; 224: 378-86.
- Rosemurgy AS, Bloomston M, Zervos EE, Goode SE, Pencev D, Zwiebel B et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus H-graft portacaval shunt in the management of bleeding varices: a cost-benefit analysis. *Surgery* 1997; 122: 794-800.
- Rössle M. Is there still a need for surgical intervention in portal hypertension? The internist's point of view. I: Hulek P, Krajina A, eds. *Current practice of TIPS*. Hradec Králové: Olga Stambergová, 2001: 202-4.
- Arroyo V, Cárdenas A. TIPS in the treatment of refractory ascites. I: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J, Tapias JMS, eds. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson, 1999: 43-51.
- Lebrec D, Giully N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25: 135-44.
- 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.
- Deschenes M, Dufresne MP, Bui B, Fenyves D, Spahr L, Roy L et al. Predictors of clinical response to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1361-5.
- Bresing KA, Perz J, Sauerbruch T. TIPS in hepatorenal syndrome. I: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodes J, Tapias JMS, eds. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson, 1999: 53-9.
- Bresing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-95.
- Rössle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) *Liver* 1998; 18: 73-89.
- Lind CD, Malisch TW, Chong WK, Richards WO, Pinson CW, Meranze SG et al. Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994; 106: 1277-83.
- Ong JP, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 325-34.
- Hermann RE, Henderson JM, Vogt DP, Mayes JT, Geisinger MA, Agnor C. Fifty years of surgery for portal hypertension at the Cleveland Clinic Foundation. *Ann Surg* 1995; 221: 459-66.
- Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46-55.