

12. Lebec D, Poynard T, Hillon P et al. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 1981;305:1371-4.
13. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
14. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117:59-70.
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
16. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA et al. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990;336:153-6.
17. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347-61.
18. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
19. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002147.
20. Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000193.
21. Cales P, Masliah C, Bernard B et al. The French Club for the Study of Portal Hypertension. Early administration of vopreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001;344:23-8.
22. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-8.
23. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556-63.
24. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-42.
25. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
26. Grønbaek H, Dahlerup JF, Ott P, Vilstrup H. Antibiotikaprofylakse ved variceblødning hos patienter med levercirrose? Ja! *Ugeskr Læger* 2005; 167:742-4.
27. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-7.
28. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005;50:399-406.
29. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277-91.
30. Banares R, Albillos A, Rincon D et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
31. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:53-64.
32. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495-9.
33. Fort E, Sautereau D, Silvain C et al. A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs. balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1990;11:678-81.
34. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 2002;37:703-4.
35. Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060-4.
36. Bernard B, Lebec D, Mathurin P et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997;25:63-70.
37. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-32.
38. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35:385-92.
39. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612-22.

Behandling af portal hypertension med transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt: vejledning i henvisning af egnede patienter

Overlæge Lone B. Astrup, afdelingslæge Jens Otto Clemmesen, overlæge Susanne C. Frevert, overlæge Fin Stolze Larsen, overlæge Dennis Tønner Nielsen, overlæge Poul Schlichting & professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling V og Røntgenafdeling R, Rigshospitalet, Medicinsk Afdeling A og Røntgenafdelingen, og Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling C

Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) har i mere end 20 år været anvendt til behandling af komplikationer i forbindelse med portal hypertension [1-7]. Formålet er

at opnå en reduktion af portaltrykket, således at den venøse trykgradient over leveren reduceres til mindre end 12 mmHg hos patienter med blødning fra øsofagusvaricer, og lavere hos patienter med svær ascites.

Allerede i 1995 konkluderede man ved konsensuskonferencen Baveno II, at TIPS var effektiv til behandling af akut ikkekontrollerbar blødning fra øsofagusvaricer, og at behandlingen ligeledes var effektiv til at forhindre reblødning, hvis den medicinske behandling suppleret med endoskopisk behandling ikke var tilstrækkelig. Det er vist i en kontrolleret undersøgelse, at der opnås en bedret overlevelse, hvis TIPS anlægges tidligt i forløbet af blødningsepisoden hos patienter med høj trykgradient [4]. Store observationelle studier af patienter med variceblødning viser overlevelse på ca. 70% et år

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

efter anlæggelse af TIPS, mod ca. 55% blandt konventionelt behandlede patienter.

I en nyligt publiceret kontrolleret undersøgelse, der sammenligner effekten af TIPS med effekten af paracentese hos patienter med refraktær ascites, påvises der øget etårsoverlevelse efter TIPS-behandlingen på 77% mod 52% i paracentese-gruppen [8]. Dette resultat adskiller sig fra konklusionen i en Cochraneanalyse [9], hvor man nok påviste en bedre asciteskontrol med TIPS end med paracentese, men ingen effekt på overlevelsen. Denne analyse indeholder data fra fire publikationer, og data går tilbage til 1996.

Siden da er kvaliteten af stents optimeret, hvilket betyder færre stenoser og derfor få recidiver med deraf følgende morbiditet.

Der foreligger ikke kontrollerede undersøgelser, der dokumenterer effekten af TIPS på overlevelse ved portal hypertensiv gastropati, Budd-Chiaris syndrom, hepatopulmonalt syndrom eller hepatisk hydrothorax, men der findes flere caseserier, der tyder på en positiv effekt.

TIPS-behandlingen er i Danmark etableret som klinisk tilbud på Århus Sygehus og på Rigshospitalet.

På denne baggrund nedsatte Dansk Selskab for Hepatologi en arbejdsgruppe bestående af denne artikels forfattere for at formulere vejledningen til de henvisende sygehusafdelinger. Formålet er at sikre, at patienter, som kan have gavn af behandlingen, i rette tid henvises til de omtalte centre til vurdering af indikationen for TIPS.

Indikationer

Behandlingsindikationen stilles af en hepatolog i samråd med en invasiv radiolog og evt. et transplantationsteam. Det er vigtigt for et godt resultat, at vurderingen af patienterne mhp. indikation sker tidligt i det kliniske forløb. Dette forudsætter et kendskab til grundlaget for vurderingen på de henvisende medicinske og kirurgiske afdelinger i landet. Specielt er det afgørende, at patienten ikke på forhånd forholdes mulighed for TIPS eller først bliver vurderet på et uhensigtsmæssigt sent tidspunkt i forløbet.

Etablerede indikationer på hvilke patienter kan vurderes til TIPS [3, 6]

- Akut ikkemedicinsk/endoskopisk kontrollerbar variceblødning.
- Sekundær profylakse ved reblødning fra varicer, særligt ved fundusvaricer.
- Refraktær ascites (diuretikaresistent ascites hvor gentagen paracentese er nødvendig). Mange af disse patienter vil have hepatorenalt syndrom type 2.

Andre indikationer

Andre indikationer er Budd-Chiaris syndrom [10], visse tilfælde af portalvenetrombose, hepatisk hydrothorax, blødning fra varicer i stomi og venookklusiv sygdom.

Kontraindikationer

Absolutte kontraindikationer

- Multiorgansvigt
- Nekrose i øsofagus (langvarig anvendelse af Sengstaken-sonde)
- Aktuel anvendelse af pressorstoffer (ud over vasoaktive stoffer ved variceblødning eller hepatorenalt syndrom)
- Aspirationspneumoni
- Ukontrolleret systemisk infektion/sepsis
- Uafklaret galdestase
- Kronisk nefropati, som ikke er betinget af hepatorenalt syndrom
- Svær hjerteinsufficiens
- Svær pulmonal hypertension.

I de fleste tilfælde kan man undgå at henvise patienter med disse kontraindikationer til vurdering, hvis de henvisende afdelinger tidligt i forløbet rådfører sig med hepatologisk afdeling.

Relative kontraindikationer

Alkoholisk hepatitis

Alkoholisk hepatitis er en kontraindikation, så længe tilstanden prognostisk er uafklaret.

Disse patienter kan overflyttes til hepatologisk vurdering, idet den portale hypertension i forløbet kan bedres, men der kan også indtræde livstruende forværring med udvikling af hepatorenalt syndrom type 1, som er den hurtigt progredierende form.

Der findes ingen kontrollerede studier over TIPS-anlæggelse i disse situationer, men der findes caseserier, der tyder på gunstig effekt hos udvalgte patienter.

Anatomiske kontraindikationer

Anatomiske kontraindikationer kan være polycystisk lever sygdom, levertumorer eller venøse tromboser, der ikke kan korrigeres med stents. Disse forhold skal vurderes af det team, der foretager TIPS-anlæggelsen.

Kronisk hepatisk encefalopati

TIPS tilbydes ikke til patienter med kronisk hepatisk encefalopati, medmindre de er fundet egnede til levertransplantation.

Alkoholisk leversygdom

Alkoholisk leversygdom er ikke i sig selv en kontraindikation – ej heller hvis patienterne har haft et overforbrug op til den aktuelle indlæggelse.

Det afgørende er, om man vurderer, at der efterfølgende kan forventes alkoholabstinens og god kompliance, hvad angår kontrolbesøg, diæt etc. Erfaringsmæssigt kan langt de fleste patienter motiveres til alkoholabstinens efter TIPS-anlæggelse.

Præ-TIPS-evaluering på hepatologisk afdeling

Indikationen for TIPS-anlæggelse gennemgås, og patienten undersøges for mulige kontraindikationer.

Der foretages følgende undersøgelser:

- Ultralydundersøgelse med Doppler for at sikre, at proceduren er teknisk mulig.
- Computertomografi eller magnetisk resonans-angiografi (hvis det findes nødvendigt).
- Vurdering af leverfunktion ved galaktoseeliminationskapacitet, kontinuerlig reaktionstid til vurdering af cerebral status, »lvertal« og beregning af *model for endstage liver disease* (MELD) som prognostiske oplysninger [5].
- Måling af døgnurinvolumen og døgnsaltudskillelse.
- Ekkokardiografi ved mistanke om kardiale problemer og hos alle patienter > 50 år.
- Ofte øvre endoskopi.
- Gennemgang af journalmateriale for at vurdere risiko med hensyn til udvikling af encefalopati og forventninger til complians.

Disse undersøgelser kan ikke erstattes af undersøgelser foretaget på den henvisende afdeling. Der kan ikke angives et bestemt niveau for resultatet af disse undersøgelser, men en samlet vurdering ligger til grund for indikationsstillingen.

Evaluering af patienten på den hepatologiske afdeling varer som minimum ½-1 døgn. En såkaldt *salvage*-TIPS, hvor proceduren foretages uden nøjere kendskab til patienten, bliver ikke udført, da 30-dages-mortaliteten i denne situation er omkring 30% [2]. Også derfor er tidlig kontakt til den hepatologiske afdeling vigtig.

TIPS-proceduren

TIPS-anlæggelsen foregår på en radiologisk afdeling med patienten i universel anæstesi. Selve proceduren varer ca. to timer. Succesraten for placeringen af stenten er 95% og resulterer i gennemsnit i en reduktion af den transhepatiske blodtryksgradient på 60%, med et transhepatisk trykfald til en gradient på under 12 mmHg til følge.

Den procedurereleterede mortalitet er i gennemsnit omkring 2% (0,6-4,3%).

Komplikationer

Shuntstenose

Den hyppigste komplikation er udvikling af stenose/okklusion på grund af trombose/epitelialisering af shuntten.

Dette medfører recidiv af symptomerne i form af variceblødning eller ascites, og den dysfunktionelle stent skal genåbnes, hvilket sker transjugulært i lokal anæstesi.

Efter indførelse af coatede stents er stenosehyppigheden meget nedsat. Shunt-*patency*, dvs. åben og velfungerende stent, er efter et år ca. 85%.

Hepatisk encefalopati

Hepatisk encefalopati er den mest begrænsende faktor for TIPS-anlæggelse. Dels fravælges patienter med kronisk encefalopati, og dels udvikles encefalopati hos 15-20% efter TIPS-anlæggelse. De fleste patienter responderer dog positivt på behandling med laktulose, væskeelektrolytterapi og evt. tilskud af forgrenede aminosyrer. Hos færre end 5% af patienterne er det nødvendigt at reducere flowet i stenten eller tilslukke den pga. ukontrollabel encefalopati.

Mortalitet

Mortaliteten de første 30 dage er 5-10%, når udvælgelsen foregår efter de her anførte kriterier. Overlevelsen efter et år er ca. 80% og efter tre år ca. 60%. Disse tal gælder både for indikationen blødning og refraktær ascites [1]. Det svarer til overlevelsen for cirrosepatienter, der aldrig har blødt fra varicer eller har haft ascites.

Efterbehandling

Portaltryksænkende behandling med terlipressin, propranolol og isosorbiddinitrat seponeres umiddelbart efter stent-anlæggelsen. Den diuretiske behandling halveres med det samme og reduceres dernæst yderligere gradvist over uger under hensyntagen til vægt og diurese. Antikoagulationsbehandling anvendes ikke rutinemæssigt, men kun i de tilfælde, hvor der er en kendt koagulopati, hvilket især forekommer hos patienter med Budd-Chiaris syndrom. Patienterne følges på TIPS-Centret til ambulant klinisk kontrol med ultralyd- og Doppler-undersøgelse hver tredje måned det første år og herefter hvert halve til hele år. Erfaringerne tyder på, at langtidsresultaterne er bedst, når denne overvågning fastholdes.

Patienterne bør endvidere i forløbet vejledes af en specialiseret klinisk diætist. Efter nogle måneders forløb får de fleste patienter en væsentlig bedre almen- og ernæringstilstand, betinget af bedre appetit og optimering af kosten. Der sker en gennemsnitlig vægtøgning på 7-8 kg de første seks måneder. Under den tætte kontrol vil der årligt hos ca. 2,5% findes fokal forandring i leveren, hvilket er foreneligt med hepatocellulært karcinom. Disse patienter vil blive vurderet med henblik på behandling med kirurgisk resektion, radiofrekvensbehandling, stereotaktisk behandling eller levertransplantation.

Konklusion

TIPS-behandling er en forbedring af behandlingstilbuddene og et supplement i håndteringen af patienter med komplikationer i forbindelse med portalhypertension. Cirrosepatienter opnår forbedret overlevelse svarende til reduktion af den øgede dødelighed, der er betinget af variceblødning og refraktær ascites. Patienter med lever- eller portalvenetrombose kan i egnede tilfælde TIPS-behandles. Proceduren er resurserkrævende og forudsætter et team af specialister inden for hepatologi, invasiv radiologi, anæstesi og ernæring og det er i sidste instans denne gruppe, der stiller den endelige indika-

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. Monesillio 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-