

Přežívání nemocných po TIPS ve Fakultní nemocnici Hradec Králové

Š. Šembera¹, V. Jirkovský², T. Fejfar², V. Šafka², O. Renc³, J. Raupach³, V. Chovanec³, M. Lojík³, A. Krajina³, P. Hůlek²

¹ Lékařská fakulta UK Hradec Králové, děkan prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

³ Radiologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

Souhrn: Cíl: Analyzovali jsme přežívání nemocných po TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémové spojce) ve Fakultní nemocnici Hradec Králové dle věku, etiologie jaterní nemoci, Childova-Pughova skóre a indikace k výkonu. *Soubor nemocných a metodika:* Od září roku 1992 do srpna roku 2010 byl ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové vytvořen TIPS 848 nemocným. Ti byli rozděleni do skupin dle výše jmenovaných kritérií. Přežívání jsme analyzovali pomocí Kaplan-Meierových křivek. Rozdíly mezi skupinami jsme posuzovali pomocí log-rank testu. *Výsledky:* Jeden měsíc po TIPS nepřežívá 10 % nemocných, 5 let přežívá 40 % nemocných a 10 let 20 % nemocných. Statisticky významné rozdíly jsme našli mezi skupinami dělenými podle Childovy-Pughovy klasifikace (A vs B $p = 0,0053$; B vs C $p < 0,0001$), indikace k výkonu (indikace prevence recidivy krvácení se liší od indikace pro refrakterní ascites $p = 0,0001$ i od indikace zástavy akutního krvácení $p = 0,026$); etiologie jaterní nemoci (nemocní s alkoholovou cirhózou se liší od nemocných s Buddovým-Chiariho syndromem $p < 0,0001$ i od nemocných s chronickou virovou hepatitidou $p = 0,024$). *Závěr:* Přežívání nemocných po TIPS ovlivňuje Childovo-Pughovo skóre, indikace k výkonu a etiologie jaterní nemoci.

Klíčová slova: transjugulární intrahepatální portosystémová spojka – jaterní onemocnění – Childovo-Pughovo skóre – indikace

Survival of patients after TIPS in the University Hospital Hradec Kralove

Summary: *Aim:* To analyze survival of patients after TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). *Patient sample and methodology:* Between September 1992 and August 2010, TIPS was created in 848 patients of the University Hospital Hradec Kralove. These patients were divided into groups. Survival was analyzed using Kaplan-Meier survival curves. Differences between groups were evaluated using log-rank test. *Results:* Ten percent of patients do not survive one month after TIPS, 40% of patients survive 5 years and 20% of patients survive 10 years. There were statistically significant differences between groups divided according to Child-Pugh classification (A vs B $p = 0.0053$; B vs. C $p < 0.0001$), indication for surgery [prevention of bleeding recurrence differed from refractory ascites ($p = 0.0001$) and the indication to stop acute bleeding ($p = 0.026$); aetiology of the liver disease [patients with alcoholic cirrhosis differed from patients with Budd-Chiari syndrome ($p < 0.0001$) and from patients with chronic viral hepatitis ($p = 0.024$)]. *Conclusion:* Survival of patients after TIPS is influenced by Child-Pugh score, indication and aetiology of the liver disease.

Key words: transjugular intrahepatic portosystemic shunt – liver disease – Child-Pugh score – indication

Úvod

TIPS, transjugulární intrahepatální portosystémová spojka, je portokavální anastomóza vytvořená intervenčním radiologem miniinvasivním způsobem. Řeší komplikace portální hypertenze, zvláště pak krvácení do GIT z varixů v jícnu a žaludku a ascites. Výsledkem zavedení stentu mezi jaterní žílu a portální žílu je snížení portosystémového gradientu. Ideu TIPS navrhl a experimentálně ověřil český radiolog Josef Rösch a jeho spolupracovníci koncem 60. let 20. století [1]. Klinické využití umožnilo až zavedení expandibilních kovových stentů v 80. letech 20. století, a proto

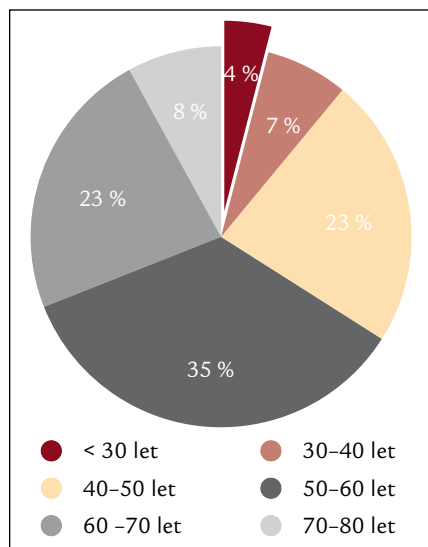
byl první funkční zkrat vytvořen až v roce 1988 [2]. První TIPS v ČR byl vytvořen v roce 1992 [3].

Před vlastním výkonem je nutné provést vyšetření počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí k ozřejmení anatomie portální žíly před játry a v játrech. Zákrok se provádí v lokální anestezii a analgosedaci. Prvním krokem je kanylace vnitřní jugulární žíly standardní Seldingerovou technikou. Následuje katetrizace jaterních žil a změření tlaků ve volné a zaklíněné jaterní žíle k výpočtu portosystémového gradientu. Dalším krokem je transhepatální punkce (z jaterní žíly do portální žíly), která je nejobtíž-

nější částí výkonu, protože je prováděna v podstatě naslepo. Po zpřístupnění portálního řečiště se do portální žíly zavede vodič a následně se provede přímá portografie. Dále se pomocí balónkového katetru vytvoří vlastní intrahepatální kanál. Posledním krokem je zavedení stentu do kanálu [4].

Indikací k TIPS bývají:

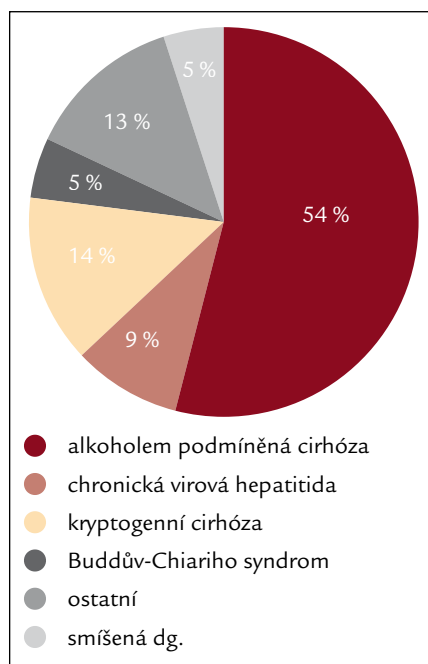
1. prevence recidivy krvácení do trávicí trubice – u pacientů s anamnézou dvojího krvácení z jícnových varixů (přes správnou endoskopickou péči ve smyslu ligací či sklerotizací), u nemocných s jedinou epizodou krvácení ze žaludečních varixů, ekto-



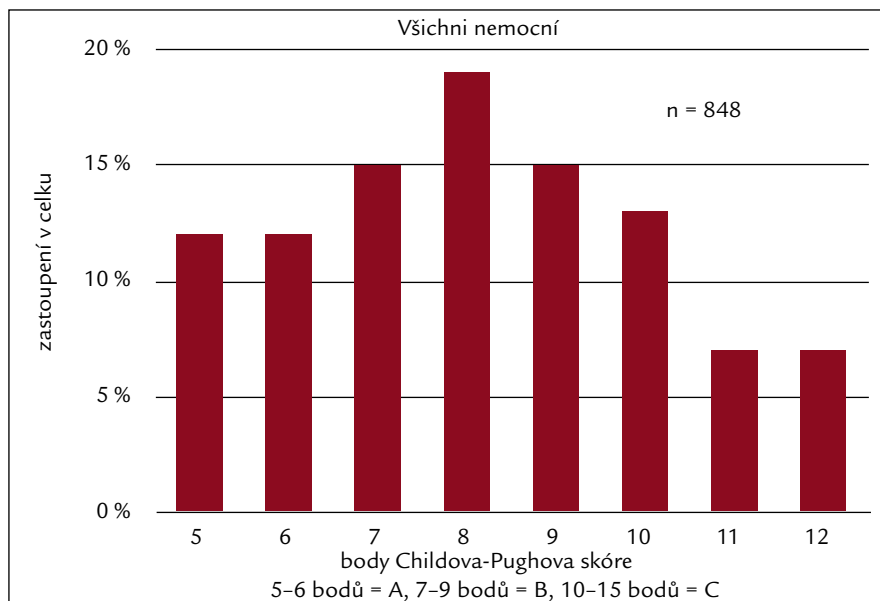
Graf 1. Rozdělení nemocných podle věku.

- pických varixů nebo závažného krvácení z portální gastropatie,
2. v urgentní situaci k zástavě jinak neřešitelného krvácení z varixů,
 3. refrakterní ascites [5,6], fluidothorax při portální hypertenzi a
 4. některé formy Buddova-Chiariho syndromu [7,8].

Absolutními kontraindikacemi TIPS jsou: sepse, manifestní srdeční selhávání, těžká plicní hypertenze, mnoho-



Graf 2. Rozdělení nemocných podle etiologie jaterního onemocnění.



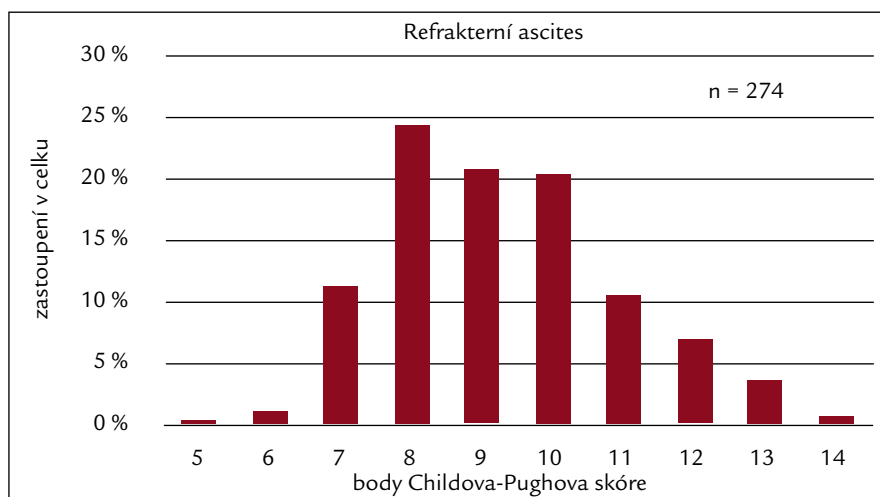
Graf 3. Body Childovy-Pughovy klasifikace u celého souboru.

četné jaterní cysty a nevyřešená obstrukce žlučových cest.

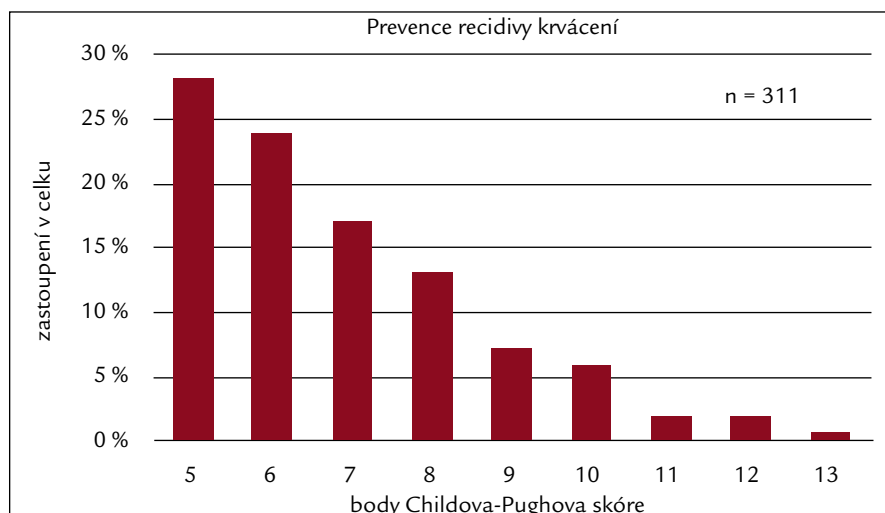
Relativními kontraindikacemi výkonu jsou: závažná jaterní encefalopatie, hepatom (obzvláště centrálně uložený), chronická trombóza porty, těžká koagulopatie (INR > 5), trombocytopenie pod 20 000/ml, středně těžká plicní hypertenze a další.

V přímé návaznosti na vytvoření zkratu poklesne portosystémový gradient a přesouvá se velké množství krevního objemu ze splachnické oblasti do systémové cirkulace. Dochází k překročení přečerpávací kapacity pravého srdce, a proto přechodně stoupá tlak v pravé síni. U většiny ne-

mocných je též překročena rezerva levého srdce a stoupá i tlak v levé síni, což vede k odezvě v plicním řečišti se vzestupem plicní vaskulární rezistence a tlaku v pulmonální tepně. U většiny nemocných dochází k návratu k původním hodnotám během krátké doby (v řádu několika hod) [9]. Snížení portosystémového gradientu vede k omezení průtoku krve jaterním parenchymem, což způsobí zhoršení jaterních funkcí a vyvolá nebezpečí progresu do ireverzibilního selhání jater. Proto je nezbytné před výkonem posoudit funkční stav jater. Pro tento účel se stále nejčastěji užívá Childovo-Pughovo skóre. Výpočet je dostupný



Graf 4. Body Childovy-Pughovy klasifikace u nemocných indikovaných k výkonu pro refrakterní ascites.



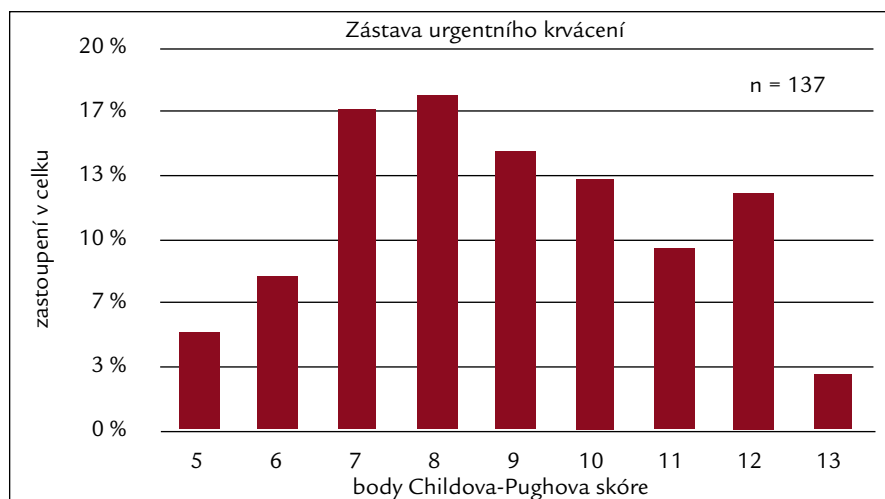
Graf 5. Body Childovy-Pughovy klasifikace u nemocných indikovaných k výkonu pro prevenci recidivy krvácení.

i na internetových stránkách (např. <http://www.hepin.cz/view.php?cislo-clanku=2009120003>). Většina autorů považuje skóre 12 a vyšší pro zavedení TIPS za vysoce rizikové [10–13].

Znáмым problémem je dysfunkce TIPS. Zahrnuje jak hypofunkci zkratu, která je nejčastěji představována stenózou nebo okluzí stentu v dlouhodobém horizontu po zákroku, tak hyperfunkci zkratu, která se manifestuje jaterní encefalopatií, jaterním selháním či pravostranným srdečním selháváním spíše krátce po výkonu [14]. Hypofunkce zkratu se může klinicky manifestovat návratem příznaků portální hypertenze nebo je odhalena dříve při UZ vyšetření s Dopplerem. Mezi hlavní příčiny

dysfunkce TIPS patří akutní trombóza zkratu, pseudointimální a intimální hyperplazie. Při použití nepotahovaného stentu je primární průchodnost TIPS 50% po jednom roce a 25% po 2 letech. Použitím dedikovaného stentu (potaženého ePTFE) se zvýší primární průchodnost TIPS na 88 % po 1 roce a 81 % po 2 letech. Cena potahovaného stentu je podstatně vyšší než nepotahovaného stentu, což je relativní ekonomická zátěž, protože ve výsledku mohou být celkové náklady na udržení průchodnosti nepotahovaného stentu i vyšší pro nutnost opakovaných revizí či rekanalizací spojky.

Nicméně i u potahovaných stentů (stentgraftů) je riziko dysfunkce zkratu,



Graf 6. Body Childovy-Pughovy klasifikace u nemocných indikovaných k výkonu pro urgentní zástavu krvácení.

a proto je nutné sledovat všechny nemocné po TIPS při pravidelných klinických a ultrazvukových kontrolách [15].

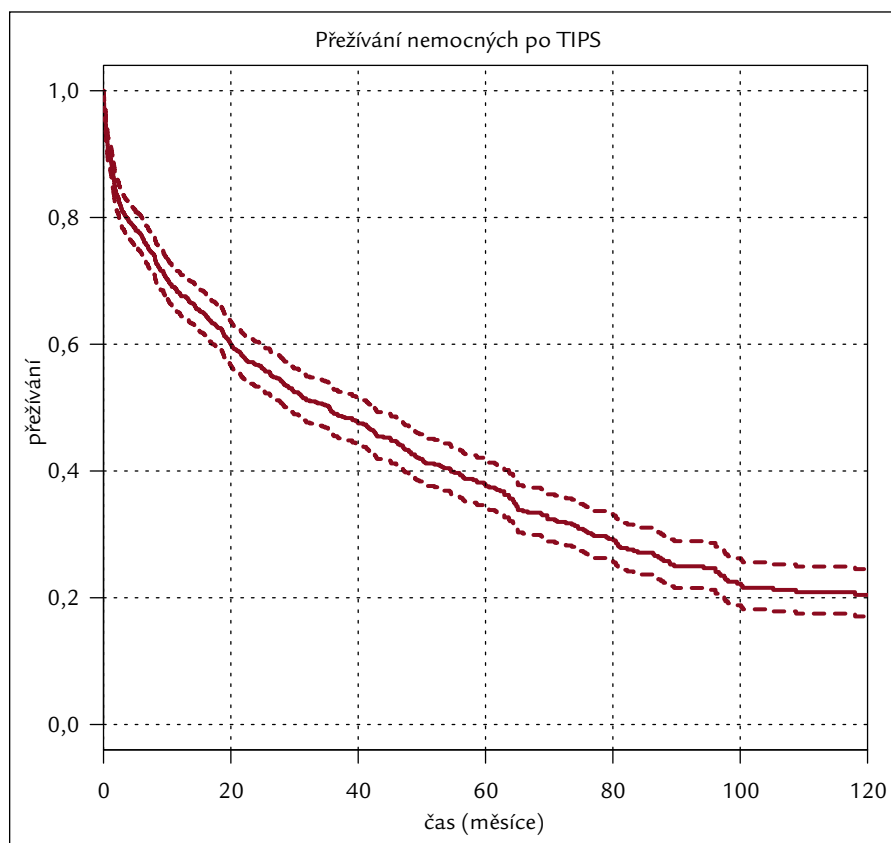
Méně známým problémem je nezanedbatelná úmrtnost po zavedení TIPS v 1. měsíci po výkonu, která je dána pokročilostí jaterního onemocnění a dlouhou dobu trvající portální hypertenzí [16]. Cílem této studie byla podrobná analýza přežívání nemocných po zavedení TIPS ve Fakultní nemocnici Hradec Králové ve vztahu k věku, pokročilosti jaterní choroby, etiologii jaterní choroby a indikaci.

Soubor nemocných a metodika

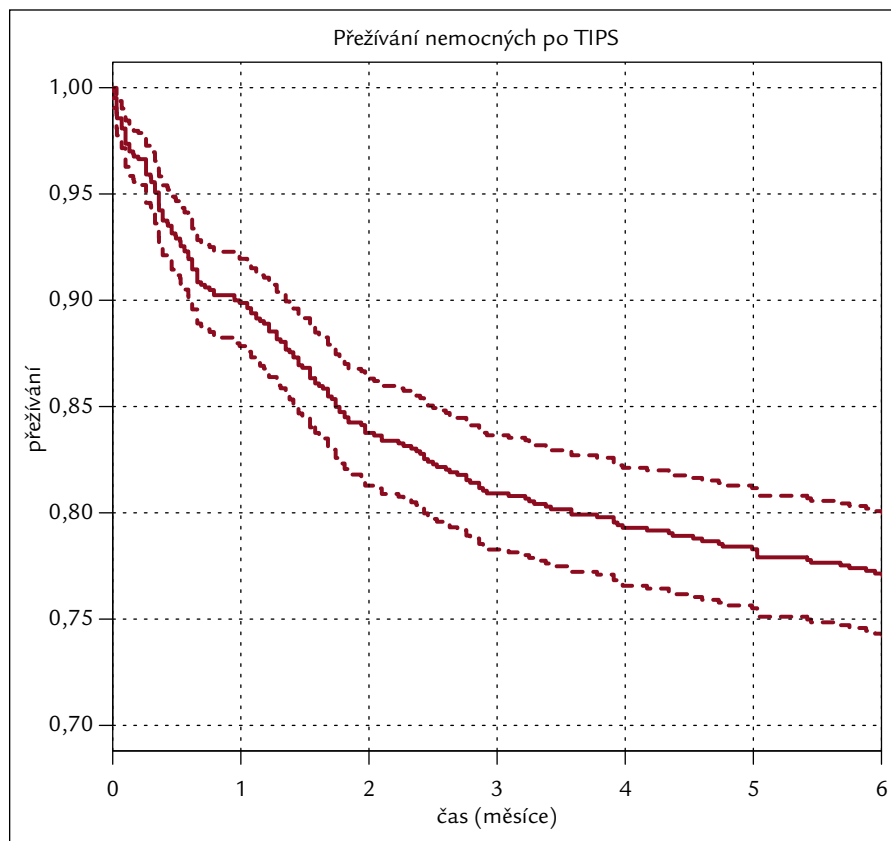
Retrospektivně jsme analyzovali data všech nemocných, kteří podstoupili TIPS ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové od září roku 1992 do srpna roku 2010. U nemocných jsme posuzovali přežívání z hlediska věku, etiologie jaterního onemocnění, indikace k výkonu a funkčního stavu jater pomocí Childova-Pughova skóre (Ch-P A = 5 a 6 bodů, Ch-P B = 7–9 bodů, Ch-P C = 10 a více bodů). Vytvořili jsme Kaplan-Meierovy (K-M) křivky přežívání pro zvolené skupiny. Jako začátek pozorování byl zvolen den vytvoření TIPS. Sledovanou událostí byla smrt nemocného. Cenzorování zleva jsme neprováděli, cenzorování zprava ano – šlo o nemocné, kteří v době ukončení studie žili nebo se kterými jsme ztratili kontakt a/nebo podstoupili ortotopickou transplantaci jater. Pro porovnání rozdílů mezi K-M křivkami jednotlivých skupin jsme použili log-rank test. Hladina statistické významnosti byla $p < 0,05$. Pracovali jsme ve statistickém programu „R“.

Výsledky

Do studie jsme zahrnuli 848 nemocných, 549 mužů a 299 žen. Jejich věkový průměr byl 53,6 let a medián 54,7 let. Rozdělení nemocných do věkových dekád ukazuje graf 1. Nejvíce nemocných bylo mezi 50 a 60 lety (35 %) a dále mezi 40 a 50 lety (23 %) a 60 a 70 lety (23 %). Nejmladšímu ne-



Graf 7. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po výkonu – 120 měsíců.



Graf 8. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po výkonu – 6 měsíců.

mocnému byly 3 roky a nejstaršímu 83 let.

Jaterní cirhózu etylické etiologie mělo 54 % nemocných, cirhózu na podkladě chronických virových hepatitid B a C 9 % nemocných, u 14 % nemocných nebyla etiologie cirhózy známa a 5 % nemocných TIPS podstoupilo pro Buddův-Chiariho syndrom. Zbýlých 18 % představuje buď smíšené diagnózy (např. chronická hepatitida C a abúzus alkoholu), nebo méně četné diagnózy (PBC, PSC a další) (graf 2).

Graf 3 rozděluje nemocné dle Childova-Pughova skóre (Ch-P skóre). Je vidět, že nejvíce nemocných mělo Ch-P skóre B (7–9 bodů).

Zastoupení jednotlivých Ch-P skóre pro všechny 3 základní indikace k TIPS je uvedeno v grafech 4, 5 a 6. Graf 4 znázorňuje nemocné indikované k TIPS pro refrakterní ascites (274 nemocných, 32,3 %), z nichž nejvíce mělo Ch-P skóre B. U nemocných indikovaných k TIPS pro prevenci recidivy krvácení z varixů (311 nemocných, 36,7 %) měla většina Ch-P skóre A (graf 5). Nemocní s urgentně zavedeným TIPS pro krvácení nezastavitelné endoskopicky (137 nemocných, 16,2 %) měli převážně Ch-P skóre B a C (graf 6). U zbývajících 126 nemocných (14,8 %) byl TIPS indikován z jiných důvodů (např. Buddův-Chiariho syndrom, trombóza porty, fludothorax).

Graf 7 znázorňuje křivku přežívání podle Kaplan-Meiera pro všechny nemocné se zobrazením konfidenčních intervalů (95 %). Na dalším grafu (graf 8) je vidět stejná křivka s časovou osou omezenou na prvních 6 měsících po zákroku. Je dobře patrné, že 1 měsíc nepřežívá 10 % nemocných.

Graf 9 znázorňuje přežívání nemocných po TIPS podle věku. Závislost přežívání na stáří nemocného je přirozená – čím mladší osoba, tím lepší přežívání. Z grafu vyplývá, že to platí i po zavedení TIPS.

Vliv etiologie jaterního onemocnění na přežívání zobrazuje graf 10. Nemocní s alkoholovou jaterní cirhózou mají v našem souboru statisticky

významně horší prognózu než nemocní se zavedeným TIPS pro Buddův-Chiariho syndrom (log-rank test, $p < 0,0001$), ale statisticky významně lepší prognózu než nemocní s chronickou virovou hepatitidou ($p = 0,024$). Lepší prognóza oproti nemocným s kryptogenní cirhózou nedosáhla statistického významu ($p = 0,069$).

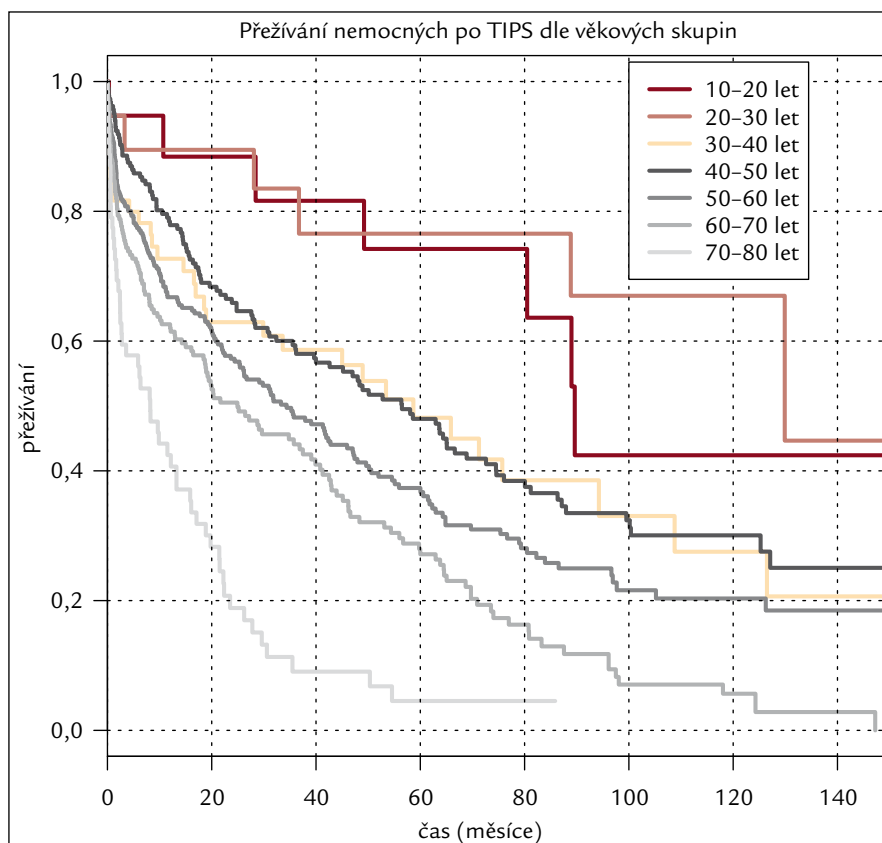
Graf 11 ukazuje závislost přežívání na závažnosti funkčního postižení jater před výkonem. Nemocní s Ch-P skóre A přežívají statisticky významně lépe než nemocní s Ch-P skóre B ($p = 0,0053$) a i nemocní s Ch-P skóre B mají statisticky významně lepší přežívání než nemocní s Ch-P skóre C ($p < 0,0001$).

Nemocné rozdělené do skupin dle indikace a jejich přežívání ukazuje graf 12. Nemocní s TIPS pro prevenci recidivy krvácení z varixů mají statisticky významně lepší přežívání než nemocní s TIPS pro refrakterní ascites ($p = 0,0001$) a také než nemocní s TIPS pro akutní endoskopicky neřešitelné krvácení z varixů ($p = 0,026$). Přežívání u nemocných se zavedeným TIPS pro refrakterní ascites a pro endoskopicky neřešitelné akutní krvácení z varixů se statisticky významně neliší ($p = 0,35$).

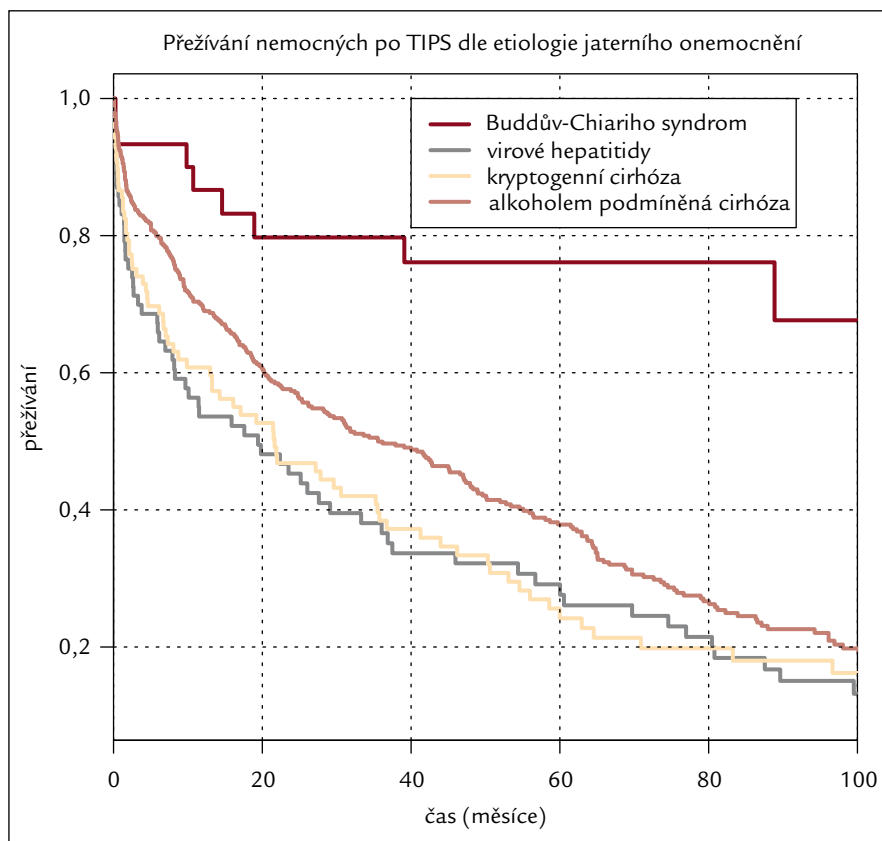
Diskuze

Z grafu 10 je zřejmé, že nemocní s Buddovým-Chiariho syndromem přežívají významně lépe než nemocní s jaterní cirhózou kterékoliv etiologie. Pravděpodobně je to díky tomu, že TIPS zde bývá indikován v akutním stadiu, kdy selže konzervativní léčba a nemocní ještě nemají rozvinutou jaterní cirhózu. Po zavedení TIPS dochází k venózní dekompresi a poškozená játra dobře regenerují. V našem souboru máme 40 nemocných s Buddovým-Chiariho syndromem, u kterých byl indikován TIPS – tento soubor patří k největším v Evropě.

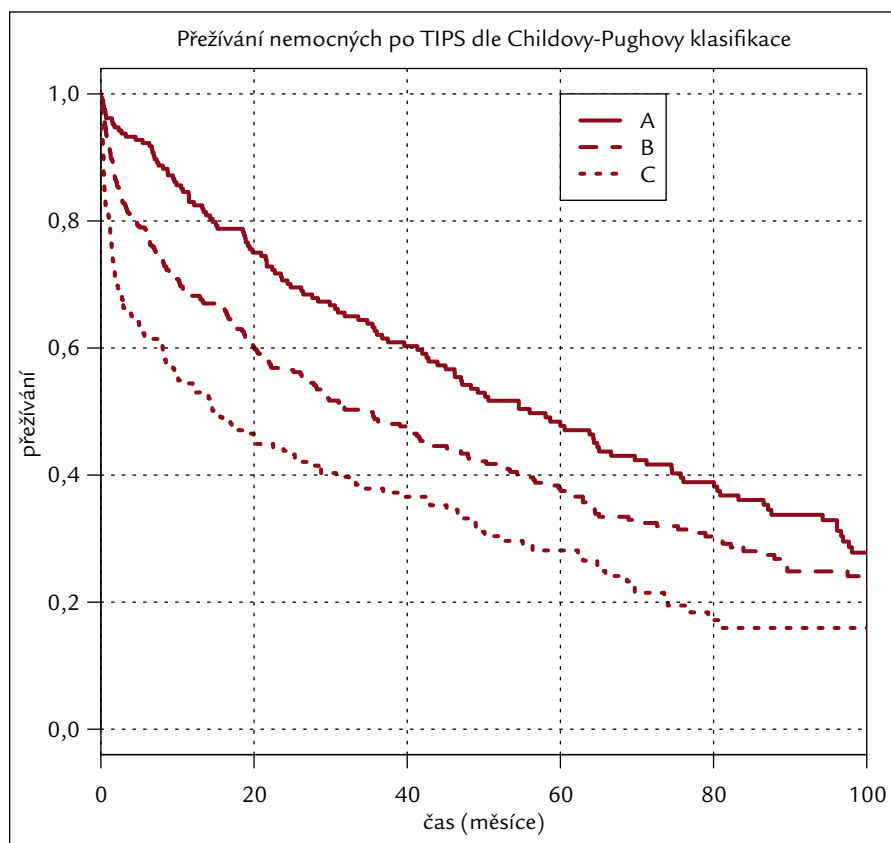
Skupinu nemocných s jaterní cirhózou etylické etiologie a TIPS jsme již nebyli schopni dále rozdělit na ty, kteří po výkonu abstinují, a ty, u kterých abúzus pokračuje. Ví se ale, že ti,



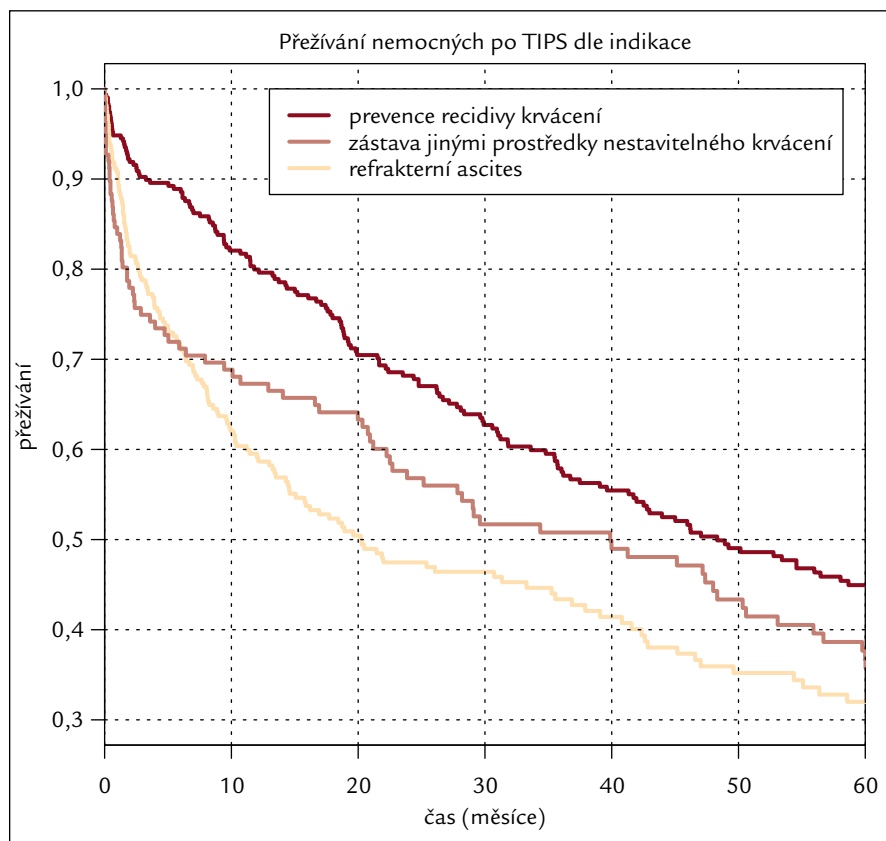
Graf 9. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po výkonu rozdělených dle věkových skupin.



Graf 10. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po výkonu rozdělených dle etiologie jaterního onemocnění.



Graf 11. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po výkonu rozdělených dle Childovy-Pughovy klasifikace.



Graf 12. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po výkonu rozdělených dle indikace k výkonu.

kteří po TIPS abstinují, prospívají lépe. U několika nemocných v našem souboru ($n = 6$) došlo k takovému zlepšení cirhózy a poklesu portosystémového gradientu, že bylo možné nechat spojku zaniknout. Abstinence pacientů po TIPS s etylickou jaterní cirhózou může být i vysvětlením, proč v našem souboru přežívají lépe než nemocní s kryptogenní cirhózou a cirhózou podmíněnou chronickou virovou hepatitidou, kde nejsme schopni příčinu cirhózy zcela eliminovat.

Na grafu 12 vidíme, že po TIPS si nejlépe vedou pacienti přicházející plánovaně pro prevenci recidivy krvácení. To lze vysvětlit jejich v průměru nižším Ch-P skóre – tedy funkčně zdatnějšími játry. Dále k tomu napomáhá i lepší celkový stav kompenzačních cirkulačních mechanismů (nemocný není ani v hemoragickém šoku ani nemá ascites).

Závěr

TIPS je výhodnou léčebnou metodou pro řadu nemocných se závažnými komplikacemi portální hypertenze, ale dlouhodobé přežití je limitováno základním onemocněním. Jeden měsíc od zavedení TIPS nepřežívá 10 % nemocných. Pět let přežívá asi 40 % nemocných a 10 let 20 % nemocných. Značné individuální rozdíly v přežívání jsou ovlivněny hlavně věkem nemocných, funkčním stavem nemocných jater, etiologií jaterní choroby a možností kauzální léčby jaterní cirhózy.

Podpořeno: VZ MZO 00179906 a grantem IGA MZČR NS 10363-3.

Literatura

1. Rösch J, Henafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969; 92: 1112–1114.
2. Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS): a new nonoperative, transjugular percutaneous procedure. *Radiologie* 1989; 29: 406–411.
3. Fejfar T, Jirkovský V, Vaňásek T et al. Transjugulární intrahepatální portosystémová

spojka – 15 let v Hradci Králové, retrospektivní analýza 694 případů. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2007; 61: 209–216.

4. Krajina A, Lojík M. TIPS technique. In: Hůlek P, Krajina A et al. Current Practice of TIPS. Hradec Králové: Olga Štambergová 2001; 56–119.

5. Moore KP, Wong F, Gines P et al. The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the consensus conference of the international Ascites Club. Hepatology 2003; 38: 258–266.

6. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR et al. North American Study for the Treatment of Refractory Ascites Group. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. Gastroenterology 2003; 124: 634–641.

7. Rössle M, Grandt D. TIPS: an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 99–123.

8. Šafka V, Hůlek P, Krajina A et al. Budd-Chiari syndrome and TIPS – twelve years' experience. Čas Lék Čes 2005; 144 (Suppl 3): 38–42.

9. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effect of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. Gut 1999; 44: 743–748.

10. Child III CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension In: Child III CG (ed.). The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia: Saunders 1964: 50.

11. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646–649.

12. Angermayr B, Cejna M, Karnel F et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 2003; 52: 879–885.

13. Tzeng WS, Wu RH, Lin CY et al. Prediction of Mortality after Emergent Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement: Use of APACHE II, Child-Pugh and MELD Scores in Asian Patients with Refractory Variceal He-

morrhage. Korean J Radiol 2009; 10: 481–489.

14. Štefánková J, Fejfar T, Šafka V et al. Hepatic encephalopathy after TIPS – retrospective study. Vnitř Lék 2002; 48: 309–305.

15. Jirkovsky V, Fejfar T, Šafka T et al. Influence of the Secondary Deployment of Expanded Polytetrafluoroethylene-covered Stent Grafts on Maintenance of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Patency. J Vasc Interv Radiol 2011; 22: 55–60.

16. Zhuanq ZW, Tenq GJ, Jeffery RJ et al. Long-Term Results and Quality of Life in Patients Treated with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. AJR Am J Roentgenol 2002; 179: 1597–1603.

MUC. Štěpán Šembera

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: semlera.stepan@gmail.com

Doručeno do redakce: 2. 10. 2011

www.urologickelisty.cz