

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

tion. For at sikre det bedste resultat for patienterne bør man tidligt i forløbet konferere mulige TIPS-patienter med en hepatologisk specialafdeling.

TIPS-anlæggelse udføres på: Århus Universitetssygehus, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling V, (telefon: 89 49 33 33 – bagvagten, Afdeling V) og Rigshospitalet, Medicinsk Afdeling A, (telefon: 35 45 10 32 – bagvagten, Afdeling A).

Korrespondance: Lone B. Astrup, Medicinsk Afdeling V, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: loast@as.aaa.dk

Forfatterne udgør en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Hepatologi.

Antaget: 22. marts 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Astrup LB, Grønbaek H, Redsted S et al. TIPS – transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt. Ugeskr Læger 2003;165:443-6.
2. Azoulay D, Castaing D, Majno P et al. Salvage transjugular intrahepatisk portosystemisk shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with uncompensated cirrhosis. J Hepatology 2001;35:590-7
3. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatisk portosystemisk shunt in the management of portal hypertension. Hepatology 2005;41:386-400.
4. Monescillio A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. Hepatology 2004;40:793-801.
5. Montgomery A, Ferral H, Vasan R et al. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) procedures. Cardiovasc Intervent Radiol 2005;28:307-12.
6. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39:1-16.
7. Rössle M, Siegterstetter V, Huber M et al. The first decade of the transjugular intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS): state of the art. Liver 1998;18:73-89.
8. 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.
9. Saab S, Nieto JM, Ly D et al. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004889. DOI: 10.1002/14651858.CD004889.
10. Valla D-C. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. Hepatology 2003;38:793-803.

Portosystemisk shunt versus endoskopisk behandling for øsofagusvaricer efter første blødning: Giver en Cochrane-analyse hele svaret?

Overlæge Henning Grønbaek, stipendiat Karen Louise Thomsen, overlæge Peter Ott & professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

Halvdelen af patienterne med cirrose har øsofagusvaricer ved diagnosen, og risikoen for senere at bløde fra dem er 50-80%. Dødeligheden af blødning er i de seneste 20 år faldet fra ca. 40% til nu omkring 10% [1]. Knap en tredjedel af alle cirrose-dødsfald skyldes dog stadig variceblødning.

Efter den første blødning er der ubehandlet 70%'s risiko for gentagen blødning inden for det første år, hvorfor sekundær profylakse skal iværksættes i form af endoskopisk terapi (ET) af varicerne [2]. Uselektive β -blokkere kan reducere portaltrykket. Kombinationsbehandlingen af ET og β -blokkade har betydelig effekt på gentagen blødning og dødelighed [2], men omkring 50% af patienterne responderer ikke tilfredsstillende på β -blokker-behandling med et klinisk relevant fald i trykgradient over leveren.

En anden mulighed for at nedsætte portaltrykket er at skabe en shunt mellem portalsystemet og det systemiske

kredsløb. Dette kan gøres kirurgisk i form af en distal spleno-renal shunt (DSRS), hvor der er bevaret flow i vena portae eller ved en mesocaval eller portocaval shunt, i Cochrane-analysen kaldet totalshunt (TS). Siden starten af 1990'erne har det også været muligt ved en minimalt invasiv perkutan radiologisk procedure at anlægge en transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) med graderet reduktion i portalvenetrykket (**Figur 1A**).

Der foreligger en række klinisk kontrollerede studier, hvori man sammenligner effekten af disse former for shunter (DSRS, TS, TIPS) med effekten af endoskopisk terapi (ET). Det var Cochrane-analysens formål at vurdere resultaterne vedrørende shunt under ét versus endoskopisk terapi.

Cochrane-analysens resultater

Data fra 22 studier med i alt 1.409 patienter viste, at shunter sammenlignet med endoskopisk behandling medførte en klar reduktion af risikoen for gentagen blødning (odds-ratio (OR): 0,24, 95% konfidensinterval (KI): 0,18-0,30), men på bekostning af øget forekomst af akut (OR: 2,07 95% KI: 1,59-2,69) og kronisk (OR: 2,09 95% KI: 1,2-3,62) hepatisk encefalopati. Der var ikke forskel i mortalitet (*hazard-ratio* (HR): 1,00 95% KI: 0,82-1,21) eller varighed af indlæggelse. Kompliserende tilluk-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

ning af shunt forekom hyppigst efter TIPS med 59% (spændvidde: 18-72%) sammenlignet med 3,1% (95% KI: 0,4-10,7%) ved TS og 7,8% (95% KI: 3,8-13,9%) ved DSRS.

Konklusionen var, at alle shunttyper reducerede risikoen for gentagen blødning bedre end endoskopisk behandling, men øgede risikoen for hepatisk encefalopati, og at TIPS havde en høj forekomst af tillukning. Der var ikke forskel med hensyn til overlevelse.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

Styrken er den systematiske indsamling af data. Analysen omfatter imidlertid studier, der strækker sig fra 1984 til 2002, hvilket er en for lang tidshorisont, da der har været udvikling i begge behandlinger i samme periode. I de analyserede studier over ET versus kirurgiske shunter (TS: fire studier og DSRS:

fire studier) anvendte man skleroterapi. Dette bruges ikke i dag, da man med *banding* med påsætning af elastikker (**Figur 1B**) har lavere risiko for gentagen blødning, komplikationer og død [3]. Også i de analyserede studier over ET versus TIPS (i alt 14 studier) anvendte man skleroterapi, og *banding* blev kun anvendt i de to seneste studier. Kun i det nyeste studie fra 2004 anvendtes *banding* sammen med β -blokade, en kombination, der nu oftest foretrækkes [2].

Analysen angiver, at shunttillukning var hyppigere efter TIPS end efter kirurgiske shunter, selv om dette udsagn ikke er baseret på sammenligninger mellem randomiserede studier. Til TIPS blev der anvendt metalstent, som var kendt for at have en meget høj risiko for tillukning. Derfor bruges i dag udelukkende stent, der er beklædt med polytetrafluoroethylen. De seneste opgørelser viser varig åben stent hos 75-85% og åben stent efter ballondilatation eller anden intervention hos over 95% [4, 5]. Endvidere er det sandsynliggjort, at beklædt stent minimerer hyppigheden af hepatisk encefalopati [6] og reducerer mortaliteten [7], antagelig fordi de færre tillukninger medfører færre »stressfyldte begivenheder«, som cirrosepatienter dårligt tåler.

Analysen omfatter ikke TIPS versus kirurgiske shunt, selv om der foreligger flere randomiserede studier, hvori man belyser netop dette interessante spørgsmål. En væsentlig begrænsning ved dem er dog, at de udgår fra ganske få amerikanske kirurgiske centre med særlig rutine, og desværre blev de kirurgiske shunt igen sammenlignet med ikkebeklædte stents. I disse studier påviste man, at DSRS var ligeværdig med TIPS med hensyn til gentagen blødning, encefalopati, ascites, overlevelse og livskvalitet. Forskellen var højere forekomst af tillukket stent og nødvendig sekundær intervention ved TIPS [8].

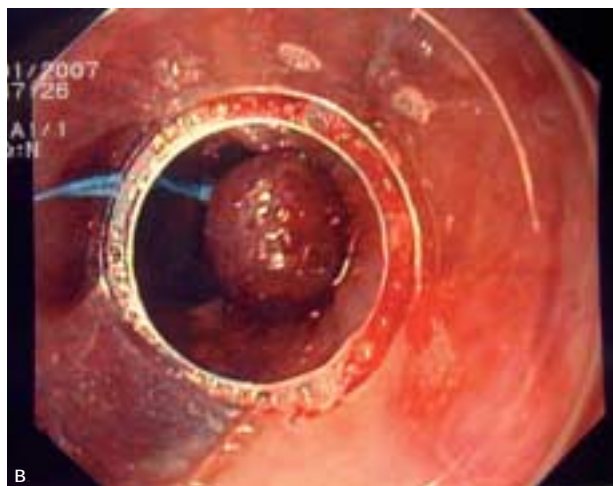
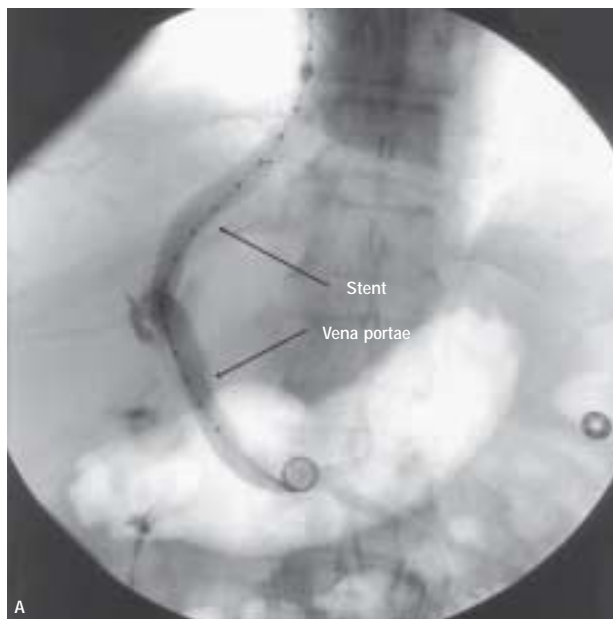
Kliniske og videnskabelige perspektiver

Behandlingerne, der indgår i metaanalysen, er vidtgående forældede, og svaret på spørgsmålet i overskriften er derfor »nej«. Cochrane-analysen er overhalet af den løbende produktudvikling inden for både shuntbehandling og endoskopisk behandling. Effekten heraf fortabes, når 20 års studier på et givet tidspunkt pooles under et.

Fra en klinisk synsvinkel er det mere værdifuldt at anskue sådanne studier som et led i en iterativ proces, der løbende forbedrer beslutningsgrundlaget. Konsensuskonferencer, hvor erfarne klinikere vurderer evidensen, kan derfor ikke undværes [2].

Den sekundære profylakse hos patienter med levercirrose og tidligere variceblødning er endoskopisk *banding* med eller uden β -blokade [2]. Ved gentagen variceblødning trods dette bør TIPS overvejes. Kirurgisk shunt udføres i enkelte tilfælde ved særlige vaskulære problemer, for eksempel udbredte tromboser i vena porta-gebetet.

TIPS-anlæggelse foregår i Danmark på de to levercentre i Århus og i København. Med hensyn til vurdering af patienter med henblik på TIPS henvises der til retningslinjerne udarbej-



Figur 1. A. Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (stent) anlagt mellem vena portae og gren af vena hepatica. B. Endoskopisk *banding* af en øsofagusvarice.

Abstract

Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis

Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New)

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2 This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 21 August 2006

This record should be cited as: Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.* Art. No.: CD000553. DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2.

Background

Randomised clinical trials have compared portosystemic shunting procedures with endoscopic therapy for variceal haemorrhage, but there is no consensus as to which approach is preferable.

Objectives

To compare the effects of shunts (total surgical shunt (TS); distal spleno-renal shunts (DSRS) or transjugular intrahepatic porto-systemic shunts (TIPS) with endoscopic therapy (ET, sclerotherapy and/or banding) for prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis.

Search strategy

The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, conference pro-

ceedings, and the references of identified trials were searched (last search February 2004). Researchers in the field and in industry were contacted.

Selection criteria

Randomised clinical trials comparing TS, DSRS or TIPS with ET in patients who had recovered from a variceal haemorrhage and were known to be cirrhotic.

Data collection and analysis

Data were collected to allow intention-to-treat analysis where possible. For each outcome, a pooled estimate of treatment effect (log hazard ratio for time to outcome, Peto odds ratio for binary outcomes, and differences in means for continuous outcomes) across trials was calculated.

Main results

Twenty-two trials evaluating 1409 patients were included. All trials had problems of method. Shunt therapy compared with ET demonstrated significantly less rebleeding (OR 0.24, 95% CI 0.18 to 0.30) at the cost of significantly increased acute hepatic encephalopathy (OR 2.07, 95% CI 1.59 to 2.69) and chronic encephalopathy (OR 2.09, 95% CI 1.20 to 3.62). There were no significant differences regarding mortality (hazard ratio 1.00, 95% CI 0.82 to 1.21) and duration of in-patient stay (weighed mean difference 0.78 day, 95% CI -1.48 to 3.05). The proportion of patients with shunt occlusion or dysfunction was 3.1% (95% CI 0.4 to 10.7%) following TS (two trials), 7.8% (95% CI 3.8 to 13.9%) following DSRS (four trials), and 59% (range 18% to 72%) following TIPS (14 trials).

Authors' conclusions

All shunts resulted in a significantly lower rebleeding rate at the expense of a higher incidence of encephalopathy. TIPS was complicated by a high incidence of shunt dysfunction. No survival advantage was demonstrated with any shunt.

det af en ekspertgruppe og trykt i dette nummer af Ugeskrift for Læger [9].

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

Antaget: 12. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Figurer venligst udlånt af Marek Stawowi, Medicinsk Afdeling V, (banding af varice) og Dennis Tønner Nielsen, Radiologisk Afdeling R (TIPS), Århus Universitetshospital.

Litteratur

1. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-9.
2. DeFranchis. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatology* 2005;43:167-76.

3. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of esophageal variceal bleeding. *Ann Int Med* 1995;123:280-7.
4. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-75.
5. Rössle M, Siegerstetter V, Euringer W et al. The use of a polytetrafluoroethylene-covered stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Long-term follow up of 100 patients. *Acta radiol* 2006;47:660-7.
6. Tripathi D, Ferguson J, Barkell H et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:225-32.
7. Angermayer B, Cejna M, Koenig F et al for the Vienna TIPS Study Group. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology* 2003;38:1043-50.
8. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH et al & the DIVERT study group. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systemic shunt for variceal bleeding. *Gastroenterology* 2006;130:1643-51.
9. Astrup LB, Clemmesen JO, Frevert SC et al. Behandling af portal hypertension med transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt: vejledning i henvisning af egnede patienter. *Ugeskr Læger* 2007;169:2758-61.