

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

27. Carter JE. Panretinal photocoagulation for progressive ocular neovascularization secondary to occlusion of the common carotid artery. *Ann Ophthalmol* 1984;16:572-6.
28. Eggleston TF, Bohling CA, Eggleston HC et al. Photocoagulation for ocular ischaemia associated with carotid artery occlusion. *Ann Ophthalmol* 1980;12:84-7.
29. Johnston ME, Gonder JR, Canny CL. Successful treatment of the ocular ischemic syndrome with panretinal photocoagulation and cerebrovascular surgery. *Can J Ophthalmol* 1988;23:114-9.
30. Ino-ue M, Azumi A, Kajiura-Tsukahara Y et al. Ocular ischemic syndrome in diabetic patients. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:31-5.
31. Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T et al. Effect of carotid endarterectomy on chronic ocular ischemic syndrome due to internal carotid artery stenosis. *Neurosurgery* 2001;48:328-32.
32. Neupert JR, Brubaker RF, Kearns TP et al. Rapid resolution of venous stasis retinopathy after carotid endarterectomy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:600-2.
33. Kiser WD, Gonder J, Magargal LE et al. Recovery of vision following treatment of the ocular ischemic syndrome. *Ann Ophthalmol* 1983;15:305-10.
34. Edwards MS, Chater NL, Stanley JA. Reversal of chronic ocular ischemia by extracranial-intracranial arterial bypass: case report. *Neurosurgery* 1980;7:480-3.
35. Ros MA, Magargal LE, Hedges TR et al. Ocular ischemic syndrome – long-term ocular complications. *Ann Ophthalmol* 1987;19:270-2.
36. Kaiboriboon K, Piriyaawat P, Selhorst JB. Light-induced amaurosis fugax. *Am J Ophthalmol* 2001;131:674-6.
37. Sturrock GD, Mueller HR. Chronic ocular ischaemia. *Br J Ophthalmol* 1984;68:716-23.
38. Kearns TP, Younge BR, Piepgras DG. Resolution of venous stasis retinopathy after carotid artery bypass surgery. *Mayo Clin Proc* 1980;55:342-6.
39. Ausman JI, Lindsay W, Ramsay RC et al. Ipsilateral subclavian to external carotid and STA-MCA bypasses for retinal ischemia. *Surg Neurol* 1978;9:5-8.
40. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ et al. The effects of carotid endarterectomy on the retrobulbar circulation of patients with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmol* 1999;106:306-10.

## Transjugulær intrahepatisk portosystemisk stent-shunts eller paracentese ved behandling af cirrosepatienter med refraktær ascites

1. reservelæge Mark A. Ainsworth & overlæge Ole Haagen Nielsen

Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C

Ascites er en velkendt komplikation i forbindelse med cirrosis hepatis. I løbet af en tiårsobservationsperiode vil 35-50% af cirrosepatienterne få ascites [1]. Ascites er forbundet med såvel øget morbiditet som mortalitet. Hos de patienter, der får refraktær ascites (omkring 10%), er etårsmortaliteten på 50-80% [2, 3].

Den initiale behandling af ascites består af restriktion af natriumindtag og diuretika. En del patienter tåler ikke intensiv diuretisk behandling eller opnår ikke en tilfredsstillende kontrol af ascites. Hos disse patienter er behandlingsmulighederne enten fysisk fjernelse af ascites ved hjælp af laparocentese/paracentese eller ved – gennem shuntning af blod fra det portale kredsløb til det systemiske – at reducere trykket i sinusoiderne og splanchnicusgebetet og dermed reducere dettes bidrag til ascitesudviklingen. Shuntning af ascites fra peritoneum til det venøse kredsløb ved hjælp af en såkaldt peritoneovenøs shunt kan ligeledes anvendes ved meget vanskelig traktabel ascites. Grundet stor risiko for komplikationer (okklusion, infektioner og dissemineret intravaskulær koagulation) anvendes denne behandling sjældent.

### Paracentese

Paracentese er en simpel og sikker procedure. Ved at fjerne store mængder ascites kan man opnå hurtig lindring af symptomerne. For at undgå central hypovolæmi og dermed en forværring af nyrefunktionen ved tapning af en større mængde ascites infunderes der samtidig en intravenøs plasmaekspander, hyppigst albumin. Behandlingen følges op med diuretika og natriumrestriktion, idet ascites ofte gendannes efter paracentesen.

### Portosystemisk shunt – transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt

En artificiel forbindelse mellem det portale og systemiske kredsløb kan etableres kirurgisk. Da det kirurgiske indgreb er forbundet med en høj mortalitet, etableres den portosystemiske shunt dog hyppigst som en såkaldt transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS). Ved denne procedure forbindes en levervene med v. portae ved hjælp af en gennem v. jugularis anbragt stent i selve leverparenkymet. Indgrebet er teknisk krævende, men nødvendiggør ikke – som ved det kirurgiske indgreb – anæstesi eller laparotomi, hvorfor det tåles bedre. På længere sigt er der dog risiko for okklusion af stenten, infektioner, forværring af nyrefunktionen og hepatisk encefalopati [4]. Risikoen for sidstnævnte synes at være af samme størrelse for TIPS og kirurgisk shuntanlæggelse.

### Cochrane-review af transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt og paracentese ved refraktær ascites hos cirrosepatienter

Som det fremgår, er der både fordele og ulemper ved TIPS og paracentese til behandling af refraktær ascites. I et nylig publiceret Cochrane-review [5] gennemgås de eksisterende randomiserede studier, hvori man sammenligner disse to behandlingsmodaliteter ved refraktær ascites hos patienter med cirrosis hepatis. Der blev ved gennemgang af den publicerede litteratur fundet i alt 25 potentielt relevante referencer. Af disse blev 19 referencer ekskluderet, idet de indbefattede studier, der ikke var randomiserede (n=7), hvor TIPS ikke blev sammenlignet med medicinsk behandling (n=7), hvor kirurgisk behandling, ikke TIPS, blev sammenlignet (n=2), hvor kriterierne for refraktær ascites (se nedenfor) ikke var opfyldt (n=2), eller hvor inkomplette data blev rapporteret (n=1). De resterende seks referencer omhandlede fire studier [6-9], der alle blev vurderet som værende af en acceptabel metodologisk kvalitet, således at de opfyldte Cochrane-samarbejdets retningslinjer og kunne inkluderes i analysen.

De af analysen omfattede studier inkluderede kun patienter med refraktær ascites sekundær til cirrosis hepatis. Patienter uden portal hypertension – eksempelvis med malign ascites – blev ekskluderet. Diagnosen cirrosis hepatis kunne alene hvile på en kombination af kliniske og biokemiske data. Refraktær ascites blev defineret ud fra følgende kriterier: 1) intensiv diuretisk behandling i mindst en uge, 2) gennemsnitligt vægttab mindre end 200 g pr. dag gennem de seneste fire dages intensiv diuretisk behandling og urinnatriumudskillelse mindre end 2 g pr. dag, 3) begrænsning af natriumindtag til mindre end 2 g pr. dag, 4) spironolacton 400 mg pr. dag plus furosemid 160 mg pr. dag, 5) gendannelse af grad 2-3-ascites

Cochrane-analysen viste, at ved behandling af refraktær ascites ved cirrosis hepatis:

- Var der ingen forskel på mortalitet mellem transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) versus paracentese-behandling odds-ratio (OR) 1,00, 95% konfidensinterval (KI) 0,10-10,06 ved 30 dage og OR 1,17, KI 0,52-2,66 ved 24 måneder.
- Var ascites reakkumulation signifikant mindre hyppig blandt TIPS- end blandt paracentese-patienter, OR ved tre måneder var således 0,07 med et 95% KI på 0,03-0,18. Efter 12 måneder OR 0,14 med 95% KI på 0,06-0,28.
- Var komplikationsfrekvensen ens i de to grupper – fraset at risiko for hepatisk encefalopati var signifikant højere blandt TIPS- end blandt paracentese-patienter, OR 2,11 med 95% KI på 1,22-3,66.
- Var der i et af studierne, hvor der var undersøgt for livskvalitet, ingen forskel de to grupper imellem.

inden for fire uger efter initialt respons på diuretisk behandling eller inden for 2-3 dage efter paracentese og 6) diuretika-inducerede komplikationer. Alle patienter opfyldte i det mindste et af de ovennævnte kriterier. Inkluderede patienter blev randomiseret til enten TIPS eller paracentese med eller uden infusion af plasmaekspandere. Behandling med natriumrestriktion og diuretika var tilladt i begge grupper. Effektmålene var mortalitetsrater (totalmortalitet, både korttids- (30 dage) og langtidsmortalitet (24 måneder)), ascites reakkumulationsrater og komplikationsrater (shuntokklusion, dissemineret intravaskulær koagulation, infektioner, hepatisk encefalopati, nyresvigt samt gastrointestinal blødning).

De statistiske analyser blev udført i henhold til intention-to-treat-princippet, dvs. at alle randomiserede patienter blev inkluderet, og patienter uden registrering af effektmål blev anset som havende behandlingssvigt.

### Cochrane-reviewets resultater

De fire inkluderede studier [6-9] omfattede i alt 264 patienter, af hvilke 129 blev behandlet med TIPS og 135 med paracentese. De enkelte studiers studiepopulation varierede fra 25 til 109 patienter. Andelen af mænd var 69%, og hovedparten af alle patienterne (65%) havde alkoholisk leversygdom. Den gennemsnitlige Child-Pugh-score var 8,7-9,3. Succesraten ved anlæggelse af TIPS varierede fra 45% til 97% med et gennemsnit på 84%. Reduktionen af portaltryk som følge af TIPS var henholdsvis 20-13 mmHg, 24-10 mmHg, 19-9 mmHg og 20-8 mmHg i hvert af de fire studier. I paracentesegrupperne blev der i alle fire studier initialt foretaget en enkel paracentese med forsøg på komplet tømning af ascites.

### Mortalitet

Med hensyn til såvel 30-dages- som 24-måneders-mortalitet var der ingen signifikant forskel mellem de to interventioner. Efter 30 dage var 2,3% af patienterne i såvel TIPS-gruppen som i paracentesegruppen døde, hvilket gav en odds-ratio (OR) mellem TIPS og paracentese på 1,00 med et 95% konfidensinterval (95% KI) på 0,10-10,06 (to studier). Tilsvarende fandtes efter 24 måneder en OR for død (TIPS versus paracentese) på 1,17 med 95% KI på 0,52-2,66. Heller ikke i undergrupperne af patienter, der modtog maksimal dosis af henholdsvis furosemid (160 mg pr. dag) og spironolacton (400 mg pr. dag), blev der fundet signifikant forskel mellem TIPS og paracentese. I de to studier [6, 7] hvor 24-måneders-mortalitet blev opgjort i de forskellige Child Pugh-klasser, fandtes hverken for Child Pugh klasse B eller C en signifikant forskel mellem TIPS og paracentese.

### Ascites reakkumulation

Ascites reakkumulation efter såvel tre måneder som 12 måneder var signifikant mindre hyppigt i TIPS-gruppen end i paracentesegruppen. Efter tre måneder var OR mellem TIPS og paracentese således 0,07 med et 95% KI på 0,03-0,18. Efter 12

### TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites

Saab S, Nieto JM, Ly D, Runyon BA

*This review should be cited as: Saab S, Nieto JM, Ly D, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.*

*A substantive amendment to this systematic review was last made on 25 May 2004. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.*

**Background:** Ten per cent of cirrhotic patients develop refractory ascites, which carries substantial morbidity and has a one-year survival of less than 50 per cent. Patients with refractory ascites may benefit from transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunts (TIPS).

**Objectives:** To compare TIPS versus paracentesis standard treatment in patients with refractory ascites due to cirrhosis with regard to overall short- and long-term mortality, treatment efficacy, and complications.

**Search strategy:** We searched The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (July 2003), The Cochrane Central Register of Controlled Trials on The Cochrane Library (Issue 1, 2003), MEDLINE (1966 to July 2003), EMBASE (1980 to July 2003), and CINAHL (1982 to July 2003). We supplemented the searches with reading through scientific citations, review of citations in relevant primary articles, and hand-searched abstracts from national meetings.

**Selection criteria:** We included randomised clinical trials comparing TIPS and paracentesis with or without volume expanders for cirrhotic patients with refractory ascites.

**Data collection and analysis:** We evaluated the methodological quality of the randomised clinical trials by the generation of the allocation section, allocation concealment, and follow-up. Two independent observers extracted data from each trial. We contacted trial authors for additional information. Dichotomous outcomes were reported as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

**Main results:** Four randomised clinical trials, including 264 patients, met the inclusion criteria. Methodological quality was moderate. Thirty-day mortality (OR 1.00, 95% CI 0.10 to 10.06,  $p=1.0$ ) and 24-month mortality (OR 1.17, 95% CI 0.52 to 2.66,  $p=0.70$ ) did not differ significantly between TIPS and paracentesis treatment. TIPS significantly reduced ascites re-accumulation at three months (OR 0.07, 95% CI 0.03 to 0.18,  $p<0.00001$ ) and at 12 months follow-up (OR 0.14, 95% CI 0.06 to 0.28,  $p<0.00001$ ). Hepatic encephalopathy occurred significantly more often in the TIPS group (OR 2.11, 95% CI 1.22 to 3.66,  $p=0.008$ ). Gastrointestinal bleeding (OR 0.82, 95% CI 0.36 to 1.84,  $p=0.63$ ), acute renal failure (OR 0.64, 95% CI 0.15 to 2.72,  $p=0.55$ ), septicemia/infection (OR 1.05, 95% CI 0.22 to 4.94,  $p=0.96$ ), and disseminated intravascular coagulation (OR 0.82, 95% CI 0.26 to 1.84,  $p=0.63$ ) did not differ significantly between groups.

**Authors' conclusions:** TIPS removed ascites more effectively than paracentesis. After 12 months, the beneficial effects of TIPS on ascites was still present. Mortality, gastrointestinal bleeding, septicemia/infection, acute renal failure, and disseminated intravascular coagulation did not differ significantly between the two groups. Hepatic encephalopathy occurred significantly more often in the TIPS group.

måneder var de tilsvarende data OR 0,14 med 95% KI på 0,06-0,28. Den bedre effekt af TIPS var også evident i undergrupper af patienter, der modtog maksimal spironolactondosis (400 mg pr. døgn) eller natriumrestriktion (mindre end 2 g pr. dag).

#### Komplikationer

TIPS og paracentese var ikke statistisk signifikant forskellige med hensyn til den samlede hyppighed af komplikationer (gastrointestinal blødning, hepatisk encefalopati, septikæmi/infektion etc.). Således oplevede 31% af de patienter, der var behandlet med TIPS, en eller flere komplikationer, mens det tilsvarende tal for de patienter, der var behandlet med paracentese, var 24%. Opdelt på de enkelte former for komplikationer, fremgik det dog, at TIPS sammenlignet med

paracentese var forbundet med en signifikant højere risiko for udvikling af hepatisk encefalopati, OR 2,11 med 95% KI på 1,22-3,66. For de øvrige komplikationer (gastrointestinal blødning, akut nyreinsufficiens, septikæmi/infektion og dissemineret intravaskulær koagulation) fandtes der ingen statistisk signifikant forskel imellem de to behandlinger.

#### Livskvalitet

Livskvalitet blev kun vurderet i et af studierne [9]. Der fandtes i dette studie ingen forskel mellem de to behandlingsformer, men resultaterne af den statistiske analyse er ikke anført.

#### Diskussion

I Cochrane-analysen [5] blev det fundet, at risikoen for ascites-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

reakkumulation var signifikant lavere ved TIPS-behandling end ved paracentese. Der fandtes ingen signifikant forskel mellem de to behandlinger med hensyn til 30-dages- og 24-måneders-mortalitet. Heller ikke opdelt efter Child Pugh-klasser fandtes dødeligheden at være forskellig i de to behandlingsgrupper. Det skal dog understreges, at for såvel den samlede mortalitetsanalyse som for subgruppeanalyserne var sikkerhedsintervaller omkring estimatet for OR meget brede. Selv ret store forskelle mellem de to behandlinger kan derfor ikke udelukkes (i den forbindelse er det værd at bemærke, at resultaterne af et nylig publiceret studie[10], der ikke er inkluderet i denne Cochrane-analyse, viste, at transplantationsfri overlevelse efter 24 måneder var signifikant bedre med TIPS end med paracentese). Med hensyn til komplikationer var risikoen for udvikling af hepatisk encefalopati statistisk signifikant højere ved TIPS end ved paracentese. For de andre undersøgte komplikationer (gastrointestinal blødning, akut nyreinsufficiens, infektion og dissemineret intravaskulær koagulation) var der ingen signifikant forskel mellem de to behandlinger, men igen skal det fremhæves, at sikkerhedsintervallerne omkring OR var meget brede, hvorfor selv betydende forskelle ikke kan udelukkes.

Der er i review'et flere begrænsninger, som bør tages i betragtning ved fortolkning af resultaterne. Som anført er der kun inkluderet et begrænset antal patienter, hvorfor sikkerhedsintervallerne oftest er brede. For det andet var der i ingen af studierne en blinding af den, der vurderede effekten. For det tredje er oplysningerne om effekten på livskvalitet meget sparsomme, og der findes ingen oplysninger om effekten på behov for indlæggelse/antal sengedage. Endelig er risikostratifikationen ikke optimal. En bedre risikostratifikation (end Child Pugh) ville lette ekstrapolation af resultaterne.

### Konklusion

I Cochrane-analysen konkluderes det, at patienter med refraktær ascites har bedre gavn af TIPS end af paracentese i kraft af en bedre kontrol af deres ascites uden en samtidig øgning af mortaliteten. Man skal dog tage højde for, at TIPS i forhold til paracentese øger risikoen for udvikling af hepatisk encefalopati.

Korrespondance: *Mark A. Ainsworth*, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: mark.ainsworth@dadlnet.dk

Antaget: 10. januar 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75.
2. Saunders JB, Walters JRF, Davies P et al. A 20 year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263-6.
3. Salerno F, Borroni G, Moser P et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 patients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514-9.
4. Freedman AM, Sanyal AJ, Cole PE et al. Complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a comprehensive review. *Radiographics* 1993; 13:1185-210.
5. Saab S, Nieto JM, Ly D et al. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Gines P, Uriz J, Calahorra B et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
7. Lebrech D, Giuilly N, Hadengue A et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French group of Clinicians and group of Biol. *J Hepatol* 1996;25:135-44.
8. Rössle M, Ochs M, Gulberg V et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.
9. Sanyal A, Genning C, Reddy K et al. The North American Study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-41.
10. Salerno F, Merli M, Riggio O et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-35.