

Nederlandse studie naar de beste behandelstrategie bij patiënten met een eerste of tweede oesophagus- of maagvaricesbloeding: de TIPS-TRUE trial

Bloedingen uit varices in de slokdarm en maag zijn ernstige complicaties bij patiënten met levercirrose en portale hypertensie. Na een eerste bloeding zal ongeveer 20% van de patiënten overlijden, 17% zal binnen 6 weken een recidief bloeding krijgen en 70% binnen twee jaar. Afhankelijk van de ernst van de onderliggende leverziekte en van de bloeding is de met elke bloedingsepisode geassocieerde mortaliteit 20-40% (1). Naast behandeling van de acute bloedingsepisode en van de onderliggende ziekte is de behandeling van patiënten met varicesbloedingen gericht op het voorkomen van recidieven (secundaire profylaxe).

Huidige therapeutische benadering

De opties ter voorkoming van recidief varicesbloedingen zijn endoscopische therapie, behandeling met de niet-selectieve β -blocker propranolol en TIPS (Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt). Er is consensus dat endoscopische behandeling, met name rubber band ligatie, en behandeling met propranolol gelijkwaardige alternatieven zijn (2). Gebaseerd op een groot aantal trials en meta-analyses wordt ook algemeen aangenomen dat TIPS, in vergelijking met endoscopische behandeling, significant effectiever is in het voorkomen van recidief bloedingen, doch niet leidt tot verbetering van de overleving en de kans op hepatische encephalopathie verhoogt (3, 4). TIPS wordt daarom tot nu toe toegepast als een waardevolle tweedelijns behandeling wanneer andere behandelingen falen, maar niet als behandeling in een eerdere fase(2).

In de studies die tot bovengenoemde conclusies leidden werden bij de TIPS procedures niet-beklede metalen stents ingebracht. Een belangrijk probleem daarbij was het verlies van shuntfunctie door trombose en neo-intima proliferatie, leidend tot recidief bloedingen, noodzaak tot intensieve shunt controle en frequente shunt-revisies (5). Onderzoek gedurende de laatste jaren toont dat met implantatie van met polytetrafluoroethyleen beklede stents de kans op TIPS obstructie aanzienlijk kan worden teruggebracht (6-8). In een gecontroleerde studie was de 1-jaars doorgankelijkheid van de shunt met conventionele stents 41% en met beklede stents 88% (9). Een retrospectieve studie suggereerde betere overleving bij gebruik van beklede stents(10). Verrassend was dat in deze studies de verbeterde doorgankelijkheid van de shunt op langere termijn niet gepaard bleek te gaan met een hogere kans op encephalopathie(7-9). Mogelijk is dit gedeeltelijk toe te schrijven aan het feit dat vaak stents werden gebruikt met een geringere diameter dan de conventionele 10

mm stents. Echter, ook andere factoren, zoals een verbeterde effectiviteit ten aanzien van ascites, en de daarmee gepaard gaande verminderde behoefte aan diuretische therapie, en het minder frequent optreden van bloedingen kunnen mogelijke verklaringen vormen.

De TIPS-TRUE trial

Samenvattend suggereren recente studies dat TIPS procedures met implantatie van beklede stents effectiever zijn bij de behandeling van complicaties van portale hypertensie, en wellicht ook zouden kunnen leiden tot verminderde sterfte van patiënten met varicesbloedingen, in vergelijking met de huidige standaard behandelingen. Deze overweging leidde tot het opzetten van een Nederlandse gerandomiseerde multicentrische trial: de TIPS-TRUE trial (Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt with Gore-tex® covered stent-graft versus endoscopic treatment for secondary prevention of gastro-oesophageal bleeding). **In deze multicentrische studie wordt TIPS met beklede stents vergeleken met endoscopische therapie in combinatie met propranolol, bij de secundaire preventie van varicesbloedingen.** De eerstelijns behandeling van bloedende maagvarices is veelal ook endoscopische therapie (injecties met weefsellijm) en bij falen hiervan is TIPS thans de tweedelijns behandeling. Daarom zullen in deze trial ook patiënten met maagvaricesbloedingen geïnccludeerd worden. Er zijn tot heden geen resultaten gepubliceerd van vergelijkbare trials.

Doel van de trial

Het doel van de trial is om na te gaan in hoeverre TIPS behandeling met implantatie van beklede stents beter is in het voorkomen van recidief bloedingen, in vergelijking met endoscopische therapie. Secundaire doelen zijn het vaststellen van verschillen in de incidentie van therapiefalen (gecombineerd eindpunt: noodzaak instelling andere therapie of dood), hepatische encephalopathie en dood. Andere secundaire doelen zijn een vergelijking van kosten en van kwaliteit van leven. Impliciet wil de studie nagaan of TIPS niet alleen gezien moet worden als tweedelijns behandelkeus maar ook overwogen moet worden als primaire therapie bij patiënten met varicesbloedingen.

Opzet

De studie zal van start gaan op 1 januari 2008. De voorziene inclusieperiode is 1 jaar met

een minimale follow-up van 1 jaar. Op basis van een power-calculatie zijn 124 patiënten benodigd. Randomisatie vindt centraal plaats.

De inclusiecriteria zijn:

- eerste of tweede bloeding uit oesophagus- of maagvarices
- initiële stabilisatie (afwezigheid van aanwijzingen voor voortgaande bloeding) bereikt met gecombineerde endoscopische, vasoactieve en endoscopische therapie
- informed consent
- leeftijd >18 en <76 jaar.

Exclusie criteria zijn:

- eerder spontane (niet aan bloeding gerelateerde) hepatische encephalopathie
- ernstig hartfalen (NYHA klasse III of IV)
- niet aan leverziekte gerelateerde portale hypertensie (vena portae of vena lienalis trombose)
- eerder TIPS plaatsing
- uitgebreid hepatocellulair carcinoom
- ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse > 13 punten)
- sepsis en/of multiorgaan falen.

Centra

De trial wordt georganiseerd door de vier academische centra in Nederland waar TIPS procedures worden uitgevoerd. Dit zijn het AMC, het LUMC, het UMC St Radboud en het Erasmus MC. Daarnaast zijn er participerende centra alwaar het protocol ook is beoordeeld en toestemming voor uitvoering van de studie is verkregen. In deze centra kunnen patiënten geïnccludeerd, behandeld en vervolgd worden wanneer zij door randomisatie worden toegewezen aan de endoscopische behandelingsgroep. Patiënten toegewezen aan de TIPS behandelingsgroep zullen verwezen worden naar een van de vier TIPS-centra. Alle overige centra kunnen patiënten met een eerste of een tweede varicesbloeding verwijzen naar een van de (regionale) TIPS centra.

Met zekerheid zal brede landelijke steun en bereidheid tot participatie van vele centra noodzakelijk zijn om inclusie van het benodigde aantal patiënten te kunnen realiseren. Graag willen wij een ieder die betrokken is bij de zorg voor patiënten met varicesbloedingen van harte oproepen en uitnodigen om bij te dragen aan deze belangrijke trial.

Voor dit project werd subsidie verleend door ZonMw.

Participerende centra

Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, dr. S.D.J. van der Werf, mdl-arts
HAGA Medisch Centrum, locatie Leyweg, dr. J.J. Nicolai, mdl-arts
Albert Schweitzer Ziekenhuis, dr. W. Lesterhuis, mdl-arts
Reinier de Graaf Ziekenhuizen, dr. J.T. Brouwer, mdl-arts
Jeroen Bosch Ziekenhuis, dr. H. Festen, mdl-arts
Isala Klinieken, Zwolle, dr. B. Schenk, mdl-arts
St. Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam, dr. P. Scholten, mdl-arts
Ziekenhuis Gelderse Vallei, dr. J.D. Van Bergeijk, mdl-arts
Antonius Ziekenhuis, dr. B. Stolk, mdl-arts
Medisch Centrum Alkmaar, dr. W. Moolenaar, mdl-arts

TIPS centra

- Erasmus MC:
 - Drs. A. Wils (010-703 2429 / 06-30163682, a.wils@erasmusmc.nl)
 - Dr. H.R. van Buuren (010-703 2261 / 010-703 5942, h.vanbuuren@erasmusmc.nl)
- AMC: Dr. E.A.J. Rauws (020-566 9111, e.a.rauws@amc.uva.nl)
- LUMC: Dr. B. van Hoek (071-526 9111, b.van_hoek@lumc.nl)
- UMC St. Radboud: Prof.dr. J.P.H. Drenth (024-361 4760, joostphdrenth@cs.com)

Randomisatie

- Boodschappendienst: 020-485 8005

Coördinatie/informatie

drs. A. Wils, arts
afd. Radiologie Erasmus MC
010-703 2429 / 06-30163682
a.wils@erasmusmc.nl

dr. H.R. van Buuren, mdl-arts
afd. MDL, Erasmus MC
010-703 2261 / 010 703 5942
h.vanbuuren@erasmusmc.nl

Literatuur

1. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003 Sep;38(3):599-612.
2. Bernard-Chabert B, Sauerbruch T, Lo GH, Sanyal A, Henderson JM, Shiha G, et al. Prevention of Rebleeding. In: De Franchis R, editor. *Portal Hypertension IV Proceedings of the fourth Baveno international consensus workshop*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 262-84.
3. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology*. 1999;30(3):612-22.

4. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology*. 1999;212(2):411-21.
5. ter Borg PC, Hollemans M, Van Buuren HR, Vleggaar FP, Groeneweg M, Hop WC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years. *Radiology*. 2004 May;231(2):537-45.
6. Otal P, Smayra T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P, et al. Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *Am J Roentgenol*. 2002 Jan;178(1):141-7.
7. Barrio J, Ripoll C, Banares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camunez F, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol*. 2005 Jul;55(1):120-4.
8. Charon JP, Alaeddin FH, Pimpalwar SA, Fay DM, Olliff SP, Jackson RW, et al. Results of a retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Nov;15(11):1219-30.
9. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):469-75.
10. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karnel F, Hackl F, Gangl A, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stent grafts versus bare stents. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):1043-50.