

Hepatische encefalopathie na het plaatsen van een transjugulaire portosystemische shunt (TIPS);

Nog veel onderzoek te doen

Prof. dr. Otto van Delden, Interventieradioloog; Dr. Bart Takkenberg, Maag-, Darm-, Leverarts;
Drs. Koos de Wit, Arts-onderzoeker afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten

Het aantal patiënten dat wordt verwezen naar een academisch ziekenhuis voor het plaatsen van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) in het kader van complicaties van portale hypertensie neemt de laatste jaren gestaag toe. Portale hypertensie is een verhoogde bloeddruk in de poortader, meestal veroorzaakt door levercirrose, en kan voor slokdarmspataderen en vocht in de buik (ascites) zorgen. Wanneer de spataderen niet reageren op medicijnen in combinatie met een behandeling met rubberbandjes, of wanneer de ascites niet meer reageert op medicatie komen patiënten in aanmerking voor TIPS-plaatsing. TIPS worden in Nederland geplaatst door een interventieradioloog. De belangrijkste complicatie van een TIPS is het optreden van hepatische encefalopathie (HE), kortweg post-TIPS HE genoemd.

Post-TIPS HE

Na plaatsing van een TIPS is HE een veelvoorkomende en mogelijk ernstige complicatie. Het aantal patiënten dat HE ontwikkelt, ligt tussen de 20-45%, met een piek in de eerste maanden na plaatsing. Op dit moment is er geen strategie om post-TIPS HE te voorkomen. We weten dat een hogere leeftijd en een slechtere leverfunctie mogelijke factoren zijn die meespelen, maar verdere bijdragende factoren zijn nog niet duidelijk.

Behandeling

De basis van de behandeling van HE is al sinds jaar en dag lactulose. Indien patiënt een tweede episode van HE doormaakt, kan sinds enkele jaren rifaximine worden toegevoegd ter preventie van een eventuele derde episode. De combinatie van lactulose met rifaximine bleek effectief in het voorkomen van nieuwe episode van HE. In meerdere studies is aangetoond dat het aantal ziekenhuisopnames voor ernstige HE afneemt. Het exacte werkingsmechanisme van rifaximine is niet exact bekend. Naast een mogelijk effect op de darmflora, worden er al na 24 uur effecten op de darmcellen gezien. Er is een verbeterde barrièrefunctie van de darmcellen en deze gaan harder werken om schadelijke stoffen buiten het lichaam te houden.

PEARL trial

De noodzaak tot vermindering van het risico op post-TIPS HE wordt door internationale experts erkent. Daarom is dit jaar in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie werkgroep portale hypertensie de PEARL studie ge-

start. In deze studie (*Preventie van hepatische Encefalopathie door toediening van Rifaximine en Lactulose in patiënten met levercirrose die een TIPS plaatsing ondergaan: een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie*) onderzoeken wij het effect van het van te voren toedienen van lactulose en rifaximine op het ontstaan van post-TIPS. Patiënten starten 72 uur voor TIPS plaatsing met beide medicijnen of met lactulose samen met placebo (nepmedicijn). De behandeling duurt tot en met 3 maanden na TIPS plaatsing. Met deze studie willen wij er dus voor zorgen dat de TIPS-plaatsing veiliger

wordt, voor u als patiënt. Ook wordt kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit bestudeerd. Er zijn momenteel 7 deelnemende centra: 6 Nederlandse (Amsterdam UMC locatie AMC, Erasmus MC, LUMC, MUMC+, Radboudumc, UMCG) en 1 Belgische (UZ Leuven). De studie wordt gefinancierd door ZonMw, programma Goed Gebruik Geneesmiddelen en de studiemedicatie evenals de placebo worden geleverd door Norgine B.V.. Uiteindelijk zullen er 238 patiënten meedoen aan de studie.

Voor vragen kunt u terecht bij via tips@amsterdamumc.nl.

Referenties

- Boyer, T. D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 51, 306 (2010).
- Riggio, O. et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 2738–2746 (2008).
- Fonio, P. et al. Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification. *Radiol. Medica* 122, 713–721 (2017).
- Vilstrup, H. et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 61, 642–659 (2014).
- Bass, N. M. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362, 1071–1081 (2010).
- Sharma, B. C. et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 1458–63 (2013).
- Sanyal, A. Efficacy and Safety of Rifaximin Monotherapy Versus Lactulose Combination Therapy for the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy (HE) Recurrence. AASLD (2016).
- Mencarelli, A. Inhibition of NF- κ B by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 668, 317–324 (2011).
- Brown, E. L., Xue, Q., Jiang, Z. D., Xu, Y. & DuPont, H. L. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 388–396 (2010).
- de Franchis, R. & Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* 63, 743–52 (2015).