

Peter Popovič<sup>1</sup>

# Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj

## *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: portalna hipertenzija, zapleti, zdravljenje, transjugularni intrahepatični portosistemski spoj

Vzpostavitev transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega spoja je poseg intervencijske radiologije, s katerim uravnavamo višino tlaka in zdravimo ali preprečujemo zaplete portalne hipertenzije pri cirozi jeter. Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj predstavlja znotrajjetrni spoj med hepatalnimi in portalnimi venami, ki ga vzdržuje vstavljena kovinska opornica. V preglednem prispevku prikazujemo indikacije in kontraindikacije za transjugularni intrahepatični portosistemski spoj, ki jih delimo na absolutne in relativne. Absolutne indikacije so akutna krvavitev iz varic, kadar druge manj invazivne metode zdravljenja niso uspešne, ponavljajoče krvavitve iz varic in ascites in/ali hidrotoraks, ki ne reagirajo na zdravljenje. Relativne indikacije so portalna hipertenzivna gastropatija, tromboza portalne vene s kavernožno transformacijo ali brez nje, preprečevanje zapletov pred in med transplantacijo jeter, hepatopulmonalni sindrom, sindrom Budd-Chiari in hepatorenalni sindrom. Absolutna kontraindikacija je klinično ali anatomsko nedokazana portalna hipertenzija. Med relativne kontraindikacije štejemo 12 ali več točk na lestvici Child-Pugh, 18 ali več točk na lestvici MELD (Model for End-stage Liver Disease), policistično bolezen jeter, sladkorno bolezen, neoplazmo jeter, izrazito jetrno encefalopatijo (posebej pri starejših od 60 let), desnostransko srčno popuščanje s povečanim centralnim venskim tlakom in jetrno ali sistemsko okužbo. Pred posegom določimo stopnjo okvare jeter, funkcijo desnega srca in ledvic, naredimo biokemične in krvne preiskave s testi koagulacije in preverimo prehodnost portalne vene. Tehnično uspešnost posega dosežemo v 95 % (postavitev spoja in znižanje tlaka), klinično pa v več kot 90 %. Zapletov ob posegu je relativno malo, več jih je kasneje zaradi zožitev in zapor spoja. Glavni pomanjkljivosti metode sta potreba po redni kontroli prehodnosti spoja in možnost poslabšanja ali pojava znakov portosistemske encefalopatije.

### ABSTRACT

KEY WORDS: portal hypertension, complications, treatment, transjugular intrahepatic portosystemic shunt

The paper provides a review of indications and contraindications for transjugular intrahepatic portosystemic shunt, which can be divided into absolute and relative. Absolute indications are acute and refractory bleeding of gastroesophageal varices and refractory

<sup>1</sup> Doc. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; peter.popovic@kclj.si

ascites or hepatic hydrothorax. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt should not be used as a first-line treatment and it should be limited to those whose therapy fails. Relative indications, on the other hand, are portal hypertensive gastropathy, portal vein thrombosis with or without cavernomatous transformation, liver transplantation, hepatopulmonary syndrom, Budd-Chiari syndrome, and hepatorenal syndrome. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is absolutely contraindicated in cases of unproven portal hypertension (either clinically or anatomically). Relative contraindications are Child-Pugh score 12 or more, MELD (Model for End-stage Liver Disease) score 18 or more, polycystic liver disease, diabetes, hepatic tumors, hepatic encephalopathy (especially in patients older than 60), right-sided heart failure with elevation of central venous pressure, and active infection, either intrahepatic or systemic. Before the transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure, the level of dysfunction of the liver, right heart and kidney is determined. Biochemical and blood tests, including a blood coagulation test, are made and possible obstructions/strictures of the portal vein are checked. The technical success rate of the procedure is 95%, and clinical success rate is more than 90%. There are relatively few complications during the procedure. Postoperative complications are more frequent due to stricture and obstruction of the shunt. The major disadvantage of transjugular intrahepatic portosystemic shunt remains their poor long-term patency and hepatic encephalopathy requiring a mandatory surveillance program.

## UVOD

Portalna hipertenzija je v 90 % povzročena z jetrno cirozo (1, 2). Visok tlak v portalni veni povzroča odprtje embrionalnih venskih povezav (kolateral), ki povezujejo portalno veno s spodnjo votlo veno (portosistemski spoji). Portalna hipertenzija postane klinično pomembna, ko je venski portosistemski gradient (angl. *hepatic venous pressure gradient*, HVPG) ali portalni portosistemski gradient (angl. *portal pressure gradient*, PPG) nad 12 mmHg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati zapleti portalne hipertenzije, kot so krvavitev iz varic, ascites, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom in jetrna encefalopatija (JE) (3-5). Krvavitev iz varic požiralnika in želodca je najpogostejši zaplet portalne hipertenzije zaradi ciroze jeter. Cilj zdravljenja s transjugularnim intrahepatičnim portosistemskim spojem (angl. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS) je zmanjšati PPG pod 12 mmHg ali vsaj za 20 % (5, 6). V preglednem prispevku je opisana izvedba posega, indikacije in kontraindikacije za poseg, rezultati zdrav-

ljenja, skrb za bolnika in njegovo spremljanje po posegu.

## PORTALNA HIPERTENZIJA

Višino tlaka v portalnem sistemu določata velikost pretoka krvi in upor, ki pretoku nasprotuje. Zvišan upor je najpogosteje posledica strukturnih sprememb jetrnega parenhima pri cirozi jeter (fibroza, regenerativni noduli), v 20-30 % pa je dodaten vzrok lahko še vazokonstrikcija žilja znotraj jeter (1, 2). Visok tlak v portalni veni povzroča odprtje embrionalnih venskih povezav, ki povezujejo portalno veno s spodnjo votlo veno (portosistemski spoji). Zaradi povečanega pretoka v portalni veni (vazodilatacija arteriol v splahnhičnem obtoku) in povečanega upora v jetrih in kolateralah se portalni tlak kljub odprtju kolateral ne zniža. Kolateralne povezave se odpro med levo gastrično veno, kratkimi gastričnimi venami in sistemom vene acigos prek rebrnih, preponskih in požiralnikovih ven, kar sproži nastanek submukoznih varic požiralnika in želodca. Odprejo se še paraumbili-

kalna vena, kolaterale analnega kanala zaradi anastomoz med zgornjimi in srednjimi hemoroidalnimi venami, splenorenalne kolaterale in kolaterale v retroperitoneju (3).

Portalno hipertenzijo ocenjujemo z anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi in inštrumentalnimi preiskavami. Tlak v portalnem sistemu merimo redko. Redno ga merimo pri izvedbi in rekonstrukciji TIPS (1, 4). Trajno zvišanje tlaka v portalnem sistemu se kaže s povečano razliko tlakov med portalno veno in desnim atrijem ali spodnjo votlo veno – portosistemskim gradientom.

Portosistemski gradient merimo posredno z vensko kateterizacijo ene od jetrnih ven ali neposredno z meritvijo tlaka v portalni veni in desnem atriju med izvajanjem TIPS, s čimer dobimo PPG. S posrednim merjenjem prostega tlaka v jetrnih venah (angl. *free hepatic venous pressure*, FHVP) in zagozditvenega tlaka v jetrnih venah (angl. *wedged hepatic venous pressure*, WHVP) lahko izračunamo HVPG tudi pri bolnikih, pri katerih ne izvajamo TIPS (3, 4). Poseg izvajamo v lokalni anesteziji s transjugularnim pristopom ali pristopom prek skupne hepatične vene in selektivno kateterizacijo ene od jetrnih ven. Posredna neinvazivna 2D-kino MRI-metoda merjenja HVPG se pri bolnikih z izrazito portalno hipertenzijo (HVPG > 16 mmHg) izvaja z merjenjem pretoka v veni acigos (5). Pri zdravih je HVPG ali PPG < 5 mmHg, o portalni hipertenziji pa govorimo, ko se gradient poveča nad to vrednost. Portalna hipertenzija postane klinično pomembna, ko je HVPG ali PPG > 12 mmHg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati zapleti portalne hipertenzije. Pojav zapletov portalne hipertenzije pomeni prehod iz kompenziranega v dekompenziran stadij jetrne ciroze, kar je povezano s slabšim preživetjem. Enoletno in dvoletno preživetje bolnikov s kompenzirano cirozo je 78 % in 75 %, preživetje bolnikov z dekompenzirano cirozo pa okrog 61 % in 54 % (1, 2).

## KRVAVITEV IZ VARIC POŽIRALNIKA IN ŽELODCA

Krvavitev iz varic požiralnika in želodca je najpogostejši zaplet portalne hipertenzije zaradi ciroze jeter. Varice požiralnika in želodca nastanejo z razširitvijo ven v sluznici spodnje polovice požiralnika in želodca. Pri bolnikih s portalno hipertenzijo so varice požiralnika in želodca prisotne ob postavitvi diagnoze pri 50 % bolnikov z jetrno cirozo (4, 6). Izraženost varic je odvisna od stopnje jetrne okvare. Pri bolnikih z jetrno okvaro stopnje Child-Pugh A so prisotne v 40 %, pri bolnikih s Child-Pugh C pa pri 85 % (1). Prisotnost varic je zaradi povečane tveganja krvavitve, ki je 20–30 % letno, slab prognostični dejavnik (4, 6). Dejavniki tveganja za krvavitev so velikost varic, stopnja jetrne okvare po Child-Pughu in višina HVPG. Bolniki s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh A z majhnimi varicami imajo 5–7 % verjetnost krvavitve, bolniki stopnje Child-Pugh C in velikimi varicami pa okoli 70 % (4). Zaradi visoke umrljivosti ob prvi krvavitvi potrebujejo bolniki z znano jetrno boleznijo, portalno hipertenzijo in endoskopsko vidnimi večjimi varicami zaščito proti krvavitvam (primarna zaščita). Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev  $\beta$  (angl. *nonselective  $\beta$ -blockers*, NSBB) kot monoterapija ali v kombinaciji z dolgo delujočimi nitrati ustrezno zmanjšajo HVPG pri 60 % bolnikov, pri 40 % pa niso dovolj učinkoviti. Z NSBB se tveganje prve krvavitve varic zmanjša za 40–50 %, pomembno pa se zmanjša tudi umrljivost bolnikov (1, 6–8). Programsko podvezanje (ligacija) varic za preprečevanje prve krvavitve priporočajo bolnikom z velikimi varicami, ki ne prenešejo zdravljenja z NSBB, ali v primeru kontraindikacije za uporabo NSBB (1, 4, 7).

Verjetnost ponovne krvavitve po prvi krvavitvi iz raztrganih varic je v prvem letu 60 % (4). Ponovna krvavitev je opredeljena kot endoskopsko potrjena krvavitev (hematemeza, melena) iz varic, ki se pojavi po več kot 24 urah od hemodinamske stabilizacije

bolnika po prejšnji krvavitvi. Krvavitev iz ulceracij požiralnika kot posledico endoskopskih sklerozacij ne uvrščamo med ponovne krvavitve, ampak med zaplete posega. Največje tveganje je v prvih 48–72 urah in večina (> 50 %) zgodnjih ponovnih krvavitev se pojavi v prvih desetih dneh (1, 4, 6, 7). Zgodnja umrljivost (v prvih šestih tednih) po ponovni krvavitvi je okrog 15–20 %, z razponom od 0 % za bolnike s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh A do 30 % za bolnike s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh C (4). Enoletna umrljivost zaradi ponovne krvavitve je v povprečju okrog 33 %, pri bolnikih z večjimi varicami in napredovalo jetrno okvaro pa kar 70–90 % (1, 3, 4). Pomemben dejavnik za ponovno krvavitev je tudi višina HVPG. Bolniki s HVPG nad 20 mmHg imajo v primerjavi z bolniki z nižjim tlakom večje tveganje za ponovno krvavitev (83 % proti 29 %) in večjo enoletno umrljivost (64 % proti 20 %) (1). Znižanje HVPG pod 12 mmHg oz. za vsaj 20 % v primerjavi z izhodišnim tlakom pred zdravljenjem tveganje za ponovno krvavitev iz raztrganih varic zmanjša (5, 6, 9).

### **Zdravljenje akutne krvavitve**

Ukrepi ob nastopu akutne krvavitve iz varic so usmerjeni v uravnavanje hipovolemije, zaustavitev krvavitve, preprečevanje zapletov krvavitve iz prebavne cevi (aspiracija, okužba, ledvična odpoved) in preprečevanje ponovne krvavitve. Akutno krvavitev ustavljamo medikamentozno z vazokonstriktori (vazopresin in analogi vazopresina, somatostatin in analogi somatostatina) in endoskopskimi posegi (endoskopsko zdravljenje), kot sta endoskopska sklerozacija (angl. *endoscopic sclerotherapy*, EST) in endoskopska podvezava varic (angl. *endoscopic variceal ligation*, EVL) (1, 3, 4, 7). V primeru neuspešnega medikamentoznega in/ali endoskopskega zdravljenja lahko zdravimo z urgentnim TIPS in izjemoma s kirurškim portokavalnim spojem ali transplantacijo jeter (1, 4, 6, 9).

### **Ukrepi za preprečevanje ponovitve krvavitve iz varic (sekundarna zaščita)**

Splošna priporočila narekujejo, da je treba vse bolnike, ki so iz varic že zakraveli, zaščititi pred ponovno krvavitvijo. Najprimernejša metoda za preprečevanje ponovnih krvavitev je kombinacija NSBB in endoskopskega zdravljenja (metoda izbora je EVL) (4). NSBB (npr. propranolol, nadolol) prek zaviralnega učinka na vazodilatorske receptorje  $\beta_2$  zmanjšujejo pretok krvi in tlak v splenoportalnem sistemu. Pri ponovni varikozni krvavitvi naredimo najprej endoskopsko sklerozacijo varic, potem pa ponavljajoče se EST ali EVL do zabrazgotinjenja varic. Bolniki pred endoskopskim zdravljenjem in po njem dobijo profilaktično antibiotično zaščito. Po endoskopskem zdravljenju bolnike en teden zdravimo z zaviralci protonske črpalke in sandostatinom (1,2 mg/24 ur za 3–5 dni), nato pa z zaviralci protonske črpalke in NSBB (4, 7).

Programska sklerozacija varic se izvaja večkrat zaporedoma z eno- do dvotedenskimi premori (po navadi 4–6 ponovitev), dokler ne dosežemo popolne odprave varic. Slaba stran programske sklerozacije so postsklerozacijski ulkusi, zaradi katerih po zacelitvi lahko nastane stenoza požiralnika (1, 4, 7). Ker se varice po sklerozaciji v 50–70 % primerov ponovijo, so po njihovem izkoreninjenju potrebne redne kontrolne gastroskopije vsakih 6 do 12 mesecev (7). NSBB ali skleroterapija zmanjšajo odstotek ponovnih krvavitev na okrog 42–43 % (1, 10). Tudi programsko podvezanje varic se izvaja večkrat zaporedoma z nekajtedenskimi presledki (največkrat 3–4 ponovitve) do popolne odprave varic. Pri programskem podvezanju varic je manj zapletov v primerjavi s programsko sklerozacijo. Največkrat so to le površinski ulkusi, zelo redko pa stenoze (7, 10). Slabost programskega podvezanja varic so pogoste zgodnje ponovitve varic, kljub temu pa programsko podvezanje varic zaradi manjšega števila zapletov in manj-

šega števila ponovnih krvavitev po eradi-kaciji priporočajo kot najprimernejšo endoskopsko metodo za preprečevanje ponovitve krvavitev iz varic (1, 4). Metaanaliza 13 raziskav, ki so primerjale EVL in EST, je poročala o značilno manjšem številu ponovnih krvavitev pri bolnikih, zdravljenih s EVL (1, 4, 7, 8). Kombinirano medikamentozno zdravljenje (NSBB) in endoskopsko podvezanje varic zmanjšata odstotek ponovnih krvavitev na 24–35 % (1, 4). Pri pogostih ponovnih krvavitvah, kadar je endoskopsko in medikamentozno zdravljenje neuspešno, je treba narediti elektivni TIPS ali kirurški portokavalni oz. splenorenalni spoj. Ena od redkih raziskav, ki je primerjala TIPS in kirurški splenorenalni odvod pri bolnikih s stopnjo jetrne okvare Child-Pugh A in Child-Pugh B, je pokazala enako učinkovitost metod glede ponovnih krvavitev (5,5 % proti 10,5 %), razvoja JE (50 % v obeh skupinah) in preživetja po dveh in petih letih (81 % in 62 % proti 88 % in 61 %) (11). O podobnih rezultatih zdravljenja so poročali v raziskavi, ki je primerjala TIPS in kirurški H-graft (12). Zaradi podobnih rezultatov zdravljenja so priporočila o uporabi teh metod zdravljenja prepuščena lokalnim izkušnjam in zmožnostim ustanov. V nasprotju z okolji, ki v zdravstveni sistem vlagajo več, TIPS v Sloveniji pri bolnikih z akutno krvavitvijo praktično ni bilo mogoče izvajati zaradi več vzrokov, in sicer zaradi tehničnih, prostorskih, materialnih in kadrovskih omejitev. TIPS se uporablja kot programski poseg po drugi ali tretji (in več) ponovni krvavitvi iz varic (zlasti, če se ponavljajo v kratkih časovnih intervalih) pri hemodinamsko in klinično stabilnih bolnikov z optimalno urejenimi dejavniki tveganja za zaplet posega (izboljšanje dejavnikov koagulacije, odprava ali zmanjšanje ascite-sa, ureditev srčne in ledvične funkcije ter klinično pomembno izboljšanje JE).

García-Pagán in sodelavci so v prospektivni, multicentrični raziskavi, objavljeni v letu 2010, poročali, da je pri bolnikih z vi-

sokim tveganjem za ponovno krvavitev (stopnje jetrne okvare Child-Pugh B in Child-Pugh C), ki so bili zgodaj zdravljeni z urgentnim TIPS, v 72 urah po uspešno zaustavljeni prvi akutni krvavitvi tveganje za neuspeh nadzor krvavitve in za ponovno krvavitev iz varic manjše (13). Pri vseh bolnikih so pri TIPS vstavili endoprotezo. Enoletno preživetje bolnikov, zdravljenih s TIPS, je bilo 86 %, bolnikov, zdravljenih z EVL v kombinaciji z NSBB pa 61 %. Raziskava je pokazala, da je zgodnja uporaba TIPS pri bolniku s prvo krvavitvijo iz varic povezana s statistično značilnim zmanjšanjem neuspelega nadzora krvavitve, ponovne krvavitve in smrtnosti, hkrati pa se tveganje za JE ni povečalo. Rezultati in zaključki te raziskave so podobni rezultatom naše raziskave, objavljene v istem letu (14). O podobnih rezultatih enoletnega in dvoletnega preživetja so poročali v novejših raziskavah, ki so primerjale TIPS z uporabo endoproteze in kovinskih opornic (endoproteze 88 % in 76 %, kovinska opornica 73 % in 62 %) (15).

## **TRANSJUGULARNI INTRAHEPATIČNI PORTOSISTEMSKI SPOJ Indikacije in kontraindikacije**

Indikacije za zdravljenje s TIPS so zapleti portalne hipertenzije pri cirozi jeter in sindrom Budd-Chiari. Delimo jih na absolutne in relativne. Absolutne so akutna krvavitev iz varic, kadar druge manj invazivne metode zdravljenja niso uspešne, ponavljajoče krvavitve iz varic in ascites in/ali hidrotoraks, ki ne reagirajo na zdravljenje. Relativne so portalna hipertenzivna gastropatija, tromboza portalne vene s kavernožno transformacijo ali brez nje, preprečevanje zapletov pred in med transplantacijo jeter, sindrom Budd-Chiari in hepatorenalni sindrom (3, 5–7). Tudi kontraindikacije delimo na absolutne in relativne. Absolutna kontraindikacija je klinično ali anatomsko nedokazana portalna hipertenzija (5–7). Med relativne šteje-mo 12 ali več točk na lestvici Child-Pugh

za oceno stopnje jetrne ciroze, 18 ali več točk na lestvici MELD (Model for End-stage Liver Disease), policistično bolezen jeter, sladkorno bolezen, neoplazmo jeter, desnostransko srčno popuščanje s povečanim centralnim venskim pritiskom, izrazito JE, posebej pri starejših od 60 let, in jetrno ali sistemsko okužbo (5–7).

### **Priprava bolnika na poseg**

Pred posegom opredelimo stopnjo jetrne okvare po Child-Pughu, ocenimo točke po lestvici MELD in funkcijo desnega srca in ledvic zaradi uporabe kontrastnega sredstva. Z anamnezo odkrijemo bolezen, ki je povzročila portalno hipertenzijo in ugotovimo, kolikokrat je bolnik iz požiralnikovih varic že krvavel oz. kako močne so te krvavitve bile. Z endoskopskim pregledom ugotovimo varice na požiralniku ali želodcu in ocenimo njihovo velikost. Opravimo laboratorijske preiskave za oceno funkcije jeter in ledvic in osnovne laboratorijske preiskave krvi, vključno z oceno časov koagulacije. Klinično stanje bolnika mora biti pred posegom stabilno. Če bolnik aktivno krvavi, mu vstavimo Blakemorovo sondo za kompresijo varic. V primeru ascitesa ga je treba na dan posega ali en dan prej perkutano punktirati. Pred posegom in po njem damo bolniku parenteralno širokospektralni antibiotik.

### **Slikovno-preiskovalne metode pred posegom**

Z UZ v kombinaciji z dopplersko preiskavo ocenjujemo funkcionalno in anatomsko stanje portalnega in venskega žilja, velikost vranice, velikost jeter, izključimo primarne in sekundarne tumorje jeter, izključimo ciste v jetrih in prisotnost ascitesa. V primeru neprepričljivega UZ-izvida lahko naredimo CT ali MRI.

### **Poseg**

Poseg se izvaja na mizi RTG-aparata z opremo za digitalno subtraksijsko angiografijo

(DSA) v splošni ali lokalni anesteziji (slika 1). V sterilnih razmerah se punktira desna notranja jugularna vena. Sledi selektivna kateterizacija izbrane jetrne vene, indirektna portografija po aplikaciji CO<sub>2</sub> in punkcija ene od vej portalne vene (slika 1A, slika 1B, slika 1C). Razdalja med punkcijskim mestom in velikimi vejami portalne vene je običajno 4–6 cm. Po postavitvi katetra v portalni sistem se izmeri tlak v portalni veni in naredi portografija (slika 1D). Po odstranitvi katetra se v parenhimu jeter s pomočjo dveh dilatacijskih balonskih katetrov premera 8 in 10 mm naredi dilatacija jetrnega tkiva med portalno veno in jetrnimi venami, nato pa se izmeri dolžina povezave in vanjo vstavi kovinska opornica ali endoproteza premera 10–12 mm (slika 1E, slika 1F). Opornica ali endoproteza lahko pri tem sega v desno portalno vejo do bližine razcepišča in v jetrno veno 0,5–1 cm. Po vstavitvi kovinske opornice ali endoproteze se v portalno veno ponovno uvede kateter, naredi kontrolna portografija in meritev tlaka v portalni veni in pozneje še v desnem atriju. Ko je doseženo zadostno znižanje portalnega tlaka, ki je običajno vsaj 20 % od izhodiščnega, ali znižanje PPG pod 12 mmHg, se poseg zaključi in iz jugularne vene odstrani žilno uvajalo s katetrom.

Tehnično uspešnost posega dosežemo v 95 % (postavitev spoja in znižanje tlaka), klinično pa v več kot 90 % (9, 16–24). Enoletno preživetje je odvisno od indikacije za poseg in je v razponu med 48 % in 90 %. Preživetje bolnikov z acitesom je nižje, razpona 48–76 % (4, 9). Enoletno, dvoletno in petletno preživetje bolnikov s ponavljajočimi krvavitvami iz varic, zdravljenih s TIPS na Kliničnem inštitutu za radiologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je 85 %, 73 % in 41 % (14). Antikoagulantna zaščita ni potrebna, razen v primeru obsežne tromboze jetrnih ven – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR) nad 2.

## Zapleti ob posegu

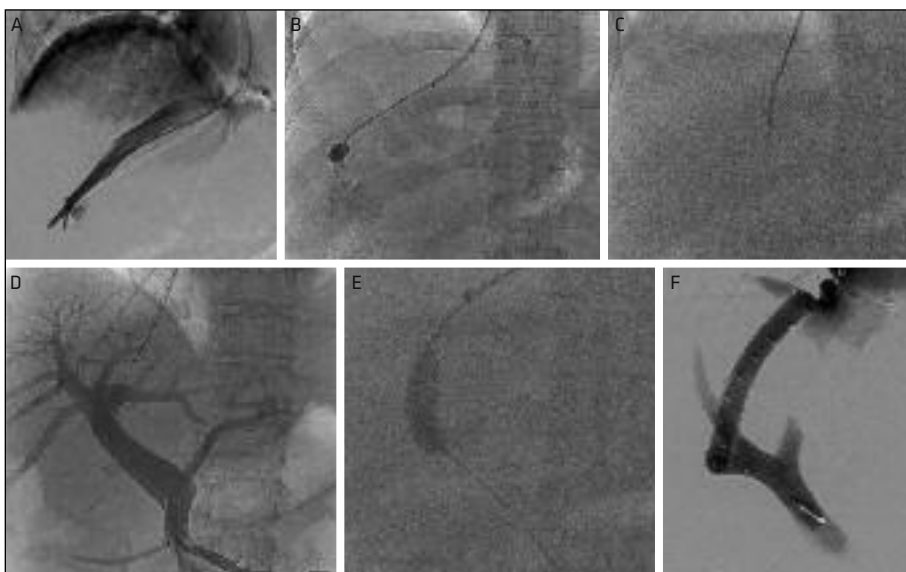
Življenjsko ogrožujoči zapleti, kot so krvavitve, poškodba jetrnega žilja ali poškodba srca, so redki in se pojavljajo v povprečju pri 1,7 % (razpon 0,6–4,3 %) bolnikov (9). V izogib tem zapletom je izkušnost radiologa odločilnega pomena. Opornica se lahko med vstavitvijo prepogne in spoj se z dodatno trombozo zapre. Po posegu lahko pride do poslabšanja jetrne funkcije, ki se kaže z zvišanimi serumskimi vrednostmi bilirubina in s pojavom portosistemske encefalopatije. Volumska obremenitev srca zaradi spoja lahko povzroči desnostransko srčno popuščanje, posebej pri bolnikih s predhodnimi srčnimi obolenji.

## Dolgoročni zapleti

### Motena prehodnost spoja

Najpogostejši zgodnji vzrok za moteno prehodnost spoja je tromboza opornice, ki se običajno pojavi v prvih tednih po posegu

(3–10 % vseh primerov pri uporabi kovinske opornice) (9, 15–17). Pri številnih bolnikih so ugotovili fistulo med TIPS in biliarnim sistemom (TIPS–biliarna fistula), vendar pa napovedni dejavniki tromboze še vedno niso znani, tako da rutinska antikoagulantna terapija ni priporočljiva (9, 25, 26). Terapevtske možnosti vključujejo lokalno trombolizo, kirurški poseg in mehanično odstranitev tromba. Prehodnost spoja s časom pada zaradi psevdointimalne hiperplazije v parenhimskem poteku kanala in/ali neointimalne hipertrofije v hepatici vni. Pojavnost je različna in se giblje med 18 in 78 % (podatki za kovinske opornice) ter 11 in 13 % (podatki za endoproteze) (13–29). Vzroki za neointimalno hipertrofijo so verjetno odgovor jetrne vene na poškodbo ob vstavitvi spoja, njeno kronično draženje na mestu stika s spojem in sprememba v hemodinamiki na meji med koncem spoja in veno (9, 30, 31). Med ključnimi vzroki, ki pripeljejo



**Slika 1.** Transjugularni intrahepatični portosistemski spoj, narejen pri bolniku s ponavljajočimi krvavitvami iz varic požiralnika zaradi jetrne ciroze; transjugularni pristop. Venografija desne hepatalne vene (A), indirektna portografija po aplikaciji CO<sub>2</sub> skozi balonski kateter (B), položaj igle med punkcijo portalne vene iz desne hepatalne vene (C), direktna portografija prikaže prehodni portalni sistem (D), balonska dilatacija parenhima jeter med hepatalno veno in portalno veno (E), uspešna postavitev žilne opornice med hepatalno veno in portalno veno (F).

do hiperplazije endotelija v poteku kovinske opornice, je TIPS–biliarna fistula. Vtok žolča in trombogena mucina v spoj pospeši trombozo in hiperplastičen odgovor. Zaradi tega so imeli bolniki s TIPS–biliarno fistulo pred uporabo endoprotez številne stenoze in zapore v poteku spoja (13–25). Raziskave in metaanaliza raziskav, ki so primerjale prehodnost kovinskih opornic in endoprotez pri TIPS, so potrdile boljšo enoletno in dvoletno prehodnost endoprotez (razmerje ogroženosti (angl. *hazard ratio*, HR) = 0,28, 95 % interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) 0,20–0,35) brez povečanja pojavnosti JE (HR = 0,65, 95 % CI 0,45–0,86) in z izboljšanjem preživetja pri uporabi endoproteze (HR = 0,76, 95 % CI 0,58–0,94) (13, 15, 31, 32). Primarna prehodnost spoja je opredeljena kot nemotena prehodnost spoja brez dodatnega posega, primarna asistirana prehodnost pa kot nemotena prehodnost spoja z dodatnim posegom ali brez njega. Povprečna enoletna in dvoletna primarna prehodnost endoprotez je okrog 71–86 % in 65–76 %, kovinskih opornic pa 60–80 % in 36–41 %. Enoletno in dvoletno preživetje po TIPS z uporabo endoprotez in kovinskih opornic je 88 % in 76 % ter 73 % in 62 % (13, 15, 31–33). Od leta 2009 veljajo priporočila Ameriškega združenja za bolezni jeter o uporabi endoprotez namesto kovinskih opornic (9).

### Jetrna encefalopatija

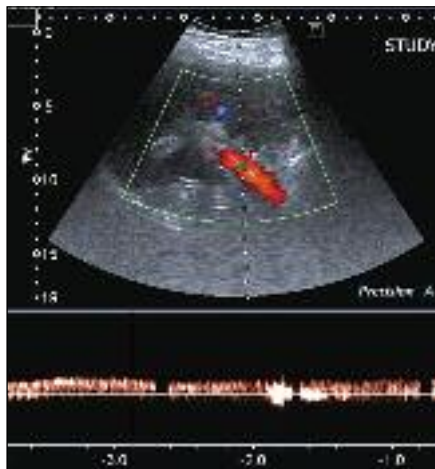
Pojavi se pri 30–50 % bolnikov z jetrno cirozo, po TIPS pa med 30 in 35 % (34, 35). Pogosto je težko ugotoviti, ali je JE nastala po TIPS ali je bolnik imel JE že prej (36). Vzroki, ki napovedujejo večjo verjetnost JE po TIPS, so podatek o prejšnji JE, nealkoholno obolenje jeter, stopnja jetrnega obolenja, starost nad 60 let, ženski spol, hipoalbuminemija in višji padec gradienta tlaka med portalnim in sistemskim venskim obtokom (36–39). V več kot 50 % je nastanek JE povezan z različnimi sprožilnimi dejavniki (vnetje, dietni prekršek, zaprtje, dehi-

dracija, diuretična terapija, krvavitev, travma). Pri večini bolnikov se stanje izboljša po dieti in zdravljenju z zdravili (37, 38). Približno 3–7 % teh bolnikov ima hujšo obliko JE, ki se ne odziva na zdravljenje, zato moramo spoj zmanjšati ali zapreti (9, 35–39).

Dolgo časa je veljalo, da večji premer spoja poveča incidenco JE. Pred kratkim objavljena randomizirana raziskava je pokazala, da je incidenca JE pri 8- in 10-mm premeru spoja enaka (40). Raziskave, ki so primerjale incidenco JE pri uporabi opornic in endoprotez, so ravno tako pokazale enako pojavnost, nekatere pa celo nižjo v skupini endoprotez (33, 38, 39, 41).

### SPREMLJANJE PREHODNOSTI SPOJA

Uspešnost TIPS spremljamo z rednimi kontrolnimi pregledi. Ovrednotimo jo z anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi in instrumentalnimi (dopplerski UZ, endoskopski pregled) preiskavami. UZ se uporablja kot metoda izbora za oceno prehodnosti spoja. Občutljivost metode je nizka, med 20 in 35 %, specifičnost pa visoka, okrog 88–100 % (29, 30). Izhodiščni UZ je treba narediti 24 ur po posegu, kontrolo pre-



**Slika 2.** Dopplerski UZ prikaže dobro prehodno spojo s normalnimi vrednostmi hitrosti pretoka.



hodnosti spoja po odpustu prvič naredimo čez en mesec, ponavljamo na tri mesece prvo leto, potem pa vsakih šest mesecev. Bolniki z zožitvijo spoja imajo v 25 % klinične težave (ponovna krvavitev, ascites, poslabšanje jetrne funkcije) (27, 31, 33). Z določanjem pretočnih hitrosti v spoju in žilah sklepamo na prisotnost hemodinamsko pomembne pretočne motnje. Z uporabo energijskega dopplerskega UZ in intravenoznega kontrastnega sredstva izboljšamo občutljivost UZ (slika 2). V primeru ponovitve simptomov (krvavitev, ascites) je treba opraviti endoskopski pregled zgornjih prebavil za oceno mesta in vzroka krvavitve in UZ za oceno ascitesa in prehodnosti spoja. Invazivno venografijo izvajamo le kot uvod v ponovni poseg pri bolnikih s sumom na ali z že potrjeno moteno prehodnostjo spoja.

Pri ponovnem posegu je treba ponavadi narediti dilatacijo zožitve z ali brez postavitve dodatne opornice ali endoproteze. Dodatni poseg se naredi v lokalni anesteziji s transfemoralnim ali transjugularnim venskim pristopom.

## ZAKLJUČEK

TIPS je najmanj invazivna metoda, s katero učinkovito uravnavamo višino tlaka v por-

talnem sistemu in tako dokaj zanesljivo zdravimo ali preprečujemo zaplete portalne hipertenzije pri cirozi jeter. Sprejeta so priporočila, da se TIPS uporablja pri zdravljenju zapletov portalne hipertenzije le v primeru, ko je medikamentozno, perkutano (ponavljajoče paracenteze) in endoskopsko zdravljenje neuspešno. Posledica teh priporočil je, da so v svetu in tudi v Sloveniji v zadnjem desetletju zdravljenje s programskim TIPS močno omejili. V nasprotju z okolji, ki v zdravstveni sistem vlagajo več, v Sloveniji pri bolnikih z akutno krvavitvijo TIPS praktično ni bilo mogoče izvajati zaradi več vzrokov, in sicer zaradi tehničnih, prostorskih, materialnih in kadrovskih omejitev. TIPS se uporablja kot programski poseg po drugi ali tretji (in več) ponovni krvavitvi iz varic (zlasti, če se ponavljajo v kratkih časovnih intervalih) ter pri ascitesu in/ali hidrotoraksu, ki ne reagira na zdravljenje. Poseg izvajamo pri hemodinamsko in klinično stabilnih bolnikih z optimalno urejenimi dejavniki tveganja za zaplet posega (izboljšanje dejavnikov koagulacije, odprava ali zmanjšanje ascitesa, ureditev srčne in ledvične funkcije ter klinično pomembno izboljšanje JE).

**LITERATURA**

1. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 922–38.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008; 371 (9615): 838–51.
3. Luketič VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29 (2): 387–421.
4. D'Amico G, García-Pagán JC, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006; 131 (5): 1611–24.
5. Gouya H, Grabar S, Vignaux O, et al. Portal hypertension in patients with cirrhosis: indirect assessment of hepatic venous pressure gradient by measuring azygos flow with 2D-cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2016; 26 (7): 1981–90.
6. Sharma P, Sarin SK. Improved survival with the patients with variceal bleed. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 356919.
7. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, et al. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22 (2): 261–78.
8. Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices. *Clin Liver Dis*. 2010; 14 (2): 307–23.
9. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2010; 51 (1): 306.
10. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 2003; 361 (9361): 952–4.
11. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006; 130 (6): 1643–51.
12. Rosemurgy AS, Serafini FM, Zweibel BR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portocaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4 (6): 589–97.
13. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010; 362 (25): 2370–9.
14. Popovič P, Štabuc B, Skok P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of recurrent variceal bleeding. *J Int Med Res*. 2010; 38 (3): 1121–33.
15. Yang Z, Han C, Wu Q, et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (11): 1718–25.
16. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal haemorrhage: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (11): 849–57.
17. Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, et al. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (11): 858–65.
18. Rössle M, Deibert P, Haag K, et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding. *Lancet*. 1997; 349 (9058): 1043–9.
19. Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology*. 1997; 113 (5): 1623–31.
20. Merli M, Salerno F, Riggio O, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomised multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology*. 1998; 27 (1): 48–53.
21. García-Villarreal L, Martínez-Lagares F, Sierra A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after variceal hemorrhage. *Hepatology*. 1999; 29 (1): 27–32.
22. Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology*. 1997; 26 (5): 1115–22.
23. Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschênes M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut*. 2001; 48 (3): 390–6.

24. Narahara Y, Kanazawa H, Kawamata H, et al. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage. *Hepatol Res.* 2001; 21 (3): 189–98.
25. Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37 (3): 338–43.
26. Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42 (5): 507–16.
27. Popović P, Šurlan M. Portalna hipertenzija in transjugularni intrahepatični portosistemski odvod (TIPS). *Gastroenterolog.* 2004; 8 Suppl 2: 248–52.
28. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology.* 2003; 124 (6): 1700–10.
29. Bilbao JI, Quiroga J, Herrero JI, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current status and future possibilities. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25 (4): 251–69.
30. Haskal ZJ, Carroll JW, Jacobs JE, et al. Sonography of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: detection of elevated portosystemic gradients and loss of shunt function. *J Vasc Interv Radiol.* 1997; 8 (4): 549–56.
31. Bureau C, García-Pagán JC, Ota P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004; 126 (2): 469–75.
32. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology.* 2003; 38 (4): 1043–50.
33. Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int.* 2007; 27 (6): 742–7.
34. Blei TA, Cordoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (7): 1968–76.
35. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent graft. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193 (6): 1696–702.
36. Riggio O, Angeloni S, Ridola L. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: still a major problem. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 2237–8.
37. Masson S, Mardini HA, Rose JD, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts insertion: a decade of experience. *QJM.* 2008; 101 (6): 493–501.
38. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Incidence, natural history and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103 (11): 2738–46.
39. Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients: a systemic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26 (6): 943–51.
40. Riggio O, Ridola L, Angeloni S, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with differential diameters: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2010; 53 (2): 267–72.
41. Tripathi D, Ferguson J, Barkell H, et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic shunt-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18 (3): 225–32.