

**“ENCEFALOPATIA EPATICA POST-TIPS CON STENT RICOPERTI:  
INCIDENZA, FATTORI DI RISCHIO E CONFRONTO TRA STENT DI  
DIFFERENTE DIAMETRO”**

**Dott.ssa Stefania Angeloni**

**Dottorato di ricerca in Epatologia Sperimentale e Clinica,**

**“Sapienza” Università di Roma**

**Direttore: Prof. Eugenio Gaudio**

**Tutor: Prof.ssa Manuela Merli**

**ABSTRACT**

**Introduzione.** I nuovi stent ricoperti hanno migliorato significativamente la pervietà e l'efficacia clinica della TIPS. Tuttavia, a fronte di una maggiore efficacia clinica, una pervietà ininterrotta dello shunt potrebbe aumentare il rischio di sviluppare encefalopatia epatica (EE). I dati attualmente disponibili in letteratura sull'effetto della TIPS con stent ricoperti sull'EE sono pochi e controversi. **Scopo.** Pertanto, lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza, le caratteristiche, la storia naturale ed i fattori predittivi dell'EE in un gruppo di 78 pazienti cirrotici consecutivi sottoposti a TIPS con i nuovi stent ricoperti. **Metodi.** Tutte le procedure TIPS sono state eseguite dalla stessa equipe di radiologi e tutti i pazienti sono stati valutati e seguiti nel tempo dallo stesso team medico secondo un preciso e codificato protocollo di sorveglianza e valutazione diagnostica. **Risultati.** La TIPS è stata posizionata con successo in tutti i pazienti. Durante il follow-up, almeno un episodio di EE si è presentato in 35 dei 78 pazienti con un'incidenza cumulativa del 46% ad un anno e del 50% a due anni. L'EE non è risultata confinata solo al primo periodo post-operatorio, non tende a decrescere con il tempo e sembra essere frequente durante l'intero follow-up. Inoltre, 6 dei 78 pazienti trattati con gli stent ricoperti hanno presentato una forma severa e persistente di EE non rispondente alla terapia medica e per cui è stata necessaria la riduzione di calibro dello shunt. In seguito a tale procedura, il gradiente porto-sistemico è risalito a  $14.7 \pm 1.9$  mmHg ma si è ottenuto un miglioramento dell'EE in

tutti i pazienti. Tuttavia, due di questi pazienti hanno recidivato una complicanza legata all'ipertensione portale. L'età più avanzata, valori più elevati di creatininemia, valori più bassi di albuminemia e di sodiemia sono i fattori risultati essere indipendentemente associati allo sviluppo di EE all'analisi multivariata (multiple events per subject Cox regression model). La creatinina è l'unica variabile che è risultata, all'analisi multivariata, essere associata allo sviluppo di EE refrattaria.

**Conclusioni.** L'EE post-TIPS continua a rimanere un problema anche con i nuovi stent ricoperti. L'EE refrattaria si verifica in una minoranza dei pazienti (8%) e può essere trattata con successo mediante la riduzione di calibro dello shunt, sebbene questa manovra non sia scevra di rischi. Pertanto, la selezione dei pazienti da sottoporre a TIPS con stent ricoperti deve essere molto accurata e rigorosa, in particolare nei pazienti con valori alterati di creatininemia. In questi pazienti, potrebbe essere proposto l'utilizzo di stent di diametro inferiore (8 mm).

**Scopo 2.** Pertanto, ulteriore scopo del nostro studio è stato quello di confrontare l'efficacia clinica e l'incidenza di complicanze del TIPS costruito con stent ricoperti da 8 mm e da 10 mm in pazienti affetti da cirrosi epatica.

**Metodi 2.** Sono stati considerati tutti i pazienti cirrotici sottoposti a TIPS presso la nostra Divisione per sanguinamento da varici o per ascite refrattaria. Prima del TIPS, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un'anamnesi accurata, esami bioumorali, test psicometrici, ecografia addominale ed EGDS. I pazienti sono stati quindi randomizzati in due gruppi in cui il TIPS è stato costruito con stent ricoperti del diametro di 8 mm o di 10 mm, rispettivamente. Dopo il posizionamento del TIPS, tutti i pazienti sono stati seguiti nel tempo secondo un protocollo identico per i due gruppi al fine di valutare l'incidenza di EE e la risoluzione delle complicanze dell'ipertensione portale.

**Risultati 2.** Lo studio è stato interrotto precocemente dopo l'inclusione di 45 pazienti; un interim analisi ha infatti mostrato che il numero di pazienti con ricorrenza/persistenza di complicanze dovute all'ipertensione portale era significativamente maggiore nel gruppo trattato con stent da 8 mm di diametro rispetto a quelli trattati con stent da 10 mm (12/22 versus 3/23; difference 41%;  $p=0.002$ ). I due gruppi di pazienti con stent da 8 mm ( $n=22$ ) e stent da 10 mm ( $n=23$ ) erano simili in termini di età, sesso, eziologia e severità della cirrosi. Dopo il posizionamento di TIPS, il gradiente porto-sistemico si è significativamente ridotto in entrambi i gruppi; tuttavia, il valore del gradiente post-TIPS è risultato essere significativamente inferiore nel gruppo trattato con stent da 10 mm rispetto a quello trattato con stent da 8 mm. L'incidenza cumulativa di EE è risultata simile tra i due gruppi (log-rank test,  $p=0.48$ ). L'incidenza cumulativa di ricorrenza/persistenza di complicanze dovute all'ipertensione portale è risultata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattato con stent da 8 mm rispetto al gruppo trattato con stent da 10 mm: 58.1% versus 17% ad un anno; log-rank test,  $p=0.002$ . La sopravvivenza cumulativa è risultata simile nei due gruppi.

**Conclusioni 2.** L'uso degli stent ricoperti da 8 mm di diametro sembra comportare una minore efficacia in termini di controllo dell'ipertensione portale e non fornire alcun vantaggio in termini di incidenza di EE post-TIPS.

## INTRODUZIONE

### ENCEFALOPATIA EPATICA

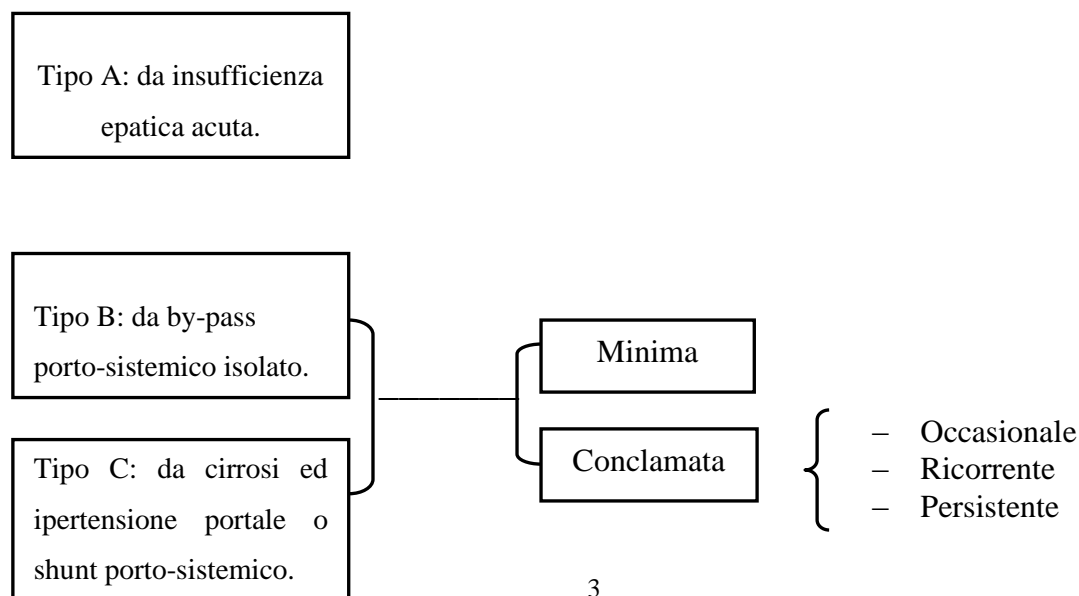
L'insorgenza di alterazioni dello stato mentale in pazienti affetti da patologia epatica è stata descritta per la prima volta più di duemila anni fa ed il meccanismo che ne è alla base rimane tuttora sconosciuto. Per encefalopatia epatica si intende la comparsa di alterazioni neuropsichiche, che interessano lo stato di coscienza, la personalità e la funzione neuromuscolare, conseguenti all'insufficienza epatica acuta e cronica, alla presenza di shunt porto-sistemici o ad entrambi. Nelle epatopatie croniche l'insorgenza dell'encefalopatia epatica è spesso insidiosa, presentandosi con cambiamenti della personalità ed alterazioni del ciclo sonno-veglia. In seguito si possono evidenziare deficit dell'attenzione e perdita della coordinazione muscolare (flapping tremor o asterixis) fino a giungere ad uno stato letargico o di coma. Nonostante i numerosi studi sulla patogenesi dell'encefalopatia epatica, le cause non sono ancora note ed è possibile che la sua genesi sia multifattoriale.

#### *Classificazione dell'Encefalopatia Epatica*

L'encefalopatia epatica viene distinta in tre tipi (*Figura 1*) :

- Tipo A: encefalopatia associata ad insufficienza epatica acuta.
- Tipo B: encefalopatia associata a bypass porto-sistemico isolato.
- Tipo C: encefalopatia associata a cirrosi ed ipertensione portale o shunt porto-sistemico.

**Figura 1 - Schema della Classificazione dell'Encefalopatia Epatica (EE).**



Nel dettaglio quindi, per Encefalopatia Epatica di tipo A si intende una forma di encefalopatia associata ad insufficienza epatica acuta. La prognosi dell'insufficienza epatica acuta è direttamente proporzionale alla gravità del quadro clinico dell'encefalopatia, ma è in rapporto inverso con la rapidità della sua insorgenza. Sulla base dell'intervallo tra l'insorgenza dell'ittero e la comparsa dell'encefalopatia, si può distinguere una forma Iperacuta in cui l'encefalopatia insorge entro una settimana dalla comparsa dell'ittero, un'Acuta in cui l'intervallo è compreso tra una e quattro settimane ed una Subacuta in cui compare tra le cinque e le dodici settimane (*Tabella 1*).

**Tabella 1 - Caratteristiche dei sottogruppi di insufficienza epatica acuta (O'Grady et al., 1993)**

	<b>Iperacuta</b>	<b>Acuta</b>	<b>Subacuta</b>
Encefalopatia	Presente	Presente	Presente
Tempo di insorgenza dell'EE	0-7 giorni	8-28 giorni	5-12 settimane
Edema cerebrale	Frequente	Frequente	Raro
Tempo di protrombina	Prolungato	Prolungato	Liev. prolungato
Bilirubinemia	Lievemente Aumentata	Aumentata in modo subacuto	Aumentata acutamente
Pazienti sopravvissuti all'insufficienza epatica in assenza di trapianto d'organo	36%	7%	14%

Per encefalopatia epatica di tipo B si intende l'encefalopatia epatica che insorgere in presenza di comunicazioni porto-sistemiche in assenza di un danno epatico.

La maggior parte dei casi di encefalopatia epatica di tipo B sono stati descritti in Giappone, in Italia non è stata mai riportata la presenza di tale tipo di encefalopatia epatica.

Per encefalopatia epatica di tipo C s'intende l'encefalopatia epatica associata a cirrosi, con o senza anastomosi porto-sistemiche radiologiche o chirurgiche.

La prevalenza dell'encefalopatia epatica nella cirrosi dipende dall'entità dell'insufficienza epatica e/o dello shunt e dalla presenza di fattori scatenanti.

L'encefalopatia epatica può presentarsi con due diverse modalità di espressione una non evidente, che viene detta minima, costituita da una condizione d'alterazione neuropsichica rilevabile solo con tecniche psicometriche od elettrofisiologiche, ma tale da non raggiungere il I grado secondo la classificazione di West-Haven (*Tabella 2*) e l'altra clinicamente evidente,

questa forma viene detta conclamata, che è costituita da alterazioni neuropsichiche clinicamente riconoscibili.

L'encefalopatia conclamata è suddivisa in tre forme, in rapporto alla modalità d'insorgenza:

L'Encefalopatia Epatica Occasionale, costituita da un singolo episodio di alterazione neuropsichica a rapida insorgenza che si verifica in seguito ad un evento precipitante incisivo e ben riconoscibile e recede in seguito alla sua risoluzione. Le eventuali recidive sono da mettere in relazione al ripresentarsi dell'evento scatenante e non si repertano residuali alterazioni della performance psicomotricità ed elettroencefalografia.

L'Encefalopatia Epatica Ricorrente è costituita da episodi di alterazione neuropsichica multipli apparentemente in assenza di una causa scatenante o se presente modesta, alternati a periodi in cui lo stato mentale è clinicamente normale, lo studio psicomotricità ed elettroencefalografico potrebbe mettere in evidenza eventuali alterazioni clinicamente non rilevabili.

L'Encefalopatia Epatica Persistente è costituita da alterazioni neuropsichiatriche continue ed evidenti anche se di entità variabile nel tempo, le cui esacerbazioni spesso non hanno una causa scatenante ben definita.

#### *Diagnosi e Stadiazione dell'Encefalopatia Epatica*

Una corretta ed attenta stadiazione dell'encefalopatia epatica conclamata prevede l'uso di classificazioni quali i criteri di West Haven (*Tabella 2*) e la scala del coma di Glasgow (*Tabella 3*). Inoltre essa si avvale anche di esami strumentali come l'EEG [1], che sebbene sia uno strumento altamente sensibile, è dotato di scarsa specificità. La refertazione dell'EEG dovrebbe comprendere la valutazione della frequenza dell'attività di fondo (*Tabella 4*) del tracciato per fornire una migliore stima dell'encefalopatia. Altri esami che possono essere utilizzati sono i potenziali evocati o ancora varie tecniche di imaging come la PET e SPET utilizzate per la valutazione del metabolismo o del flusso cerebrale e la RMN spettroscopica [2- 4], sebbene queste metodiche hanno prevalentemente valore di ricerca e non vengono effettuate routinariamente nella pratica clinica.

**Tabella 2 - Classificazione di West Haven**

CLASSIFICAZIONE DI WEST HAVEN PER LA STADIAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA		
Grado	Descrizione	Definizioni operative proposte
0	Nessuna anomalia	Alterazioni assenti, od opinabili, che non raggiungono i criteri per il grado 1
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lieve riduzione di consapevolezza</li> <li>• Euforia o ansia</li> <li>• riduzione della capacità attentiva.</li> <li>• Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientato nel tempo e nello spazio <b>ma:</b></li> <li>→ Incapace di completare il TMT-A in 2 min (per soggetti aventi almeno la licenza elementare)</li> <li>•</li> <li>→ Incapace di elencare 7 animali in 2 min</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargia o apatia</li> <li>• Disorientamento temporale</li> <li>• Palese cambiamento di personalità</li> <li>• Comportamento inappropriato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientato nello spazio <b>ma</b></li> <li>• Disorientato nel tempo (sbaglia almeno 3 delle seguenti domande: numero del giorno, nome del giorno, nome del mese, anno)</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dalla sonnolenza al semistupor</li> <li>• Responsivo agli stimoli</li> <li>• Confuso</li> <li>• Grossolanamente disorientato</li> <li>• Comportamento bizzarro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disorientato nello spazio (sbaglia almeno tre delle seguenti domande: stato, regione, città, luogo, piano dello stabile) <b>e</b></li> <li>• Disorientato nel tempo (come sopra)</li> <li>• Lieve riduzione del punteggio di Glasgow (8-14)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcata riduzione del punteggio di Glasgow (&lt; 8)</li> </ul>

**Tabella 3 - Glasgow Coma Scale**

<b>QUANTIFICAZIONE DEL GRADO DELL'ALTERAZIONE FUNZIONALE DA EFFETTUARE NEL SOGGETTO CON ALTERAZIONE DELLO STATO DI COSCIENZA</b> <b>SCALA DEL COMA DI GLASGOW</b> (Teasdale e Jennett, 1974)						
<b>APERTURA DEGLI OCCHI</b>	Spontanea	Alla stimolazione verbale	Alla stimolazione dolorosa	Assente		
<i>Punteggio</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>		
<b>RISPOSTA VERBALE</b>	Adeguata	Confusa	Non appropriata	Non comprensibile	Assente	
<i>Punteggio</i>	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	
<b>RISPOSTA MOTORIA</b>	Su ordine	Localizza lo stimolo	Ritrae l'arto	Risposta decorticata (anormale flessione)	Risposta decerebrata (anormale estensione)	Assente
<i>Punteggio</i>	<i>6</i>	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>
<i>Punteggio totale</i>	<i>3-15</i>					

**Tabella 4 - Classificazione delle alterazioni all'EEG nell'encefalopatia epatica basata sulla valutazione visiva dell'attività di fondo.**

Grado 0	Normale ritmo $\alpha$ di 8,5 – 12 Hz.
Grado 1	Attività di fondo di 7 – 8 Hz
Grado 2	Attività di fondo di 5 – 7 Hz
Grado 3	Attività di fondo di 3 – 5 Hz
Grado 4	Attività di fondo $\leq$ 3 Hz.

## **LO SHUNT PORTOSISTEMICO INTRAEPATICO TRANSGIUGULARE (TIPS)**

Lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) è una procedura di radiologia interventistica utilizzata ormai da oltre 15 anni per il trattamento di alcune complicanze dell'ipertensione portale, quali il sanguinamento da varici esofago-gastriche [5-11], l'ascite e l'idrotorace refrattari alla terapia medica [12-20].

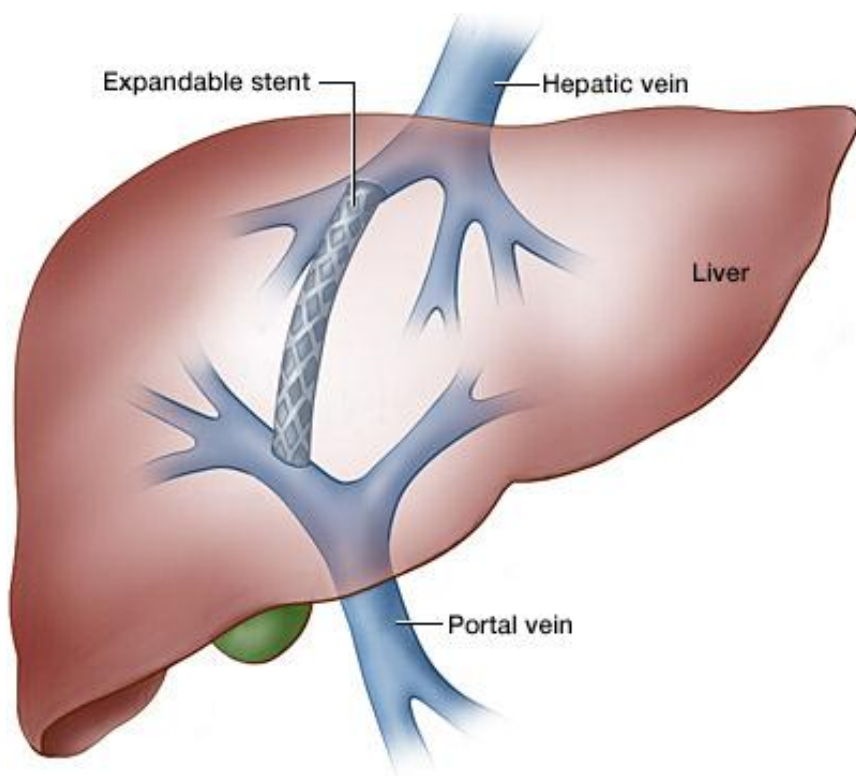
Tale metodica consiste nella creazione per via transgiugulare di un tramite intraepatico tra una vena sovraepatica ed un ramo della vena porta. Il tramite viene mantenuto pervio nel tempo mediante l'inserzione, al suo interno, di una protesi metallica (*Figura 2*).

La via di accesso preferenziale è generalmente rappresentata dalla vena giugulare interna destra, attraverso la quale viene introdotto un catetere che, attraverso la vena cava inferiore, permette di raggiungere una vena epatica, di solito la vena epatica destra. Un ago inserito attraverso tale catetere viene quindi utilizzato per pungere il parenchima epatico ed incannulare una branca principale della vena porta, generalmente il ramo portale destro. Il tramite viene quindi dilatato mediante un catetere a palloncino e mantenuto pervio mediante l'inserzione di una protesi metallica (stent); viene così creata una connessione tra il sistema portale e la circolazione sistemica direttamente all'interno del parenchima epatico (*Figura 3*). Una descrizione dettagliata della tecnica di posizionamento della TIPS è riportata in *Appendice I*.

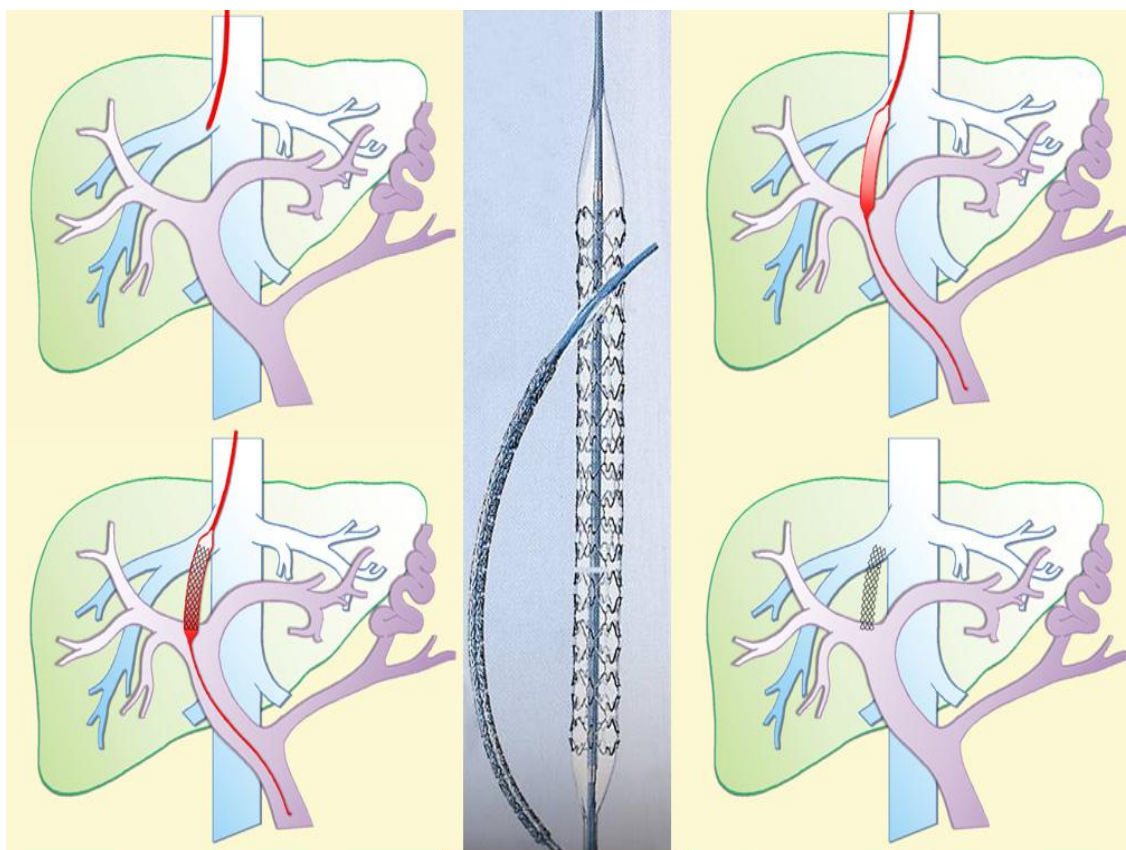
Una volta costruita, la TIPS permette quindi di decomprimere il sistema portale e di ridurre drasticamente il gradiente pressorio porto-epatico. La riduzione del gradiente porto-epatico comporta una marcata riduzione del flusso attraverso i circoli collaterali e rappresenta la base razionale dell'arresto o della prevenzione dell'emorragia da varici esofago-gastriche. Analogamente, la riduzione del gradiente porto-epatico insieme all'aumento del ritorno venoso al cuore, all'aumento della volemia efficace ed alla disattivazione dei sistemi vasopressori, rappresentano le basi fisiopatologiche con cui spiegare la riduzione dell'ascite dopo la TIPS.



**Figura 2. Lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS).**



**Figura 3. Fasi del posizionamento dello shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS).**



## INDICAZIONI ALLA TIPS

La TIPS è stata utilizzata con successo in numerose situazioni cliniche conseguenti all'ipertensione portale.

### *TIPS ed emorragia digestiva da varici*

L'emorragia digestiva da varici è la più grave complicanza dell'ipertensione portale e rappresenta una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da cirrosi epatica [21, 22]. I regimi più efficaci per controllare il sanguinamento acuto da varici prevedono l'impiego combinato di un farmaco vasoattivo (terlipressina, somatostatina e suoi analoghi), che riduce la pressione portale, e di una metodica endoscopica (scleroterapia o legatura) volta ad ottenere l'emostasi locale. Quindi, la terapia medica con farmaci vasoattivi ed il trattamento endoscopico sono considerati il trattamento di prima scelta nell'emorragia acuta da varici [23-25]. Tuttavia, questo approccio non è sempre efficace nell'ottenere l'emostasi o nel prevenire il risanguinamento precoce; fallisce, infatti, in circa l'8-12% dei casi [25]. Questa evenienza è gravata da un'elevata mortalità (>80%) e continua a rappresentare un problema di difficile gestione clinica [26]. Nell'era pre-TIPS, la sola alternativa terapeutica era rappresentata dalla chirurgia con interventi quali la transezione esofagea e l'anastomosi porto-cava. Tuttavia, questi interventi, in pazienti che hanno spesso un'epatopatia scompensata, sono gravati da una mortalità peri-operatoria molto elevata (>80%). La TIPS è risultata essere una procedura molto efficace in questi pazienti in cui fallisce il trattamento standard (farmaci vasoattivi e terapia endoscopica) ed i suoi risultati in emergenza sono molto interessanti. Nei principali studi sull'argomento [27-32], infatti, l'arresto del sanguinamento si ottiene nel 91-100% dei pazienti, il risanguinamento a 30 giorni avviene nel 7-30% dei casi e la sopravvivenza ad un mese varia dal 45 al 72%. Pertanto, nonostante la mancanza di studi randomizzati, il controllo in urgenza dell'emorragia da varici non responsiva alla terapia medica ed endoscopica è oggi considerata e riconosciuta come un'importante indicazione al posizionamento di TIPS [33].

I pazienti che hanno presentato un episodio di emorragia da varici presentano un rischio di risanguinamento ad un anno di circa il 60% con una mortalità di circa il 33% e necessitano pertanto di essere sottoposti ad una profilassi delle recidive emorragiche. Il trattamento di prima scelta nella profilassi del rinsanguinamento da varici è rappresentata dalla terapia con beta-bloccanti (da sola o in combinazione con i nitrati) e/o dalla terapia endoscopica [24, 25]. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, la legatura endoscopica si è

dimostrata superiore in termini di efficacia rispetto alla scleroterapia (risanguinamento: 22% con legatura endoscopica versus 35% con scleroterapia) [34-37].

Nonostante l'efficacia dei trattamenti di prima scelta sia buona, questi falliscono o non sono tollerati in un significativo numero di pazienti. Circa il 30% dei pazienti presenta infatti controindicazioni ad assumere i beta-bloccanti, mentre un'altra significativa percentuale di pazienti che inizia tale terapia la interrompe per intolleranza e per il presentarsi di effetti collaterali. Inoltre, nonostante una adeguata e corretta applicazione della terapia medica e endoscopica, alcuni pazienti vanno comunque incontro ad un risanguinamento. Questa è la ragione per cui la TIPS è stata approvata e riconosciuta come un trattamento appropriato per i pazienti con ricorrenti sanguinamenti non responsivi alla terapia medica ed endoscopica [33]. La TIPS non è utilizzata e considerata come un trattamento di prima scelta nella profilassi del risanguinamento da varici a causa delle sue principali limitazioni che sono rappresentate dal frequente sviluppo di encefalopatia epatica, dall'incidenza di malfunzionamento dello shunt (quest'ultimo, attualmente, in gran parte risolto dall'introduzione dei nuovi stent ricoperti; vedi paragrafo successivo "*stent ricoperti*") e dai costi. L'efficacia della TIPS nel prevenire il risanguinamento da varici è stata confrontata con i trattamenti endoscopici e con la terapia medica (da soli o in associazione) in numerosi studi controllati randomizzati [7-11; 39-41], i cui risultati sono stati anche valutati in due metanalisi [42, 43]. I principali risultati di questi studi possono essere così riassunti: l'incidenza del risanguinamento è significativamente minore nei pazienti sottoposti a TIPS, attestandosi a circa il 20% a due anni; inoltre, tutti i casi di risanguinamento post-TIPS sono risultati associati allo sviluppo di un'insufficienza dello shunt. A questo proposito, è importante rilevare come l'uso dei nuovi stent ricoperti può ridurre ulteriormente l'incidenza di malfunzionamento dello shunt e quindi il rischio di risanguinamenti (vedi paragrafo successivo "*stent ricoperti*"). Tuttavia, la TIPS si associa ad una più elevata incidenza di encefalopatia epatica (30-60%) e non modifica sostanzialmente la sopravvivenza dei pazienti.

Pur in assenza di studi controllati, la TIPS si è anche dimostrata efficace ed utile nel trattamento delle emorragie da varici gastriche [44-46] e da gastropatia congestizia. Nell'ambito delle prime, può essere necessario associare, alla creazione della TIPS, un'embolizzazione delle varici.

Pertanto, in generale, l'indicazione al posizionamento di TIPS è il sanguinamento da varici non controllato dalla terapia medica ed endoscopica. Questo è vero sia nella situazione dell'emergenze sia nei pazienti con ripetuti episodi di risanguinamento non responsivi alla terapia medica ed endoscopica di profilassi.

### *TIPS ed ascite refrattaria*

La TIPS non può essere considerata indicata nel trattamento dell'ascite non complicata, in quanto essa non può essere nemmeno paragonata al trattamento diuretico in termini di rischi per il paziente, complicanze possibili e costi. La TIPS trova invece un ruolo nel trattamento dell'ascite refrattaria alla terapia medica, il cui approccio è costituito dalle paracentesi evacuative ripetute o dallo shunt peritoneo-giugulare.

Secondo i criteri riportati dall'International Ascites Club [47], per ascite refrattaria si intende quella situazione nella quale il versamento peritoneale non risponde alla restrizione dell'introito di cloruro di sodio (5 grammi/24 ore, equivalenti a 90 mEq di sodio) ed alla somministrazione di dosi massimali di diuretici (spironolattone fino a 400 mg/die e furosemide fino a 160 mg/die), il che realizza la condizione di cosiddetta ascite resistente, oppure il paziente sviluppa effetti collaterali di entità tale da precludere la somministrazione di dosi efficaci di diuretici (ascite intrattabile).

In tutti questi pazienti, si deve optare per un trattamento alternativo ai diuretici; il trattamento di prima scelta è la paracentesi evacuativa che è molto efficace ma che, non modificando i motivi fisiopatologici della refrattarietà, non può prevenire la recidiva e pertanto va ripetuta periodicamente. Quando la recidiva di ascite diviene troppo rapida e le paracentesi vanno ripetute troppo frequentemente, quando la tollerabilità del paziente e la sua qualità di vita peggiorano, si può proporre un trattamento alternativo come la TIPS. La TIPS corregge i principali meccanismi patogenetici dell'ascite perché risolve l'ipertensione portale, comportando una riduzione della pressione idrostatica a livello dei capillari splancnici, e potenzia la natriuresi e la diuresi. La TIPS induce un aumento dell'escrezione renale di sodio ed una riduzione dell'attività reninica plasmatica, della vasopressina, dell'aldosterone e della norepinefrina. Queste modificazioni sono attribuibili ad un aumento del volume centrale che si verifica nonostante la TIPS accentui inizialmente la vasodilatazione e la sindrome iperdinamica già presente nella grave insufficienza epatica.

Attualmente, sono disponibili in letteratura cinque trial randomizzati controllati [14-18] sull'impiego del TIPS rispetto alla paracentesi in pazienti cirrotici con ascite refrattaria. I risultati di tali studi sono stati analizzati in tre metanalisi [48-50] ed indicano una maggiore efficacia della TIPS nel ridurre le recidive di ascite e la necessità di ospedalizzazione correlata a queste. Tuttavia, la TIPS è anche associata ad una maggiore incidenza di encefalopatia epatica e non sembra modificare l'attesa di vita media di questi pazienti. Quest'ultimo dato, tuttavia, scaturisce da dati molto discordanti tra i differenti studi. Infatti, il trial più recente [17] ed una recente metanalisi [51] mostrano che vi è un'augmentata sopravvivenza nei pazienti sottoposti a TIPS rispetto ai pazienti trattati con paracentesi. Il miglioramento della

sopravvivenza è stato attribuito ad una riduzione generale dei rischi correlati all'ipertensione portale.

I risultati non univoci in termini di sopravvivenza impediscono, quindi, di adottare la TIPS come prima opzione di intervento nei pazienti con ascite refrattaria o recidivante. La TIPS rimane indicata quando la frequenza delle paracentesi necessarie a controllare l'ascite diviene inaccettabile [33]; criteri aggiuntivi di opportunità possono essere una funzione epatica relativamente conservata, la presenza di altre complicanze dell'ipertensione portale (ad es. elevato rischio di emorragia digestiva) e l'essere candidato al trapianto epatico.

La TIPS è stata applicata con successo anche nel trattamento dell'idrotorace refrattario [19, 20], una rara complicanza dell'ipertensione portale il cui trattamento è difficile e gravato da frequenti complicanze iatrogene.

In conclusione, la TIPS è una metodica che si è ormai definitivamente affermata ed unita alle altre già disponibili nel trattamento dell'ipertensione portale e delle sue complicanze. La TIPS appare particolarmente utile in emergenza nel paziente sanguinante che non risponde alla terapia medica ed endoscopica, mentre per quanto riguarda la profilassi del risanguinamento da varici, la TIPS non sembra essere giustificata almeno come primo approccio terapeutico poiché non migliora la sopravvivenza ed è gravata da frequenti complicanze, come l'encefalopatia epatica. La metodica invece sembra essere particolarmente utile nei pazienti che risanguinano nonostante la terapia medica ed endoscopica, nonché nei pazienti che sanguinano da varici gastriche o da gastropatia congestizia.

La TIPS trova inoltre indicazione nell'ambito dell'ascite e dell'idrotorace refrattari alla terapia medica.

Altre indicazioni meno comuni al posizionamento del TIPS e sulle quali ci sono ancora pochi dati disponibili in letteratura sono rappresentate da:

- Emorragia da varici ectopiche [52]
- Sindrome epato-renale [53]
- Sindrome di Budd-Chiari [54]
- Trombosi portale [55]
- Malattia veno-occlusiva
- Sindrome epatopolmonare [56]

## **CONTROINDICAZIONI ALLA TIPS**

Le controindicazioni assolute al posizionamento del TIPS sono rappresentate da:

- Encefalopatia cronica o ricorrente
- Scompenso cardiaco
- Shunt cardiaco destro-sinistro
- Fegato policistico
- Sepsi
- Severa ipertensione polmonare (> 45 mmHg)
- Dilatazione delle vie biliari

Le controindicazioni relative al posizionamento del TIPS sono rappresentate da:

- Trombosi completa della vena porta
- Ostruzione delle vene epatiche
- Presenza di neoplasie o altre lesioni che occupano il tratto tra vena epatica e porta
- Insufficienza epatica grave (Child-Pugh >12)
- Grave coagulopatia (INR > 5)
- Grave trombocitemia (< 20000/mm<sup>3</sup>)
- Encefalopatia epatica episodica

## **COMPLICANZE DOPO TIPS**

### *Complicanze precoci*

La TIPS è una procedura invasiva gravata da una mortalità correlata all'intervento dell'1-2%. Le principali cause di morte sono rappresentate dall'emoperitoneo dovuto alla puntura della vena porta in sede extraepatica, dall'emobilia e dalla sepsi. La sopravvivenza dopo il posizionamento di TIPS è inoltre determinata dalla gravità della malattia epatica. Sia il Child-Pugh [57] che il MELD score [58] sono in grado di stimare con buona accuratezza la sopravvivenza a breve termine del paziente che si sottopone a TIPS.

L'incidenza di complicanze correlate alla procedura, riportata nelle casistiche maggiori, è di circa il 10%.

Le complicanze maggiori sono rappresentate da:

- Emoperitoneo
- Sepsi
- Edema polmonare
- Ischemia epatica acuta
- Puntura cardiaca

- Pneumotorace
- Emobilia
- Migrazione dello stent
- Insufficienza epatica
- Trombosi dello shunt

Le complicanze minori sono rappresentate da:

- Ematoma nella sede dell'accesso venoso
- Dolore
- Febbre
- Aritmie cardiache
- Reazioni al mezzo di contrasto
- Anemia emolitica

#### *Complicanze tardive*

Le complicanze tardive della TIPS sono rappresentate dallo sviluppo di encefalopatia epatica, dalla stenosi dello shunt e dall'insufficienza epatica.

### **ENCEFALOPATIA EPATICA POST-TIPS**

Una delle più frequenti complicanze della TIPS è rappresentata dall'encefalopatia epatica. Essa, infatti, si verifica nel 30-55% dei pazienti sottoposti a TIPS [59-64]. L'encefalopatia epatica si presenta soprattutto durante i primi mesi dopo il posizionamento di TIPS, sotto forma di episodi in genere di entità lieve-moderata, ma in alcuni casi è necessario il ricovero ospedaliero. Nella maggior parte dei pazienti, la risposta al trattamento medico è rapida e completa, ma una minoranza di pazienti (3-10%) sviluppa una forma di encefalopatia cronica ed invalidante che può rendere necessaria la riduzione di calibro dello shunt. Una descrizione dettagliata della tecnica di riduzione di calibro della TIPS è riportata in *Appendice II*.

Dopo i primi mesi, l'incidenza di encefalopatia epatica tende a diminuire spontaneamente con il tempo [10, 64]; probabilmente, tale fenomeno è dovuto allo sviluppo di una progressiva stenosi dello shunt [62]. L'encefalopatia epatica tende, infatti, a ripresentarsi in seguito a procedure di revisione angiografica quali l'angioplastica. Si ricorda che queste osservazioni sullo sviluppo e l'andamento della encefalopatia epatica post-TIPS derivano da studi effettuati su pazienti in cui la TIPS è stata costruita con i tradizionali stent metallici.

Secondo gli studi riportati in letteratura [60-63], sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di encefalopatia epatica post-TIPS un basso gradiente porto-sistemico dopo il posizionamento della TIPS, l'età avanzata (>65 anni), il rilievo anamnestico di precedenti episodi di encefalopatia epatica ed un grado avanzato di insufficienza epatica (classe C di Child-Pugh).

Non essendoci alcuna evidenza circa una profilassi farmacologica efficace [65], la strategia di prevenzione dell'encefalopatia epatica post-TIPS si basa principalmente sull'accurata selezione dei pazienti, in modo da evitare di sottoporre a tale procedura pazienti che presentino i fattori di rischio sopra menzionati.

## **DISFUNZIONE DELLO SHUNT**

Nel lungo termine, una delle principali problematiche del TIPS è rappresentata dallo sviluppo di malfunzionamento dello shunt che può vanificare i benefici della decompressione portale. Esso infatti causa la recidiva dell'ipertensione portale e delle sue complicanze cliniche. Con i tradizionali stent metallici, il malfunzionamento dello shunt si verifica in circa il 30-70% dei pazienti entro il primo anno [10, 66-71].

La stenosi dello shunt con conseguente malfunzionamento dello stesso, può essere determinato da una trombosi (10-15%) o da una stenosi progressiva da iperplasia intimale (18-78%). Lo sviluppo di malfunzionamento dello shunt è un processo complesso e multifattoriale. I malfunzionamenti precoci (entro 30 giorni) sono spesso dovuti al verificarsi di una trombosi parziale o completa dello shunt. Questo può essere causato da problemi tecnici nel posizionamento dello stent, come la dislocazione, o dal verificarsi di "leakage" biliare [72-75] (fuoriuscita di secrezioni biliari) dovuto al danno dei dotti biliari durante la puntura transparenchimale della vena porta. Il malfunzionamento tardivo, che è più frequente, è generalmente dovuto alla stenosi causata dalla iperplasia intimale nella vena epatica [67, 72, 75-76] o dalla iperplasia pseudointimale all'interno del tratto intraparenchimale dello shunt [72-76]. Il danno ai dotti biliari, determinato al momento della creazione del TIPS, è ritenuto essere la maggiore causa dello sviluppo della pseudoiperplasia intimale [72-76].

L'occlusione e la stenosi dello shunt possono essere trattate con l'angioplastica o con il posizionamento di stent aggiuntivi. Tuttavia, questi interventi sono invasivi e costosi. Tutto questo implica, inoltre, un attento monitoraggio dello shunt mediante Eco-Doppler ed eventualmente angiografia. Pertanto, per prevenire i sintomi della recidiva dell'ipertensione portale, questi pazienti necessitano di un'accurata sorveglianza e di frequenti re-interventi con



conseguenti significative implicazioni sia per il paziente sia in termini di costi e gestione clinica.

## **STENT RICOPERTI**

Sulla base di quanto detto sopra, è stato quindi ipotizzato che la pervietà della TIPS potesse essere migliorata separando il flusso ematico all'interno dello shunt dalla fuoriuscita di secrezioni biliari, dalla superficie del parenchima epatico e dalla vena epatica danneggiata, tutti fattori che sono stati ipotizzati come coinvolti nella formazione di trombi e dell'iperplasia pseudointimale. La copertura avrebbe quindi lo scopo di separare il flusso ematico dal parenchima epatico e dalle secrezioni biliari e di proteggere la vena epatica da danni dovuti all'aumentato flusso ematico, riducendo quindi la deposizione di trombi e prevenendo lo sviluppo della neointima.

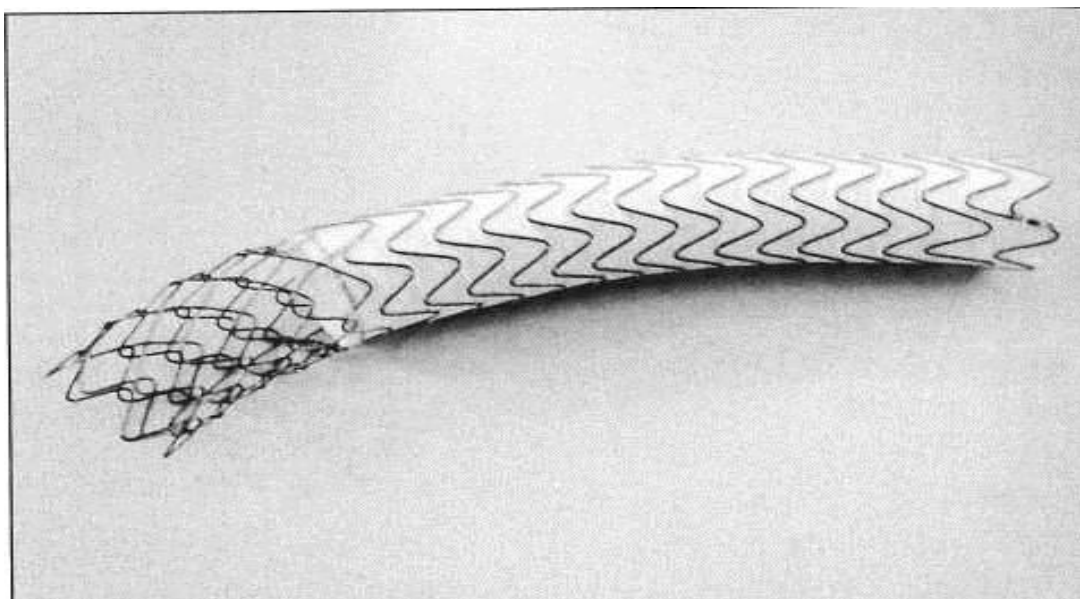
Pertanto, molti tipi di materiali inerti semipermeabili sono stati testati sia in animali che nell'uomo per applicarli nella TIPS. Differenti tipi di stent ricoperti con silicone, poliestere, poliuretano e polietilene tereftalato (commercialmente conosciuto come Dacron) sono stati abbandonati dopo la loro iniziale e scoraggiante applicazione in modelli animali [77-80] e nell'uomo [81]. Risultati incoraggianti sono stati invece ottenuti con gli stent ricoperti con politetrafluoroetilene (PTFE) sia nei modelli animali [82, 83] sia nell'uomo [84-88].

Questi studi hanno portato alla creazione di un nuovo stent ricoperto con PTFE (Viatore®, W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) (*Figura 4*) specificatamente progettato per la TIPS e disponibile in commercio dal Gennaio 2000.

Attualmente, sono disponibili in letteratura alcuni studi retrospettivi [89-94] ed un solo trial controllato randomizzato [95, 96] che confrontano i tradizionali stent metallici con i nuovi stent ricoperti. Questi studi, come anche la nostra esperienza [97], hanno suggerito che l'utilizzo degli stent ricoperti migliorano la pervietà della TIPS risolvendo il problema dello sviluppo della pseudoiperplasia intima all'interno dello stent. Tuttavia, ci sono risultati controversi circa l'effetto della TIPS costruita con i nuovi stent ricoperti sulla sopravvivenza e sull'incidenza di encefalopatia epatica post-TIPS. Infatti, uno studio retrospettivo [90] ha riportato una maggiore sopravvivenza nei pazienti trattati con stent ricoperti, ma questa osservazione non è stata confermata dall'unico trial controllato randomizzato disponibile [95,96]. Nel medesimo trial [95,96], viene riportata una minore incidenza di encefalopatia epatica nei pazienti trattati con stent ricoperti rispetto a quella osservata con i tradizionali

stent metallici mentre, in altre casistiche [93, 97], è stata osservata un'incidenza cumulativa di encefalopatia epatica simile tra i due gruppi.

**Figura 4. Il nuovo stent ricoperto con PTFE, Viatorr.**



## **PARTE SPERIMENTALE**

Il presente progetto di ricerca, unitario nei fini ma articolato in due distinti sottoprogetti aventi ciascuno obiettivi specifici, si propone di studiare alcuni degli aspetti clinico-terapeutici meno chiaramente definiti dell'encefalopatia epatica (EE) post-TIPS costruita con i nuovi stent ricoperti.

### **SOTTOPROGETTO di RICERCA 1:**

#### **INCIDENZA, STORIA NATURALE E FATTORI DI RISCHIO DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA DOPO TIPS CON STENT RICOPERTI**

##### **INTRODUZIONE**

Come detto in precedenza, i nuovi stent ricoperti hanno migliorato significativamente la pervietà e l'efficacia clinica della TIPS. Tuttavia, a fronte di una maggiore efficacia clinica, alcuni autori hanno suggerito che una pervietà ininterrotta dello shunt potrebbe aumentare il rischio di sviluppare encefalopatia epatica (EE) [98-100]. I dati attualmente disponibili in letteratura sull'effetto della TIPS con stent ricoperti sull'encefalopatia epatica sono pochi e controversi. L'unico trial randomizzato pubblicato [95,96] ha mostrato una minore incidenza di encefalopatia epatica nei pazienti trattati con stent ricoperti rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con i tradizionali stent metallici; al contrario, in altre casistiche [93, 97], è stata osservata un'incidenza cumulativa di encefalopatia epatica simile tra i due gruppi. Nessuno studio ha valutato i fattori di rischio per l'encefalopatia epatica dopo TIPS con stent ricoperti.

Pertanto, lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza, le caratteristiche, la storia naturale ed i fattori predittivi dell'encefalopatia epatica in un gruppo di 78 pazienti cirrotici consecutivi sottoposti a TIPS con i nuovi stent ricoperti.

## PAZIENTI E METODI

Sono stati inclusi nello studio 78 pazienti cirrotici che si sono ricoverati consecutivamente presso la nostra Divisione di Gastroenterologia per essere sottoposti al posizionamento di TIPS.

Tutti i pazienti sono stati valutati e seguiti prospetticamente dallo stesso team medico secondo un protocollo diagnostico e di sorveglianza prestabilito. Tutte le procedure sono state effettuate dalla stessa equipe di radiologi interventisti. A tutti i pazienti è stato richiesto un consenso informato scritto.

Le caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali dei pazienti inclusi nello studio sono riportate in *Tabella 2*. Le indicazioni al posizionamento della TIPS sono state: sanguinamento acuto da varici o refrattario alla terapia convenzionale in 49 pazienti (39 con varici esofagee, 3 con varici gastriche, 6 con gastropatia ipertensiva, 1 con varici rettali), ascite refrattaria alla terapia medica in 27 pazienti ed idrotorace epatico in due pazienti. Il follow-up medio di questi pazienti è stato di  $19.9 \pm 20.6$  mesi (range: 0.03-72.9 mesi).

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche, cliniche e bioumorali dei pazienti inclusi nello studio.

	Pazienti
n	78
Sesso (M/F)	48 / 30
Età (anni)	56.9 ± 9.9
Child-Pugh classe (A/B/C)	21 / 44 / 13
Eziologia alcolica (No/Si)	50 / 28
MELD score	11.4 ± 7.2
Indicazioni alla TIPS: Sanguinamento/ Ascite	49 / 29
TIPS in Elezione / Emergenza	70 / 8
Creatinina (mg/dl)	1.08 ± 0.74
Sodiemia (mEq/dl)	136.9 ± 4.3
EE prima della TIPS (No / Si)	66 / 12
Ascite prima della TIPS (No / Si)	25 / 53
Gradiente porto-sistemico pre-TIPS (mmHg)	20.3 ± 4.8
Gradient porto-sistemico post-TIPS (mmHg)	6.8 ± 2.5
Ammoniemia (µg/dl)	54.3 ± 34.5
TMT-A Z-score	1.4 ± 1.1
Durata del follow-up (mesi)	19.9 ± 20.6

*Media ± SD*

## DEFINIZIONI

Nello corso dello studio, sono state utilizzate le seguenti definizioni:

**Disfunzione dello shunt** – La disfunzione dello shunt è stata definita come il riscontro, all'angiografia, di un gradiente porto-sistemico maggiore di 12 mmHg in presenza di un'occlusione o di una stenosi dello shunt.

**Encefalopatia epatica** – L'encefalopatia epatica è stata diagnosticata e classificata in moderata (I-II grado) o severa (III-IV grado) secondo i criteri di West Haven [1].

**Encefalopatia epatica refrattaria** - definita come il verificarsi di una *encefalopatia epatica ricorrente* (definite come almeno tre episodi di encefalopatia epatica severa - non indotta da eventi precipitanti e con necessità di ospedalizzazione - negli ultimi tre mesi, nonostante il trattamento continuo con disaccaridi non assorbibili) o di una *encefalopatia epatica persistente* (definita come la presenza continua di alterazioni dello stato mentale con un ulteriore peggioramento episodico, nonostante la restrizione proteica ed il trattamento con disaccaridi non assorbibili).

## TIPS

Prima del posizionamento della TIPS, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione basale che comprendeva: anamnesi, esame obiettivo, valutazione bioumorale della funzionalità epatica e renale, calcolo del Child-Pugh [57] e MELD score [58], ecografia epato-splenica con Doppler dei vasi portali ed esofagogastroduodenoscopia (EGDS).

La descrizione dettagliata del posizionamento della TIPS ed i particolari tecnici della procedura con stent ricoperti sono riportati in *Appendice I*. La procedura di riduzione di calibro della TIPS è descritta in *Appendice II*.

## FOLLOW-UP

Dopo il posizionamento della TIPS, tutti i pazienti sono stati inseriti in un protocollo sistematico di follow-up. Tutti i pazienti venivano valutati ambulatorialmente un mese dopo il posizionamento della TIPS e successivamente ogni tre mesi o quando si rendeva clinicamente necessario. Ogni visita ambulatoriale comprendeva un esame clinico completo, esami bioumorali ed una valutazione dell'encefalopatia epatica.

L'ecografia con Doppler dei vasi portali veniva eseguita ad una settimana, un mese, tre e sei mesi dopo il posizionamento della TIPS e successivamente ogni sei mesi o in caso di risanguinamento o di recidiva di ascite/idrotorace. L'esame ecografico includeva la

valutazione della pervietà dello shunt con il color e/o power-Doppler, la misurazione della velocità del flusso ematico e della sua direzione all'interno dello stent in tre tratti (prossimale, medio e distale), nella vena porta e nei rami portali intraepatici. In tutti gli esami, venivano inoltre misurati il diametro dello stent, della vena porta e della milza.

I pazienti venivano inoltre sottoposti ad EGDS ad una settimana ed ad un mese dopo il posizionamento della TIPS e successivamente ogni sei mesi o quando si rendeva clinicamente necessario. Le dimensioni e la sede delle varici sono state classificate secondo i criteri della Italian Liver Cirrhosis Project [101].

L'angiografia con misurazione del gradiente porto-epatico veniva eseguita in caso di un'evidenza clinica di malfunzionamento dello shunt (ricidiva di ascite o di idrotorace; risanguinamento dovuto all'ipertensione portale). L'angiografia veniva eseguita anche nel caso di ricidiva di varici o di un peggioramento del quadro endoscopico rispetto al precedente controllo in associazione ad uno dei seguenti segni ecografici: 1) assenza di flusso nello shunt; 2) presenza di un significativo aumento della velocità di flusso nello stent accompagnato dalla presenza di normalizzazione della direzione del flusso nei rami portali oppure da una significativa riduzione della velocità di flusso nella vena porta oppure da un aumento del diametro longitudinale della milza.

Il follow-up è stato misurato in mesi a partire dalla data di posizionamento della TIPS fino al decesso, al trapianto di fegato o alla valutazione clinica più recente. I pazienti sono stati considerati persi al follow-up quando non si presentavano a due controlli clinici semestrali consecutivi.

## **VALUTAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA**

Il giorno prima della procedura è stata effettuata una valutazione dell'EE che comprendeva l'esame clinico e la classificazione dello stato mentale del paziente, la ricerca dell'asterixis e la valutazione psicométrica (TMT-A), nonché la determinazione della ammoniemia venosa. La valutazione del grado di EE è basata sull'alterazione dello stato mentale del paziente valutata sulla base dei criteri di West Haven. Lo stato mentale è stato valutato in ogni paziente dallo stesso esaminatore utilizzando test e domande standardizzate. Una delle quattro varianti del TMT-A, di uguale difficoltà, è stata usata quando il test è stato ripetuto per una nuova valutazione del paziente. I risultati del TMT-A sono stati espressi come Z-score, corretto per l'età e il grado di istruzione [102]. Sia i pazienti che le loro famiglie sono stati informati sull'importanza di mettersi in contatto immediatamente con il personale medico qualora fosse comparsa qualsiasi alterazione dello stato mentale nell'intervallo di tempo tra le visite di controllo programmate. In particolare, la famiglia è stata incaricata di contattare il personale

medico in caso di comparsa di letargia, apatia, cambiamento evidente della personalità, comportamento inadeguato o disorientamento spazio-temporale che corrispondono alla presenza di un II grado di alterazione dello stato mentale del paziente. In questo caso, veniva ripetuta una valutazione dell'EE attraverso test psicometrici per confermare e stadiare il grado di EE. I pazienti con un episodio di EE manifesta sono stati gestiti a domicilio o in regime di ricovero a seconda della severità dell'episodio. Nessun paziente ha ricevuto alcun trattamento farmacologico per prevenire la comparsa di EE.

## **ANALISI STATISTICA**

I risultati sono riportati come “media  $\pm$  deviazione standard”. Il confronto fra gruppi è stato eseguito utilizzando, per i dati quantitativi, l'analisi della varianza (ANOVA) o, quando opportuno, il t-test di Student. Il Chi-square test è stato usato per determinare le differenze tra proporzioni.

L'incidenza del primo episodio di encefalopatia epatica post-TIPS è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier. Lo studio nel tempo di ogni episodio di EE è stato effettuato mediante il “multiple events per subject Cox model” ed il metodo di Aalen è stato usato per costruirne la curva di sopravvivenza.

Una serie di parametri demografici, clinici, biochimici ed ecografici sono stati registrati in ogni paziente all'arruolamento e sono stati quindi analizzati come possibili fattori predittivi di sviluppo di EE. Due differenti analisi sono state effettuate per stabilire i possibili fattori predittivi di sviluppo di EE e di EE refrattaria. I fattori associati allo sviluppo di EE sono stati inizialmente valutati mediante un'analisi univariata (Log rank test) e successivamente mediante un'analisi multivariata (multiple events per subject Cox regression model). I fattori associati con l'EE refrattaria sono stati inizialmente valutati con un'analisi univariata (ANOVA or chi-square) e successivamente inclusi in un'analisi multivariata logistica. L'EE refrattaria è stata analizzata anche mediante una Classification Tree Analysis (C&RT).

L'elaborazione dei dati è stata effettuata mediante un programma statistico (Number Cruncher Statistical System 97).

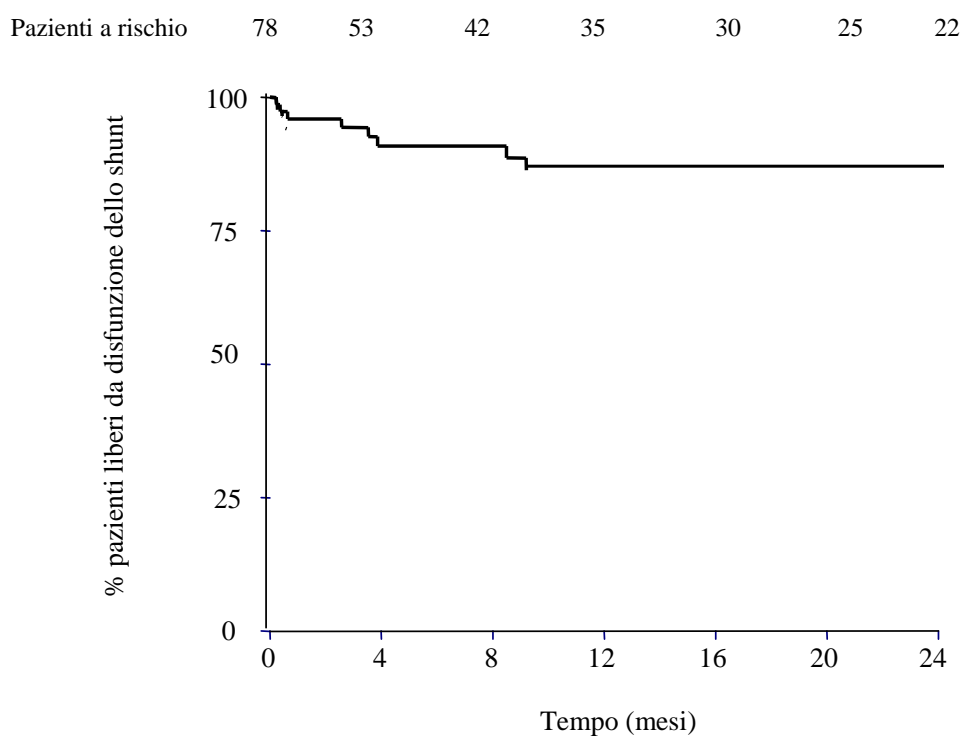


## RISULTATI

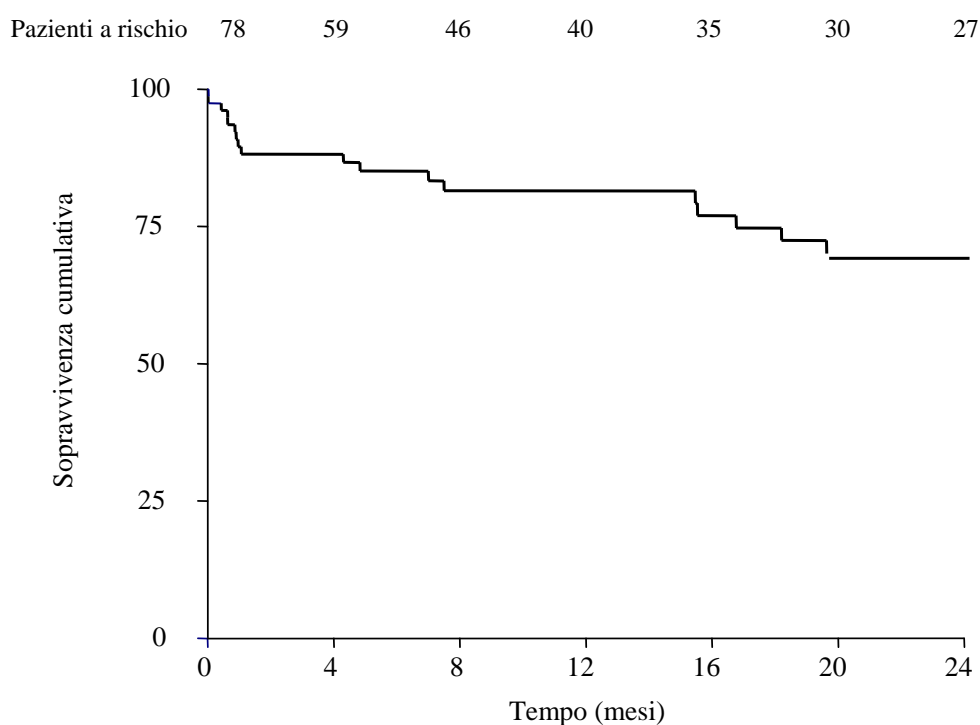
La TIPS è stata posizionata con successo in tutti i 78 pazienti. Dopo il posizionamento della TIPS, il gradiente porto-sistemico si è significativamente ridotto da  $20.3 \pm 4.8$  mmHg (range:  $9.8 \pm 35.7$  mmHg) a  $6.8 \pm 2.5$  mmHg (range:  $1.4 \pm 13$  mmHg) ( $p < 0.01$ ).

L'incidenza cumulativa della disfunzione dello shunt e la sopravvivenza cumulativa sono riportate rispettivamente nella *Figura 5* e *Figura 6*.

**Figura 1. Incidenza cumulativa della disfunzione dello shunt.**

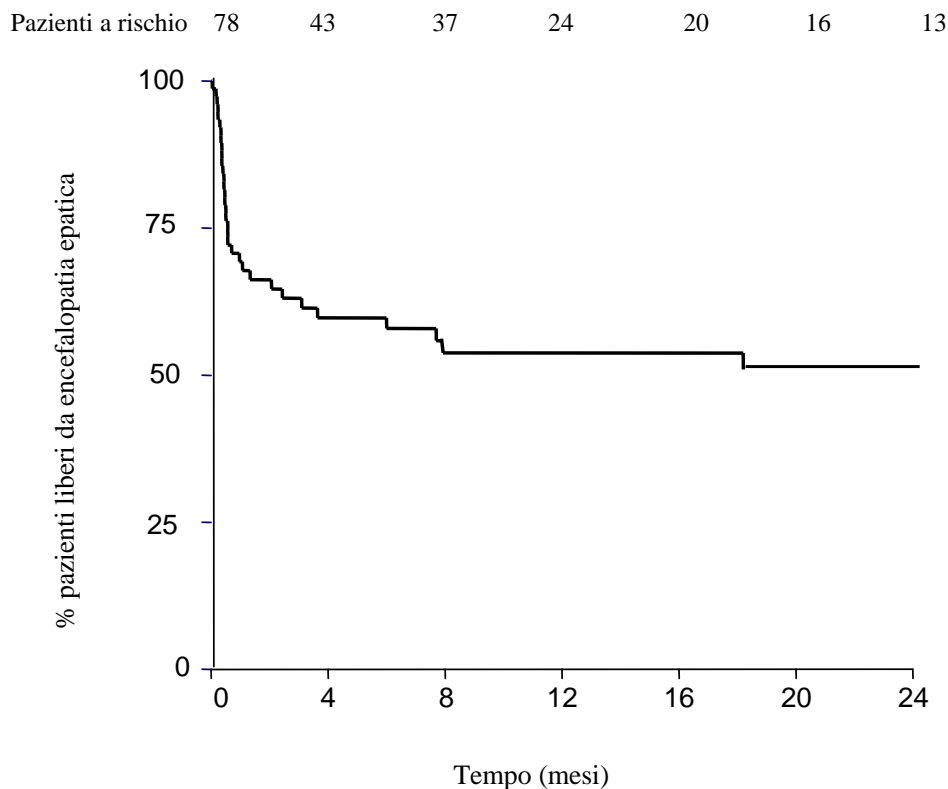


**Figura 6. Sopravvivenza cumulativa.**



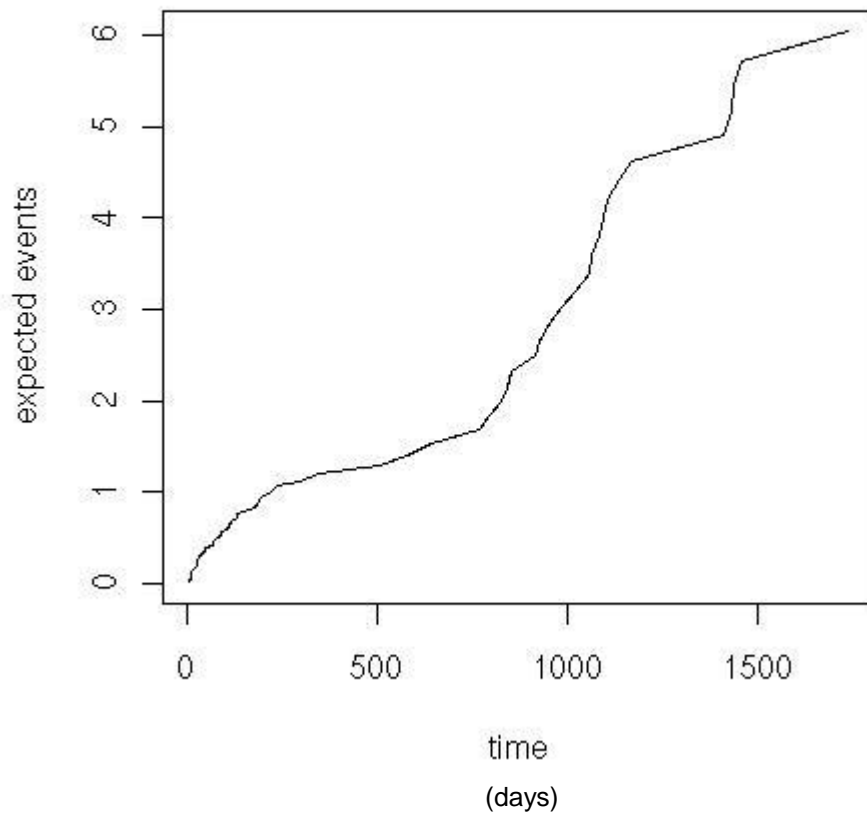
Durante il follow-up, almeno un episodio di encefalopatia epatica si è presentato in 35 dei 78 pazienti con una probabilità cumulativa di rimanere liberi da encefalopatia epatica del 53.8% (95% CI=41.4-66.2) ad un anno e del 50.9% (95% CI=38.2-63.8%) a due anni (*Figura 7*). Il numero totale di episodi di encefalopatia epatica nei 35 pazienti durante l'intero follow-up è stato pari a 89. Il 55% di tali episodi è stato classificato come grado severo. Come mostrato dalla *Figura 8*, l'EE non è risultata confinata solo al primo periodo post-operatorio e non tende a decrescere con il tempo ma ha la tendenza ad essere frequente durante l'intero follow-up. Nei pazienti con un primo episodio di EE, gli episodi di EE tendono a ripetersi nel tempo.

**Figura 7. Incidenza cumulativa di encefalopatia epatica.**



Inoltre, 6 dei 35 pazienti hanno presentato una forma severa e persistente di encefalopatia epatica refrattaria alla terapia medica e per cui è stata necessaria la riduzione di calibro dello shunt. Una serie di dati clinici, tra cui le indicazioni alla riduzione di calibro dello shunt ed il decorso clinico dopo tale procedura, sono riportati nella *Tabella 3*. Al momento della procedura di riduzione di calibro dello shunt, il gradiente porto-sistemico era  $5.5 \pm 2.1$  mmHg ed è risalito a  $14.7 \pm 1.9$  mmHg (range, 11.9–16.8 mmHg) dopo la riduzione della TIPS. Tale procedura è stata eseguita entro i primi tre mesi dopo la TIPS in 2 pazienti, dopo 10 mesi dal posizionamento della TIPS in un paziente e dopo più di 2 anni dalla TIPS nei rimanenti tre pazienti. In seguito a tale procedura, si è ottenuto un miglioramento dell'encefalopatia epatica in tutti i pazienti. Tuttavia, due di questi pazienti hanno recidivato una complicanza legata all'ipertensione portale: una recidiva di ascite in un paziente ed un episodio di risanguinamento da varici nell'altro. Quest'ultimo paziente è deceduto in seguito a tale complicanza.

**Figura 8. Numero cumulativo di episodi di EE nel tempo nei pazienti con un primo episodio di EE.**



**Tabella 3. Dati clinici dei pazienti sottoposti a riduzione di calibro dello shunt.**

	Motivo della riduzione dello shunt	Indicazione alla TIPS	Tempo riduzione shunt (mesi)	Gradiente pre-riduzione (mHg)	Gradiente post-riduzione (mmHg)	Miglioramento EE	Recidiva complicanze	Decorso (mesi dopo riduzione)
1	5 episodi EE (III-IV grado) in 2 mesi + Persistente EE	Ascite	2.4	5.6	16.8	SI	Ascite	Tapianto (8.2)
2	5 episodi EE (III-IV grado) in 3 mesi	Emorragia da varici	28.6	9.1	15.4	SI	Emorragia da varici	Deceduto per emorragia da varici (13.8)
3	13 episodi EE in 17 mesi + Persistente EE	Ascite	37.5	3.5	11.9	SI	No	Vivo
4	4 episodi EE (III-IV grade) in 4 mesi + Persistente EE	Emorragia da varici	33.7	4.5	13.3	SI	No	Deceduto (39.2)
5	3 episodi EE (2 di III-IV grado) in 3 mesi + Persistente EE	Ascite	10.6	5.6	16.8	SI	No	Deceduto (6.1)
6	4 episodi EE in 3 mesi + Persistente EE	Ascite	3.2	4.9	14	SI	No	Deceduto (11.2)

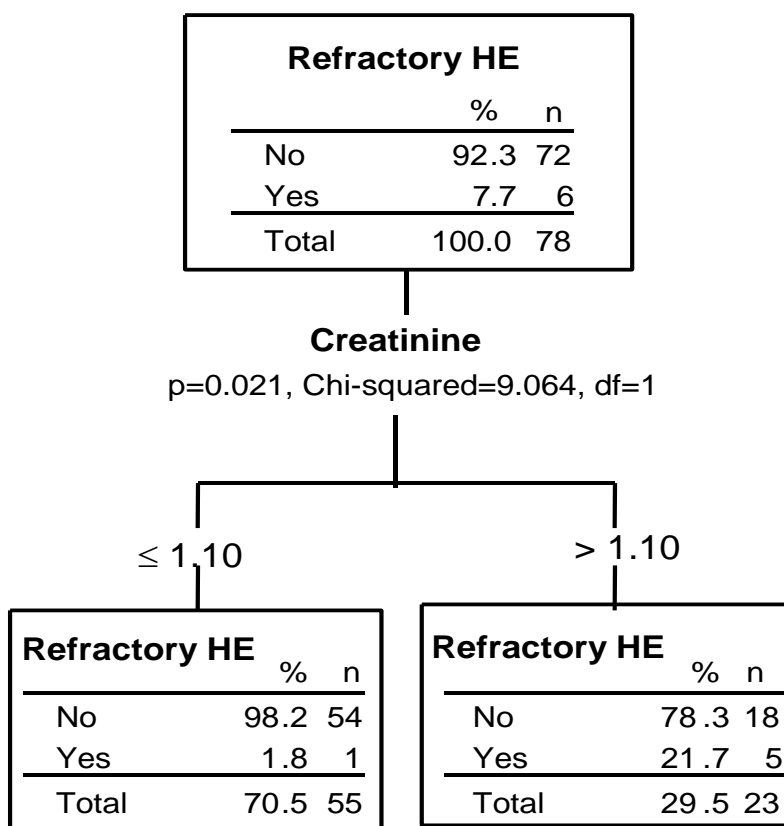
Una serie di parametri clinici sono stati analizzati al fine di identificare le variabili significativamente associate allo incidenza di EE ed allo sviluppo di EE refrattaria. Come mostrato in *Tabella 4*, l'età più avanzata, valori più elevati di creatininemia, valori più bassi di albuminemia e di sodiemia sono i fattori risultati essere indipendentemente associati allo sviluppo di EE all'analisi multivariata (*multiple events per subject Cox regression model*). La creatinina è l'unica variabile che è risultata, all'analisi multivariata (*logistic multivariate analysis*), essere associata allo sviluppo di encefalopatia epatica refrattaria (Odds-ratio=4.63; 95%CI: 1.1–19.3; p=0.04).

**Tabella 4. Fattori associati allo sviluppo di EE all'analisi multivariata (secondo il multiple events per subject Cox regression model).**

	Hazard-ratio	Lower 95% Confidence Limit	Upper 95% Confidence Limit	p
Età	1.086	1.05	1.13	0.000002
Creatinina	1.516	1.02	2.26	0.041
Albumina	0.352	0.19	0.67	0.001
Sodiemia	0.926	0.87	0.98	0.016

La C&RT è mostrata nella *Figura 9* e conferma la rilevanza di valori alterati di creatininemia nel discriminare i pazienti che svilupperanno l'EE refrattaria da quelli che non la svilupperanno. Il cut-off ottimale è stato determinato a 1.1 mg/dl con pazienti al di sopra di questa soglia con una probabilità di 12.05 volte maggiore di sviluppare EE refrattaria. Cinque dei sei pazienti che hanno sviluppato l'EE refrattaria avevano una creatininemia maggiore di 1.1 mg/dl. Come mostrato nella *Tabella 5*, se questo criterio viene utilizzato per classificare un paziente come ad alto rischio di sviluppare EE refrattaria, è atteso che l'83.3% dei pazienti che svilupperanno l'EE refrattaria verrà correttamente identificato e il 25% dei pazienti che non svilupperanno l'EE refrattaria verranno erroneamente classificati come ad alto rischio. In altre parole, la sensibilità è pari al 83.3% e la specificità al 75%.

**Figura 9. Classification Tree Analysis for refractory hepatic encephalopathy.**



## CONCLUSIONI

L'encefalopatia epatica post-TIPS continua a rimanere un problema anche con i nuovi stent ricoperti. Con questi nuovi stent, l'EE post-TIPS non è risultata confinata soltanto al periodo immediatamente successivo al posizionamento dello shunt e non sembra decrescere con il tempo, come è stato invece osservato nei pazienti trattati con stent metallici.

L'encefalopatia epatica refrattaria si verifica in una minoranza dei pazienti (8%) e può essere trattata con successo mediante la riduzione di calibro dello shunt, sebbene questa manovra non sia scevra di rischi.

Pertanto, la selezione dei pazienti da sottoporre a TIPS con stent ricoperti deve essere ancora più attenta e rigorosa, in particolare nei pazienti con valori alterati di creatininemia.

## **SOTTOPROGETTO DI RICERCA 2:**

### **CONFRONTO SULL'EFFICACIA CLINICA DELLA TIPS COSTRUITA CON STENT RICOPERTI DI DIFFERENTE DIAMETRO: STUDIO CONTROLLATO RANDOMIZZATO.**

#### **INTRODUZIONE**

Come osservato dai risultati del sottoprogetto di ricerca 1, l'encefalopatia epatica (EE) post-TIPS continua a rimanere un problema anche con i nuovi stent ricoperti. Anzi, la migliore pervietà dello shunt, ottenuta con l'utilizzo di questi nuovi stent, sembra comportare un aumentato rischio di EE rispetto agli stent tradizionali. Infatti, con questi nuovi stent, l'EE post-TIPS non è risultata confinata soltanto al periodo immediatamente successivo alla creazione dello shunt, come è stato invece osservato nei pazienti trattati con i tradizionali stent metallici. Inoltre, quasi il 10% dei pazienti trattati con stent ricoperti sviluppa una forma severa di EE post-TIPS, refrattaria alla terapia medica e per cui è necessaria la riduzione di calibro dello shunt.

Purtroppo, non esistono terapie farmacologiche in grado di prevenire l'incidenza di EE post-TIPS [103]. Un'alternativa, al fine di ridurre il rischio di EE, potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di stent ricoperti di diametro inferiore. E' noto infatti che l'incidenza della encefalopatia post-TIPS è tanto maggiore quanto minore è la pressione portale raggiunta dopo la procedura che, a sua volta, dipende dal calibro dello stent utilizzato per costruire l'anastomosi. Attualmente, sono disponibili in commercio stent ricoperti di diverso diametro, ma non esistono studi clinici in letteratura che dimostrino quale misura dello stent abbia la migliore efficacia clinica determinando il minor numero di complicanze. Pertanto, lo scopo del nostro studio è stato quello di confrontare l'efficacia clinica e l'incidenza di complicanze del TIPS costruito con stent ricoperti da 8 mm e da 10 mm in pazienti affetti da cirrosi epatica.

#### **PAZIENTI E METODI**

Sono stati considerati eleggibili per lo studio tutti i pazienti cirrotici consecutivamente sottoposti a TIPS presso la nostra Unità di Gastroenterologia per sanguinamento da varici o per ascite refrattaria. Sono stati considerati criteri di esclusione: l'età maggiore di 75 anni, una storia passata o presente di EE, uno Z-score al tial makinf test (TMT-A) >1.5; livelli di



bilirubina totale maggiori di 5 mg/dl; livelli di creatinina superiori a 3 mg/dl; gravi patologie cardiache o polmonari; Child-Pugh score superiore ad 11; MELD score maggiore di 18; una diagnosi di epatocarcinoma; sepsi; peritonite batterica spontanea; insufficienza renale.

Il protocollo dello studio, conforme agli orientamenti etici della Dichiarazione di Helsinki 1975, è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università "Sapienza" di Roma (Rif. 935/07.12.05; Prot. 656/05) che ha richiesto un' *interim* analisi annuale per valutare lo status ed i risultati del trial. Lo scopo dello studio, il trattamento dei dati personali e la procedura di randomizzazione, così come i dettagli del posizionamento e del funzionamento della TIPS, sono stati spiegati con chiarezza a tutti i pazienti prima di ottenere per iscritto il loro consenso informato. I pazienti sono stati quindi randomizzati per essere sottoposti a posizionamento di TIPS con stent ricoperti (*Viatorr*) da 8 mm o da 10 mm di diametro, rispettivamente. La randomizzazione è stata eseguita in blocchi di 12 con buste chiuse. Lo studio è stato registrato presso il sito Clinicaltrials.gov con il numero NCT 00.401.845.

Prima del posizionamento della TIPS, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione basale che comprendeva: anamnesi, esame obiettivo, valutazione bioumorale della funzionalità epatica e renale, calcolo del Child-Pugh [57] e MELD score [58], ecografia epato-splenica con Doppler dei vasi portali ed esofagogastroduodenoscopia (EGDS).

Ogni procedura di posizionamento della TIPS è stata effettuata dallo stesso team di radiologi. La descrizione dettagliata del posizionamento della TIPS ed i particolari tecnici della procedura con stent ricoperti sono riportati in *Appendice I*. Dopo il posizionamento della TIPS, i due gruppi di pazienti sono stati seguiti nel tempo secondo un protocollo identico per i due gruppi al fine di valutare l'incidenza di encefalopatia epatica e la risoluzione delle complicanze dell'ipertensione portale. La descrizione dettagliata di tale protocollo è stata già riportata nel paragrafo "*Follow-up*" del Sottoprogetto di Ricerca 1.

## **VALUTAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA**

Il giorno prima della procedura è stata effettuata una valutazione dell'EE che comprendeva l'esame clinico e la classificazione dello stato mentale del paziente, la ricerca dell'asterixis e la valutazione psicométrica [utilizzando tre test psicometrici: TMT-A e TMT-B; Digit Symbol (DS)], nonché la determinazione dei livelli plasmatici di ammoniaca venosa.

La valutazione del grado di EE è basata sull'alterazione dello stato mentale del paziente valutata sulla base dei criteri di West Haven. Lo stato mentale è stato valutato in ciascun paziente dallo stesso ricercatore mediante test e domande standardizzate, come già descritto in precedenza (vedi paragrafo "*Valutazione dell'EE*" del Sottoprogetto di Ricerca 1). Una delle quattro varianti di pari difficoltà del TMT-A e del TMT-B è stata utilizzata quando

il test è stato ripetuto per una nuova valutazione del paziente. I risultati del TMT-A TMT-B e DS sono stati espressi come Z-score, corretto per età e livello di istruzione [102].

I campioni di sangue da vena periferica sono stati raccolti in provette in ghiaccio e la determinazione dell'ammoniemia venosa è stata eseguita immediatamente utilizzando l'Ammonia Checker II (Menarini, Firenze, Italia).

Questo work-out – comprendente la valutazione dello stato mentale, la valutazione psicometrica e la determinazione dell'ammoniemia venosa – è stato ripetuto ad intervalli settimanali durante il primo mese dopo il posizionamento della TIPS.

Come già descritto in precedenza (vedi paragrafo “*Valutazione dell'EE*” del Sottoprogetto di Ricerca 1), sia i pazienti, sia le loro famiglie sono stati istruiti circa l'importanza di contattare immediatamente il personale medico in caso comparisse qualsiasi alterazione dello stato mentale nell'intervallo tra le visite programmate.

Sono stati registrati tutti gli episodi di HE verificatisi durante il follow-up. I pazienti con un episodio di HE manifesta sono stati gestiti a domicilio o in regime di ricovero, a seconda della gravità dell'episodio. Nessuno paziente ha ricevuto alcun trattamento farmacologico per prevenire la comparsa di EE.

## **END-POINTS**

L'end point primario dello studio era rappresentato dall'incidenza di EE manifesta post-TIPS. L'encefalopatia epatica è stata diagnosticata e classificata in moderata (I-II grado) o severa (III-IV grado) secondo i criteri di West Haven [1]. I pazienti che presentavano episodi di EE di II grado (letargia, apatia, cambiamenti di personalità, comportamenti inappropriati, disorientamento nel tempo e nello spazio) o di grado più elevato sono stati considerati aver raggiunto l'end-point principale dello studio.

Gli altri end-points dello studio sono stati definiti come segue:

- 1) **Sviluppo di EE refrattaria**, definita come il verificarsi di una *EE ricorrente* (definita come almeno tre episodi di EE severa negli ultimi tre mesi non indotta da eventi precipitanti e con necessità di ospedalizzazione, nonostante il trattamento continuo con disaccaridi non assorbibili) o di una *EE persistente* (definita come la presenza continua di alterazioni dello stato mentale con un ulteriore peggioramento episodico, nonostante la restrizione delle proteine ed il trattamento con disaccaridi non assorbibili).
- 2) **Sopravvivenza**: sono stati registrate le morti dovute a qualsiasi causa. I decessi che si verificavano entro sei settimane da un episodio emorragico sono stati classificati come decessi correlati al sanguinamento. Ciascun decesso verificatosi entro 30 giorni dal posizionamento della TIPS è stato considerato come morte precoce.

3) **Incidenza di disfunzione dello shunt:** La disfunzione dello shunt è stata definita come il riscontro, all'angiografia, di un gradiente porto-sistemico maggiore di 12 mmHg in presenza di un'occlusione o di una stenosi dello shunt.

4) **Incidenza di risanguinamento da varici,** definito come l'evidenza, all'esofagogastroduodenoscopia, di un'emorragia da varici in atto o recente oppure il riscontro di sangue nello stomaco in presenza di varici come unica potenziale causa di sanguinamento, o da gastropatia ipertensiva portale (PHG), definito come episodio di sanguinamento gastrointestinale attribuito a PHG nel corso di un esame endoscopico in urgenza (sanguinamento acuto da PHG) o come una riduzione di almeno 2 g/dl di emoglobina tra due controlli ambulatoriali consecutivi (previsti ogni sei mesi), a condizione che il paziente non abbia sanguinato in acuto nel suddetto intervallo di tempo e non assumesse terapia a base di antinfiammatori non steroidei (sanguinamento cronico da PHG).

5) **Ricorrenza/persistenza di ascite,** definita come la necessità di effettuare almeno un'evacuazione di liquido ascitico mediante paracentesi evacuativa.

## **DIMENSIONE DEL CAMPIONE**

La dimensione del campione è stata calcolata sulla base dell'incidenza di EE (*end-point principale dello studio*). Sulla base di studi precedenti, l'incidenza dell' EE post-TIPS è considerata pari a circa il 50% ad un anno di distanza dalla procedura. È stato, quindi, necessario arruolare 57 pazienti per ogni braccio dello studio ( $\alpha = 5\%$  e  $\beta = 20\%$ ) per ottenere una differenza clinicamente significativa (dal 50 al 25%) dell'EE post- TIPS.

Come raccomandato dal Comitato Etico del "Policlinico Umberto I", che revisionava in maniera indipendente i dati, lo studio è stato interrotto precocemente dopo l'arruolamento di 45 pazienti; infatti, un'*interim* analisi ha dimostrato che il numero di pazienti con recidiva/persistenza di complicazioni dovute dall'ipertensione portale era significativamente maggiore nel gruppo trattato con stent ricoperti da 8 mm di diametro rispetto a quello trattato con stent da 10 mm (12/22 versus 3/23; differenza: 41%,  $p=0.002$ ). Alla luce di tali risultati, il Comitato Etico ha raccomandato di interrompere lo studio poiché proseguendo il trial non sarebbe stato rispettato l'articolo 5 della Dichiarazione di Helsinki ("*primum non nocere*").

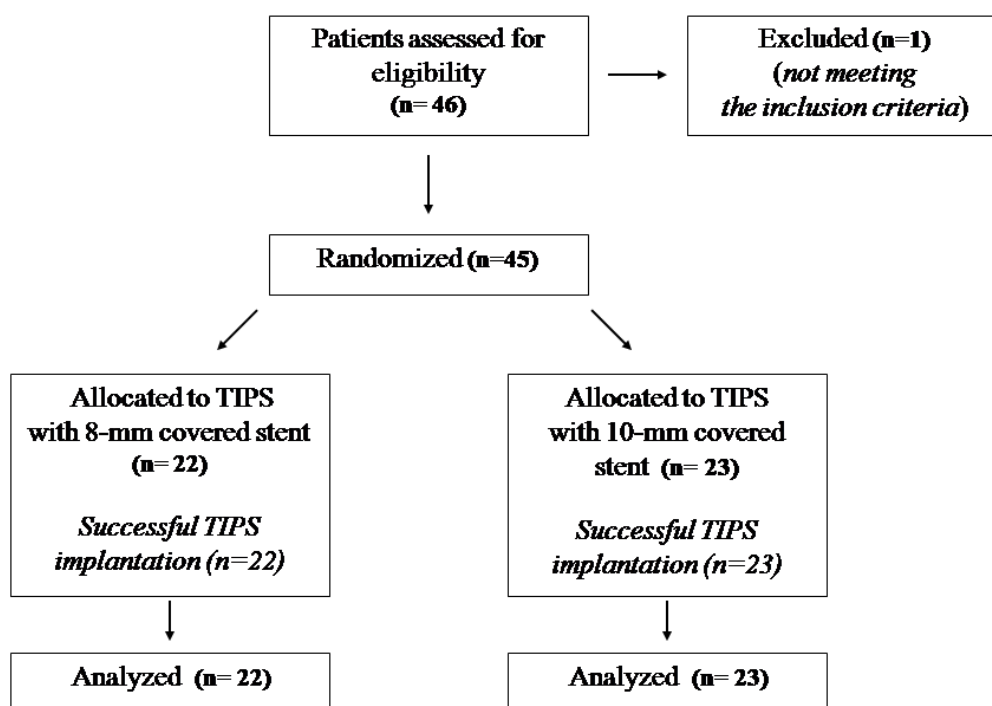
## **ANALISI STATISTICA**

I risultati sono riportati come "media  $\pm$  deviazione standard". Il confronto tra i gruppi è stato eseguito mediante il t-test di Student. Il Chi-square test chi-quadro è stato utilizzato per determinare le differenze tra proporzioni. L'incidenza cumulativa dell'EE, dell'EE refrattaria, della disfunzione dello shunt, della recidiva/persistenza di complicitanze dovute

all'ipertensione portale e della sopravvivenza sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier e sono state confrontate mediante il Log-Rank test. L'elaborazione dei dati è stata effettuata mediante un programma statistico (Number Cruncher Statistical System 97).

## RISULTATI

Un solo paziente dei 46 cirrotici valutati per il trial non è stato randomizzato a causa di un'età maggiore di 75 anni; pertanto, 45 pazienti sono entrati nello studio e sono stati randomizzati per essere sottoposti a TIPS con stent ricoperti da 8 mm o 10 mm di diametro, rispettivamente (*Figura 10*).



Le caratteristiche demografiche, cliniche e biochimiche dei due gruppi di pazienti (trattati con stent ricoperti da 8 mm o 10 mm) sono riportate nella *Tabella 6*. Non sono state evidenziate significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i dati clinici e di laboratorio al momento del posizionamento della TIPS. Entrambi i gruppi sono risultati simili in termini di età, sesso, eziologia e gravità dell'epatopatia. I pazienti avevano anche una simile storia pregressa di ascite ed EE e infine, non differivano relativamente alla dimensione delle varici ed in termini di indicazione alla TIPS.

**Tabella 6. Caratteristiche demografiche, cliniche e biochimiche dei due gruppi di pazienti (trattati con stent ricoperti da 8 mm o 10 mm).**

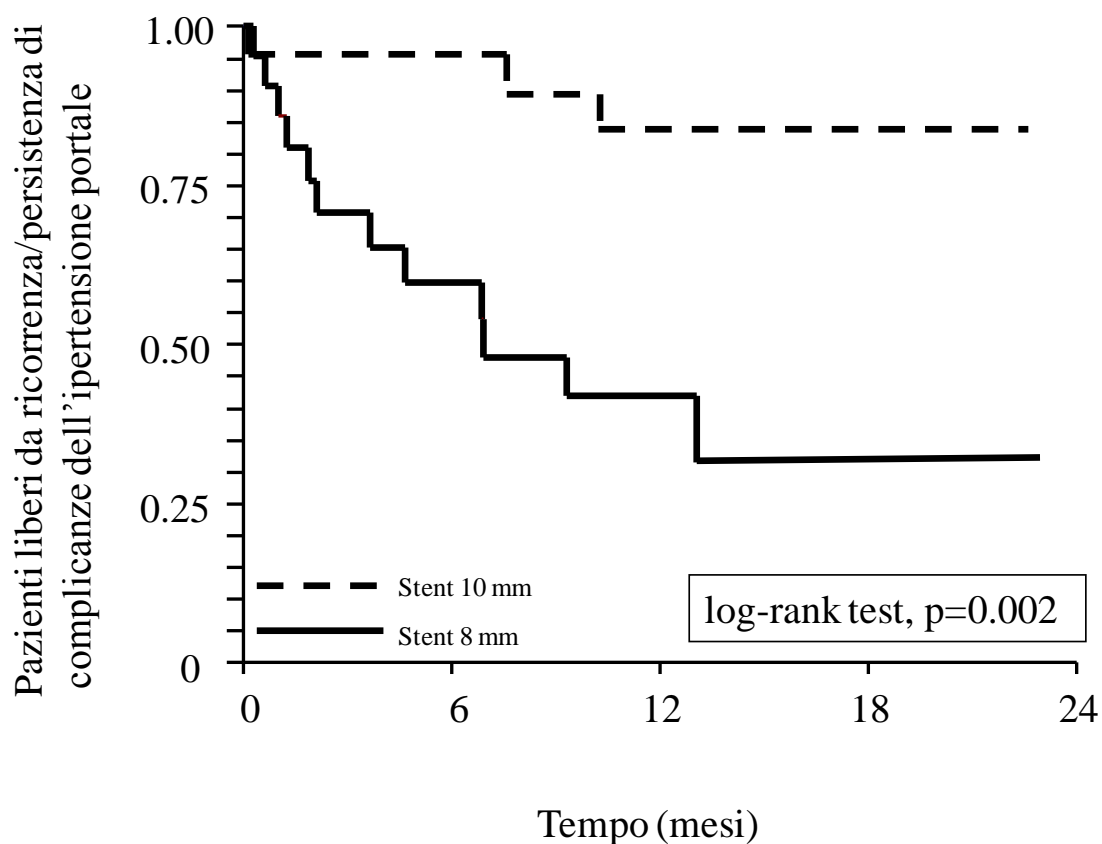
	<b>Stent da 8-mm</b>	<b>Stent da 10-mm</b>
<b>Numero di pazienti</b>	22	23
<b>Sesso (M/F)</b>	15 / 7	13 / 10
<b>Età (anni)</b>	53.1 ± 11.3	57.1 ± 9.9
<b>Eziologia alcolica (No/Si)</b>	13/9	14/9
<b>Child-Pugh classe (A/B/C)</b>	5 / 10 / 7	5 / 15 / 3
<b>MELD score</b>	10.5 ± 3.8	10.4 ± 4.6
<b>Indicazioni alla TIPS (n):</b>		
<b>Sanguinamento acuto o ricorrente</b>	12	9
<b>Ascite refrattaria</b>	10	14
<b>Bilirubina (mg/dl)</b>	1.9 ± 1.3	1.8 ± 1.4
<b>Albumina (g/dl)</b>	3.1 ± 0.3	3.3 ± 0.4
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.6
<b>Sodiemia (mEq/l)</b>	136 ± 4.8	137 ± 4.9
<b>Ammoniemia venosa (microg/dl)</b>	56.5 ± 35.3	40.7 ± 26.5
<b>Ascite (No/Yes)</b>	7 / 15	5 / 18
<b>EE pre-TIPS (No/Yes)</b>	16 / 6	20 / 3
<b>Varici esofagee</b>		
<b>(assenti / piccole / medie o grandi)</b>	2 / 3 / 17	3 / 3 / 17
<b>Durata del follow-up (mesi)</b>	12 ± 11.9	15.7 ± 11.2

La TIPS è stata posizionata con successo in tutti i 45 pazienti. Dopo la procedura, il gradiente porto-sistemico si è significativamente ridotto in entrambi i gruppi (da  $21.3 \pm 4.9$  mmHg a  $8.9 \pm 2.7$  mmHg nel gruppo trattato con stent da 8 mm e da  $22.1 \pm 7.1$  mmHg a  $6.5 \pm 2.7$  mmHg in quello trattato con stent da 10 mm). Il gradiente porto-sistemico dopo TIPS è risultato essere significativamente inferiore nel gruppo con stent da 10 mm rispetto al gruppo con stent da 8 mm ( $6.5 \pm 2.7$  versus  $8.9 \pm 2.7$  mmHg,  $p=0.007$ ).

Tra i 22 pazienti trattati con stent ricoperti da 8 mm di diametro, 12 (54.5%) pazienti hanno presentato una recidiva/persistenza di complicanze dell'ipertensione portale: un paziente ha presentato un sanguinamento cronico da gastropatia ipertensiva portale, 6 pazienti non hanno ottenuto la risoluzione dell'ascite ed è stato necessario il ricorso ad almeno una paracentesi evacuativa e 5 pazienti hanno presentato persistenza/ricorrenza di varici ad alto rischio al follow-up endoscopico.

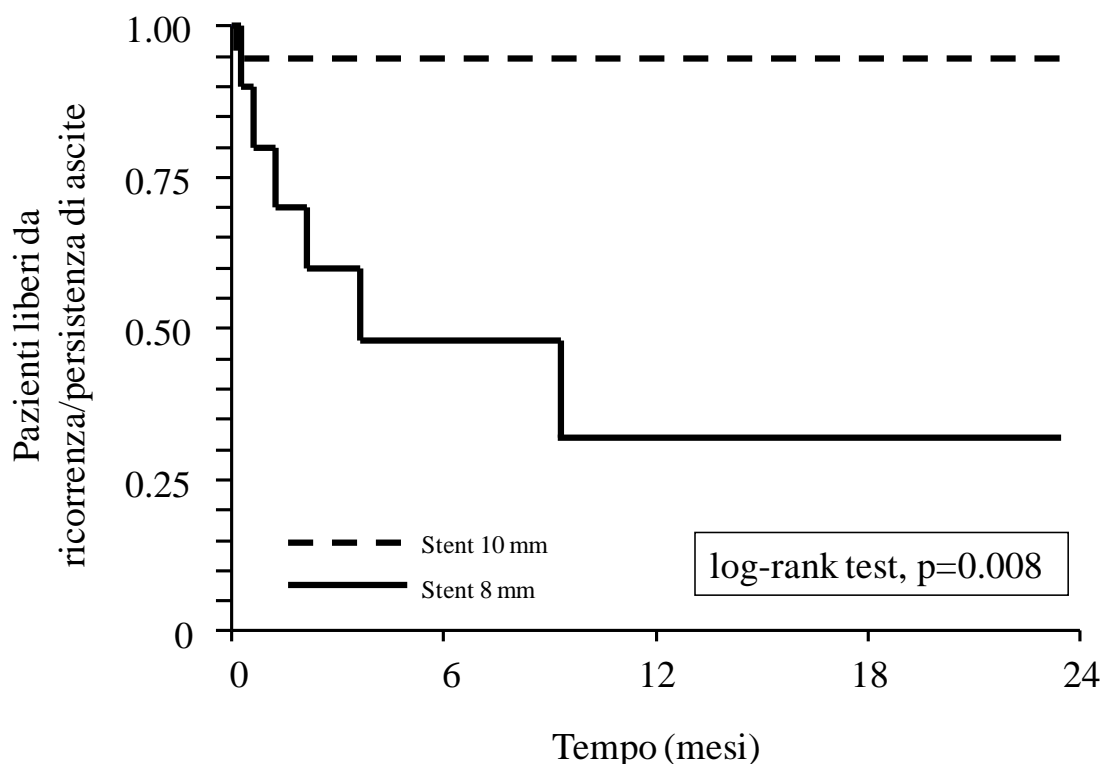
Nel gruppo dei 23 pazienti trattati con stent da 10 mm, solo tre (13%) pazienti hanno presentato una recidiva/persistenza delle complicanze dell'ipertensione portale (riscontro di varici grandi al follow-up endoscopico in 2 pazienti e mancata risoluzione dell'ascite, con necessità di paracentesi nell'altro paziente). La probabilità cumulativa di rimanere liberi dalla ricorrenza/persistenza di complicanze dovute ad ipertensione portale è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con stent da 10 mm rispetto a quello trattato con stent da 8 mm: 82.9% (95% CI: 64.9-100%) ad un anno nel gruppo trattato con stent da 10 mm versus 41.9% (95% CI: 19-64.7%) ad un anno in quello trattato con stent da 8 mm; Log-rank test,  $p= 0.002$  (*Figura 11*).

**Figura 11. Incidenza cumulativa della ricorrenza/persistenza di complicanze dovute all'ipertensione portale nei due gruppi di pazienti (trattati con stent da 8 mm e 10 mm).**



Inoltre, considerando solo i pazienti sottoposti a TIPS per ascite refrattaria, la persistenza di ascite con conseguente necessità di effettuare paracentesi è risultata essere significativamente più frequente nei pazienti trattati con stent da 8 mm di diametro rispetto a quelli trattati con stent da 10 mm (6/10 versus 1/14; Log rank test, p=0.008) (*Figura 12*).

**Figura 12. Incidenza cumulativa della ricorrenza/persistenza di ascite nei due gruppi di pazienti (trattati con stent da 8 mm e 10 mm).**



Nel gruppo di pazienti trattati con stent da 8 mm, 8 dei 12 che hanno presentato recidiva/persistenza di complicanze dovute all'ipertensione portale sono stati sottoposti ad una revisione dello shunt. Nei rimanenti 4 casi, l'angiografia non è stata eseguita per i seguenti motivi: 2 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato entro il primo mese dopo TIPS, 1 paziente è stato perso al follow-up ed uno è deceduto entro 30 giorni dopo il posizionamento della TIPS. Al momento della revisione dello shunt, il valore medio del gradiente porto-sistemico è risultato pari a  $17.5 \pm 5.4$  mmHg. Tuttavia, una stenosi dello shunt è stata osservata in un solo paziente ed è stata trattata con successo mediante angioplastica con una conseguente riduzione del gradiente porto-sistemico da 21 a 14 mm Hg. Nei rimanenti 7 casi, non si è osservata alcuna alterazione delle pervietà dello shunt. Due pazienti, uno con persistenza di ascite refrattaria ed uno con persistenza di varici grandi, sono stati trattati con la costruzione di una seconda TIPS parallela alla prima. Questa procedura ha portato ad una riduzione della pressione portale ed alla risoluzione delle complicanze associate. Gli altri 5 pazienti sono stati trattati con terapia medica (paracentesi ripetute, beta-



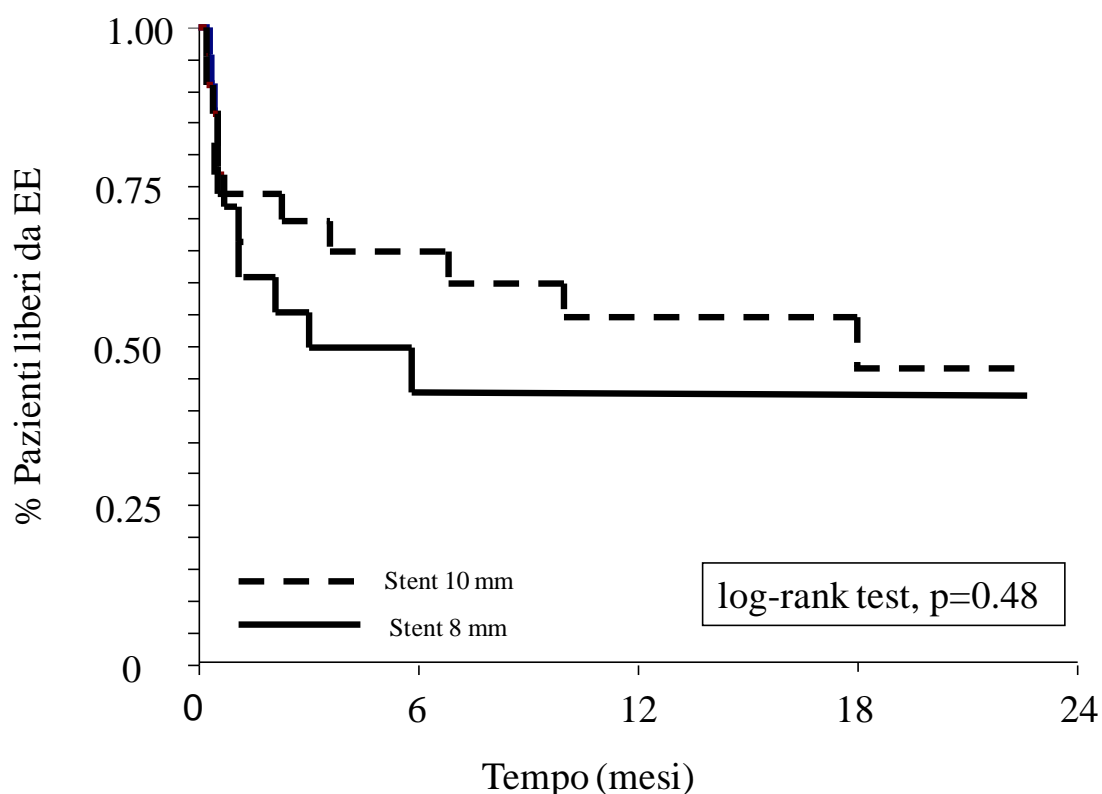
bloccanti), legatura endoscopica delle varici o embolizzazione angiografica delle varici gastriche.

Nel gruppo trattato con stent da 10 mm, tutti e tre i pazienti con ricorrenza/persistenza delle complicanze dell'ipertensione portale presentavano una stenosi dello shunt. Un paziente è stato trattato con angioplastica mentre, negli altri 2 casi, è stato necessario il posizionamento di un ulteriore stent.

Durante il follow-up, 11 dei 22 pazienti trattati con stent ricoperti da 8 mm ed 11 dei 23 pazienti trattati con stent da 10 mm hanno presentato almeno un episodio di EE. La probabilità cumulativa di rimanere liberi da EE è stata simile nei due gruppi: 42.6% (95% CI: 19.5 - 65.7%) ad un anno nel gruppo da 8 mm versus 46.7% (95% CI : 23.7 - 69.6%) ad un anno in quello da 10 mm di diametro; Log-rank test,  $p= 0.48$  (*Figura 13*).

Due dei 23 pazienti trattati con stent da 10 mm hanno sviluppato una EE refrattaria non rispondente alla terapia medica. In questi due pazienti, la misurazione del gradiente porto-sistemico è stata di circa 10 mm Hg (11.2 e 9.8 mmHg, rispettivamente). Pertanto, tale condizione è stata attribuita all'insufficienza epatica che, di fatto, ha portato alla morte dei due pazienti entro due settimane dalla procedura. Uno dei 22 pazienti trattati con stent da 8 mm ha sviluppato una EE refrattaria. Questo paziente aveva ripreso l'abuso di bevande alcoliche ed è stato perso al follow-up senza poter effettuare una ulteriore rivalutazione del gradiente porto-sistemico.

**Figura 13. Incidenza cumulativa di encefalopatia epatica nei due gruppi di pazienti (trattati con stent da 8 mm e 10 mm).**



All'arruolamento, non sono state riscontrate significative differenze in termini di valori di ammoniemia venosa e di performance psicométrica (*Tabella 7*) tra il gruppo di pazienti trattato con stent da 8 mm e quello trattato con stent da 10 mm. Dopo il posizionamento della TIPS, i livelli di ammoniemia venosa sono aumentati significativamente nel gruppo trattato con stent da 10 mm (da  $40.7 \pm 26.5$  vs  $98.5 \pm 51$  mcg/dl,  $p < 0.01$ ), mentre non si è osservata alcuna significativa variazione nel gruppo trattato con stent da 8 mm (da  $56.5 \pm 35.3$  vs  $77.4 \pm 38.7$  mcg/dl; NS). La performance psicométrica dopo il posizionamento della TIPS è risultata, invece, immodificata in entrambi i gruppi.

**Tabella 7. Ammoniemia venosa e performance psicometrica nei due gruppi di pazienti (trattati con stent da 8 mm e 10 mm).**

	<b>8-mm stent Group</b>	<b>10-mm stent Group</b>
<b>Ammoniemia venosa pre-TIPS (mcg/dl)</b>	56.5 ± 35.3	40.7 ± 26.5
<b>Ammoniemia venosa 1 settimana post-TIPS (mcg/dl)</b>	65.4 ± 51.6	59.7 ± 38.2
<b>Ammoniemia alla fine del periodo di osservazione (mcg/dl)</b>	77.4 ± 38.7	98.5 ± 51*
<b>TMT-A pre-TIPS (sec.)</b>	67.4 ± 46.4	54.6 ± 34.4
<b>TMT-A 1 settimana post-TIPS (sec.)</b>	52.9 ± 23	53.4 ± 29
<b>TMT-A alla fine del periodo di osservazione (sec.)</b>	50.6 ± 33	51.7 ± 36
<b>TMT-B pre-TIPS (sec.)</b>	124 ± 64	99 ± 60
<b>TMT-B 1 settimana post-TIPS (sec.)</b>	91.6 ± 32	106.5 ± 44
<b>TMT-B alla fine del periodo di osservazione (sec.)</b>	115 ± 77	118 ± 85
<b>DS pre-TIPS (n.)</b>	31.6 ± 14.6	30.1 ± 12.5
<b>DS 1 settimana post-TIPS (n.)</b>	33.7 ± 15.7	28.5 ± 12
<b>DS alla fine del periodo di osservazione (n.)</b>	36.7 ± 11.9	32.8 ± 17

\* *significativamente differente dal valore pre-TIPS, p=0.001*

Cinque pazienti nel gruppo trattato con stent da 8 mm e tre pazienti in quello trattato con stent da 10 mm sono deceduti durante il follow-up. La sopravvivenza cumulativa è risultata simile nei due gruppi: 79.1% (95% CI = 57.2-100%) ad un anno nel gruppo trattato con stent da 8 mm versus 79.6% (95% CI = 57.6-100%) ad un anno nel gruppo trattato con stent da 10 mm (Log rank test, p=0.20).

## **CONCLUSIONI**

L'uso degli stent ricoperti da 8 mm di diametro sembra comportare una minore efficacia in termini di controllo dell'ipertensione portale e non fornire alcun vantaggio in termini di incidenza di encefalopatia epatica post-TIPS.

## DISCUSSIONE

La presente tesi descrive i risultati di un progetto di ricerca, unitario nei fini ma articolato in due distinti sottoprogetti aventi ciascuno obiettivi specifici, che si proponeva di studiare alcuni degli aspetti clinico-terapeutici meno chiaramente definiti dell'encefalopatia epatica post-TIPS.

Il primo sottoprogetto di ricerca aveva lo scopo specifico di studiare le caratteristiche dell'EE post-TIPS costruita con i nuovi stent ricoperti, la sua storia naturale ed i fattori associati al suo sviluppo. Le principali osservazioni emerse dal primo sottoprogetto di ricerca possono essere riassunte come segue: - con i nuovi stent ricoperti, l'EE post-TIPS è piuttosto frequente, verificandosi in quasi la metà dei pazienti, e non è confinata solo al primo periodo post-operatorio; - l'EE refrattaria si verifica in una minoranza (8%) dei pazienti e può essere risolta mediante la riduzione di calibro dello shunt, manovra tuttavia non scevra da rischi; - i fattori associati all'EE post-TIPS sono risultati essere l'età avanzata, aumentati valori di creatininemia e ridotti livelli di sodiemia ed albuminemia.

L'incidenza cumulativa di EE nella nostra casistica è risultata pari al 49% a due anni, un valore simile a quelli riportati in letteratura con i tradizionali stent metallici. Questo dato differisce da quanto riportato nell'unico trial randomizzato disponibile in letteratura [95, 96] che ha confrontato i nuovi stent ricoperti con gli stent metallici, che riporta una minore incidenza cumulativa di EE con gli stent ricoperti (pari al 33% a due anni). Questa differenza tra il nostro studio e quello di Bureau et al [95, 96] non è facilmente spiegabile. Infatti, le due casistiche di pazienti sono simili in termini di sesso, età media (58 versus 55 anni), Child-Pugh score (8 versus 9), valori di gradiente porto-sistemico post-TIPS (8 versus 7 mmHg) e numero di pazienti con cirrosi alcolica, alcolismo attivo ed ascite refrattaria. Tuttavia, un maggiore numero di pazienti a rischio di EE post-TIPS potrebbe essere stato incluso nella nostra casistica. Infatti, i pazienti con una storia di EE episodica prima della TIPS sono stati inclusi nel nostro studio, mentre questo rappresentava un criterio di esclusione nello studio di Bureau et al.

Al fine di valutare l'ipotesi che una pervietà ininterrotta della TIPS potesse mantenere i pazienti a rischio di EE durante tutto il follow-up, abbiamo analizzato le variazioni della frequenza dell'EE nel tempo utilizzando il "multiple events per subjects Cox model". Secondo questa analisi, il numero cumulativo di episodi di EE nei pazienti con un primo episodio di EE rimane costante nel tempo. Questo comportamento risulta essere completamente diverso da quanto è stato descritto nei pazienti sottoposti a TIPS con i tradizionali stent metallici in cui invece gli episodi di EE erano solitamente confinati solo nel

primo periodo post-operatorio e tendevano a scomparire o comunque a ridursi con il tempo. Il comportamento osservato con gli stent metallici si ritiene sia dovuto al progressivo sviluppo di stenosi dello shunt che, anche se non clinicamente evidente, riduce la quantità di sangue portale shuntato. Questo spiegherebbe anche il diverso comportamento che abbiamo invece osservato con i nuovi stent ricoperti con cui, come sappiamo, il problema delle stenosi è quasi completamente risolto.

I risultati del nostro primo sottoprogetto ci permettono pertanto di concludere che l'encefalopatia epatica post-TIPS continua a rimanere un problema anche con i nuovi stent ricoperti ed anzi, la migliore pervietà dello shunt, ottenuta con l'utilizzo di questi nuovi stent, sembrerebbe comportare un aumentato rischio di EE rispetto agli stent tradizionali.

Sulla base di questi risultati e considerando che nessun approccio farmacologico si è dimostrato efficace nel prevenire l'incidenza di EE post-TIPS [103], una soluzione alternativa di questo problema potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di stent di diametro ridotto. Infatti, numerose osservazioni cliniche e la misura del gradiente di pressione portale avvalorano l'ipotesi di una relazione tra l'incidenza di EE post-TIPS e la sua gravità con la quantità di sangue portale deviata nella circolazione sistemica. Infatti, la risoluzione dell'EE post-TIPS refrattaria alla terapia medica può essere ottenuta mediante una riduzione di calibro dello stent. Inoltre, in una serie di precedenti studi, un basso gradiente di pressione portale è stato identificato come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di EE post-TIPS. Tuttavia, non esistono studi clinici in letteratura volti a valutare quale misura dello stent abbia la migliore efficacia clinica determinando il minor numero di complicanze. Da queste premesse, nasce l'idea del nostro secondo sottoprogetto che aveva lo scopo specifico di confrontare l'efficacia clinica e l'incidenza di EE dopo TIPS costruita con stent di differente diametro (8 mm o 10 mm).

Sfortunatamente, abbiamo dovuto sospendere l'arruolamento dei pazienti prima di raggiungere il sample-size stabilito per individuare differenze nell'incidenza di EE post-TIPS. Lo studio è stato, infatti, terminato seguendo le raccomandazioni del nostro Comitato Etico che ha indipendentemente revisionato i risultati del trial, poiché molti dei pazienti trattati con lo stent di calibro minore hanno continuato a presentare, nonostante la TIPS, una significativa ipertensione portale. In particolare, considerando solo i pazienti sottoposti a TIPS per ascite refrattaria, la maggior parte dei pazienti (6/10) nel gruppo trattato con stent da 8 mm di diametro continuavano a presentare ascite con necessità di ripetere paracentesi evacuative. La differenza in termini di persistenza di ascite era significativa tra i due gruppi. Considerando invece solo i pazienti sottoposti a TIPS per sanguinamento da varici, tra i 12 pazienti trattati con lo stent di diametro inferiore, un paziente ha risanguinato e 5 hanno continuato a

presentare varici ad alto rischio con conseguente necessità di ulteriori trattamenti volti a ridurre il rischio di risanguinamento (re-TIPS, legatura endoscopica, embolizzazione di varici o beta-bloccanti). Queste procedure addizionali hanno sicuramente contribuito ad impedire di poter evidenziare una differenza significativa in termini di risanguinamento tra i due gruppi e, sebbene non vi siano state conseguenze importanti, hanno sottoposto i pazienti ad un rischio aggiuntivo. Infine, un end-point composito che indicava la persistenza di un'ipertensione portale clinicamente significativa (risanguinamento e/o persistenza di ascite o di varici ad alto rischio) è risultato essere significativamente più frequente nel gruppo trattato con lo stent di diametro inferiore. Abbiamo quindi ritenuto che, continuando il trial, i pazienti inclusi nel gruppo con stent di diametro minore sarebbero stati svantaggiati.

La minore efficacia clinica degli stent di diametro inferiore sembra essere collegata ad una riduzione meno efficiente dell'ipertensione portale. Infatti, il gradiente porto-sistemico è risultato significativamente più alto nel gruppo trattato con stent da 8 mm rispetto al gruppo trattato con stent da 10 mm. Inoltre, nei pazienti trattati con gli stent da 8 mm e sottoposti a revisione dello shunt a causa di un'ipertensione portale clinicamente significativa, soltanto in un paziente è stata evidenziata una stenosi dello shunt mentre, nella maggior parte dei casi, pur in presenza di un elevato gradiente porto-sistemico, non è stata riscontrata alcuna alterazione nello shunt. Quindi, sembrerebbe che uno stent da 8 mm di diametro non sia sempre sufficiente a decomprimere il sistema portale. Nei casi in cui si presenta questa circostanza, non vi è possibilità di correggere l'efficienza dello shunt se non costruendo una seconda TIPS parallela. Tenendo presente che segni persistenti di ipertensione portale si sono presentati in circa la metà dei pazienti trattati con gli stent da 8 mm di diametro, l'uso di questo dispositivo non sembra essere raccomandabile.

Come conseguenza della sua precoce interruzione, il trial ha fallito nel dimostrare qualunque tendenza nel recare vantaggio ai pazienti con stent di diametro minore in termini di incidenza di EE. Infatti, dopo la TIPS, circa il 40% dei pazienti in entrambi i gruppi ha sperimentato almeno un episodio di EE e non sono state evidenziate differenze nella prevalenza di EE refrattaria che si è rivelata poco frequente e simile in entrambi i gruppi. Questi risultati si sono rivelati simili a quelli osservati nella nostra precedente esperienza ed in quei lavori che riportano l'incidenza dell'EE post-TIPS. Non possiamo escludere che completando lo studio sino al raggiungimento del sample size calcolato, non sarebbero stati evidenziati vantaggi in termini di EE. D'altro canto, se fosse stato dimostrato questo vantaggio, la maggior persistenza di complicanze dell'ipertensione portale osservata nel gruppo trattato con gli stent di calibro minore, avrebbe limitato l'utilizzo di questo presidio per la costruzione di una TIPS efficiente. Infatti, qualora questi stent fossero migliori di quelli di diametro maggiore in

termini di riduzione dell'incidenza dell'EE post-TIPS, tuttavia sono significativamente meno efficaci nel correggere/controllare in maniera adeguata l'ipertensione portale.

I risultati del nostro secondo sottoprogetto ci permettono pertanto di concludere che l'uso degli stent ricoperti da 8 mm di diametro sembra comportare una minore efficacia in termini di controllo dell'ipertensione portale e non fornire alcun vantaggio in termini di incidenza di encefalopatia epatica post-TIPS.

L'EE rimane, pertanto, un grave e non ancora risolto problema dopo la TIPS.

## APPENDICE I

### Tecnica di posizionamento della TIPS

La TIPS è una procedura “multi-fasica” che include quattro fasi:

1. la puntura della vena giugulare
2. l’incannulazione della vena epatica
3. la puntura della vena porta
4. la selezione dello stent
5. il posizionamento dello stent

Il paziente viene posizionato sul tavolo angiografico supino con la testa leggermente ruotata sul lato sinistro. Le procedure sono praticate con il paziente sotto profonda sedazione utilizzando una maschera laringea con una miscela di O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O e isoflurano (1%–2%) [104]. Il giorno prima della procedura deve essere intrapreso un trattamento antibiotico e.v. (ad es, ceftriaxone o piperacillina) e continuato per 48 ore.

#### *1. Puntura della vena giugulare*

La principale via di accesso è rappresentata dalla vena giugulare interna destra in modo che l’ago possa effettuare un percorso più rettilineo possibile durante la puntura della vena porta. Inoltre, da questo lato, non ci sono dotti linfatici e spesso l’apice del polmone destro è posto più in basso rispetto al controlaterale. La vena giugulare interna destra è localizzata 0,5 cm lateralmente all’arteria carotide comune. La puntura viene praticata di solito con tecnica “alla cieca”, pungendo all’apice dell’angolo formato dai due capi del muscolo sternoscleidomastoideo. L’utilizzo della guida ecografica rende la puntura notevolmente più semplice riducendo il rischio di ematoma o pneumotorace. La vena giugulare viene punta con un ago da 18 G diretto verso il capezzolo omolaterale e approssimativamente al terzo medio della clavicola con una leggera aspirazione. La percentuale di successo della puntura della vena giugulare varia dal 75% al 99%. Alcune difficoltà sono state riportate in pazienti con colli grossi e corti o lunghi e sottili. Quando la giugulare interna destra non è accessibile per agenesia, occlusione o legatura chirurgica, devono essere prese in considerazione altre vie di accesso quali la vena giugulare esterna destra, la vena giugulare sinistra o la vena succlavia. Una volta punta la vena giugulare, una guida angolata idrofilica 0,035” (Terumo Co, Tokyo, Giappone) viene avanzata all’interno della giugulare fino alla vena cava inferiore. A questo livello, la guida deve essere manipolata con cautela onde evitare la comparsa di extrasistoli. Un introduttore da 12 F (35–40 cm di lunghezza, Daig Co, Minnesota, USA) viene avanzato



fino all'atrio destro per effettuare la misurazione della pressione venosa centrale. La vena epatica viene cateterizzata direttamente usando la cannula metallica curva del set TIPS (Angiodynamics Inc, Queensberry, NY, USA) e la guida idrofilica (Terumo Co, Tokyo, Giappone). Successivamente, viene eseguita una flebografia per visualizzare la morfologia delle vene epatiche. E' preferibile creare lo shunt partendo dalla vena epatica destra fino a raggiungere il ramo destro della vena porta. La vena epatica media rappresenta un approccio più diretto verso il ramo sinistro della vena porta in prossimità della biforcazione. Tuttavia, è sempre preferibile praticare un tramite corto e diretto così da ridurre il trauma del parenchima epatico.

## *2. Puntura della vena porta*

Rappresenta la fase più delicata di tutta la procedura e richiede un'attenzione particolare per evitare il rischio di emorragia intraperitoneale secondaria ad un'eventuale perforazione della capsula epatica.

La puntura viene praticata generalmente attraverso la parete della vena epatica, 1–3 cm dall'origine. Una volta avanzato l'ago all'interno della vena epatica, questo viene ruotato anteriormente ed avanzato attraverso il parenchima epatico per 4–5 cm.

L'ago viene quindi lentamente reintrodotto praticando una leggera aspirazione con una siringa da 10 ml. Dopo aver aspirato sangue ed aver accertato il corretto sito di puntura con un'iniezione di mezzo di contrasto (Iomeron, Bracco SpA, Milano, Italia) nel sistema portale, la guida idrofilica viene avanzata nella vena splenica o nella vena mesenterica. La sede più utilizzata per la creazione dello shunt è il ramo destro della vena porta; la selezione del ramo sinistro della porta è necessaria, talvolta, nei pazienti con cirrosi avanzata perché l'atrofia del lobo epatico di destra è associato ad una posizione più mediale del ramo destro che non può essere raggiunto attraverso la vena epatica di destra.

Dopo l'incannulamento della vena porta e la misurazione della pressione per valutare il gradiente porto-sistemico, viene effettuata una portografia necessaria per valutare l'anatomia dell'albero portale. L'utilizzo del catetere pigtail centimetrato (Merit Medical Inc, South Jordan, UT, USA) è correlato alla possibilità di misurare correttamente la lunghezza dello shunt.

Gli stent ricoperti in PTFE (politetrafluoroetilene) presentano ottimi risultati quando l'intera lunghezza del tratto intraepatico, dalla vena porta alla giunzione della vena epatica con la vena cava inferiore, è ricoperto dallo stent [86]. Per ottenere una corretta valutazione del tratto intraepatico, può essere effettuata una doppia iniezione simultanea di mezzo di contrasto (Iomeron, Bracco SpA, Milano, Italia), attraverso il catetere angiografico posto nella vena

porta e attraverso l'introduttore posizionato all'origine della vena epatica. Dato che il catetere percorre generalmente il tratto più corto dello shunt, è consigliabile selezionare uno stent circa 1 cm più lungo rispetto alla misura ottenuta con il catetere centimetrato.

Successivamente, una guida super-stiff (Amplatz, Boston Scientific Co, Natick, MA, USA) è inserita nella vena splenica o mesenterica ed il tratto intraepatico viene dilatato con un catetere a palloncino a basso profilo ("Wanda", Boston Scientific Co, Natick, MA, USA) delle dimensioni corrispondenti al diametro dello stent.

### 3. *Scelta dello stent*

Il diametro dello stent deve essere stabilito in base a vari fattori: gradiente porto-sistemico, età del paziente, condizioni cliniche, grado di encefalopatia e funzionalità cardiaca. Nei pazienti anziani con ridotta funzionalità cardiaca ed epatica, per ridurre l'incidenza di encefalopatia epatica, dovrebbero essere utilizzati stent di piccolo calibro, non superiore ad 8 mm.

Il Viatorr (WL Gore e Associati, Flagstaff, AZ, USA) ha un design costituito da una parte rivestita in e-PTFE per il tratto intraepatico e da una porzione scoperta, lunga 2 cm, per la regione portale; è disponibile in commercio in differenti diametri (8, 10 e 12 mm) ed in differenti lunghezze (6, 7 e 8 cm). Un marker in oro indica il limite tra la regione ricoperta e quella non ricoperta. In più un altro piccolo marker in oro è incorporato nell'estremità prossimale della porzione ricoperta per migliorare l'immagine fluoroscopica durante il posizionamento del Viatorr.

### 4. *Posizionamento dello stent*

Il Viatorr (WL Gore e Associati, Flagstaff, AZ, USA) rappresenta a tutt'oggi l'unico stent ricoperto disponibile sul mercato specificatamente progettato per la TIPS. Il rilascio del Viatorr viene diviso in due fasi.

a) Rilascio della porzione scoperta. Un introduttore da 12 F deve essere avanzato nel sistema portale per almeno 3 cm. Una volta avanzato lo stent al suo interno, fino all'estremo distale, in porta, l'introduttore viene reintrodotto delicatamente per permettere il corretto rilascio della porzione non rivestita all'interno della vena porta.

Va sottolineato che non è possibile riposizionare il segmento scoperto della protesi in caso di rilascio non corretto. Dopo aver completato il rilascio della porzione non rivestita, tutto il sistema viene reintrodotto fino ad avvertire una resistenza che indica che la parte prossimale dello stent si trova ora a livello della giunzione tra la vena porta ed il tratto intraepatico.

b) Rilascio della porzione rivestita. Una volta confermato il corretto posizionamento della porzione non ricoperta all'interno della vena porta, l'introduttore viene reintrodotto fino

all'estremo prossimale della protesi, in corrispondenza della giunzione tra vena epatica e vena cava inferiore e, tenendo fermo il sistema, la porzione ricoperta viene rilasciata tirando l'apposito filo.

La protesi viene poi dilatata con il pallone per angioplastica utilizzato precedentemente per la dilatazione del tramite intraepatico.

Successivamente, viene effettuata una venografia per valutare il corretto funzionamento dello shunt. Il gradiente porto-sistemico viene nuovamente misurato così da confermare il successo emodinamico della procedura (gradiente porto-sistemico < 12 mmHg).

## APPENDICE II

### Tecnica di riduzione di calibro dello shunt

La principale via di accesso è rappresentata dalla vena giugulare interna destra che, in condizioni sterili, viene incannulata con un ago 18-G. Una volta punta la vena giugulare, un introduttore da 10-F di 25 centimetri di lunghezza (St. Jude Medical Division Inc., Minnetonka, MG, USA) è avanzato all'interno della giugulare ed è condotto, attraverso la vena cava inferiore, fino nella vena epatica. Una guida angolata idrofilica 0,035'' (Terumo Co, Tokyo, Giappone) viene quindi avanzata attraverso la TIPS fino alla vena mesenterica superiore. Viene quindi effettuata una portografia mediante un catetere pigtail e viene misurato il gradiente porto-sistemico.

La riduzione dello shunt è realizzata tramite il posizionamento, all'interno dello shunt, di uno stent ricoperto di PTFE espansibile con palloncino (Jostent). Un filo da sutura riassorbibile 3-0 (Vicryl, Prodotti Ethicon, Johnson & Johnson Intl., Sommerville, NJ, USA) viene annodato nella porzione centrale del catetere a palloncino da 10 millimetri x 4 centimetri (Wanda, Boston Scientific Inc., Natick, MA, USA). La legatura centrale del palloncino permette soltanto la dilatazione di entrambe le estremità dello stent, conferendogli così un aspetto "a clessidra". Il palloncino viene quindi gonfiato con soluzione fisiologica per verificare che il corretto posizionamento del filo da sutura consenta la dilatazione soltanto di entrambe le estremità. Un Jostent (Ø 6-12 millimetri), di 38 millimetri di lunghezza, è unito manualmente sul palloncino. Il Jostent è uno stent espansibile con catetere a palloncino con un design a sandwich ed è costituito da uno strato sottile di PTFE disposto fra due stent di acciaio inossidabile (316 L); presenta una resistenza radiale molto alta, un profilo basso ed una buona flessibilità. È attualmente disponibile sul mercato europeo di due diametri (4-9 millimetri e 6-12 millimetri) e di lunghezze differenti (17, 28, 38, 48 e 58 millimetri). Lo stent, montato su un catetere a palloncino, viene fatto avanzare all'interno dell'introduttore nello stent Viatorr fino a raggiungere la posizione desiderata. L'introduttore viene quindi tirato indietro ed il palloncino viene gonfiato. La parte prossimale e distale del palloncino vengono completamente dilatate fino a 10 millimetri, mentre la porzione centrale è soltanto parzialmente espansa per la presenza del filo da sutura. Dopo la rimozione del palloncino da 10 mm, un catetere a palloncino da 5 millimetri viene inserito per dilatare la porzione centrale dello stent fino a raggiungere il diametro interno desiderato. Viene infine effettuata una portografia per visualizzare il flusso residuo all'interno dello shunt e viene nuovamente misurato il gradiente porto-sistemico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Parson-Smith BG et al. The electroencephalography in liver disease. *Lancet* 1952; 2: 867-871.
- 2) Lockwood,A.H., Yap,E.W., Wong,W.H. (1991a). Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 11, 337-341.
- 3) Lockwood,A.H., Yap,E.W., Rhoades,H.M., Wong,W.H. (1991b). Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 11, 331-336.
- 4) Lockwood,A.H., Murphy,B.W., Donnelly,K.Z., Mahl,T.C., Perini,S. (1993). Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 18, 1061-1068.
- 5) Rössle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165-171.
- 6) Sanjal AJ, Freedman AM, Luketic VA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138-146
- 7) Cabrera J, Maynar M, Granados R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996; 110: 832-839.
- 8) Sauer P, Theilman L, Stremmer W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1623-1631.

- 9) Rössle M, Deibert P, Haag K, et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997; 349:1043-1049.
- 10) Merli M, Salerno F, Riggio O, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1998; 27: 40-45.
- 11) Garcia-Villarreal L, Martinez-Lagares F, Sierra A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology* 1999; 29: 27-32.
- 12) Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332: 1192-1197.
- 13) Quiroga J, Sangro B, Nunez M, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995; 21: 986-994.
- 14) Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25: 135-144.
- 15) Rössle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701-1707.
- 16) Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Ruiz Del Arbol L, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-1847.
- 17) Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, Nicolini A, Salvatori F, and GIST. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in

cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-635.

- 18) Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T, and the NASTRA group. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
- 19) Strauss RM, Martin LG, Kaufman SL, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of symptomatic cirrhotic hydrothorax. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (9): 1520-1522.
- 20) Gordon FD, Anastopoulos HAT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic refractory hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997; 25: 1366-1369.
- 21) D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
- 22) Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 653-659.
- 23) Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacological treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-615.
- 24) De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatology* 2005; 43: 167-176.
- 25) De Franchis R, Dell'Era A, Iannuzzi F. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 787-798.
- 26) Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 457-473.

- 27) Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (1): 75-79.
- 28) Jalan R, John TG, Redhead DN et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1932-1937.
- 29) La Berge JM, Somberg KA, Lake JR, et al. Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. *Gastroenterology* 1995; 108: 1143-1151.
- 30) Le Moine O, Devier J, Ghysels M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt as rescue treatment after sclerotherapy failure in variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1994; 207: 23-28.
- 31) Mc Cormick PA, Dick R, Panagou EB, et al. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. *Br J Surg* 1994 ; 81: 1324-1327.
- 32) Gerbes AL, Gulberg V, Waggerhauser T, Holl J, Reiser M Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for variceal bleeding in portal hypertension. Comparison of emergency and elective interventions. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2463-2469.
- 33) Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Disease. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41: 386-400.
- 34) Gimson AES, Ramage JK, Panos Mz et al. Randomised trial of variceal bleeding banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 1993; 342: 391-394.
- 35) Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. A prospective, randomised trial of injection sclerotherapy versus banding ligation in the management of bleeding oesophageal varices. *Hepatology*



1995; 22: 466-471.

- 36) Hou MC, Lin HC, Kuo BIT et al. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; 21: 1517-1522.
- 37) Sarin SK, Goyal AJ, Guptan RC, Murthy MS. Randomized prospective trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation for bleeding esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and recurrences. *J Hepatol* 1997; 26: 826-832.
- 38) Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-287.
- 39) Sanyal AJ, Freedman AM, Velimir A et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1997; 126: 849-857.
- 40) 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 Int Med* 1997; 126: 858-865.
- 41) Jalan R, Forrest H, Stanley AJ, Redhead DR, Forbes J, Dillon JF, MacGilchrist AJ et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding of esophageal varices. *Hepatology* 1997; 26: 1115-1122.
- 42) Papatheodoridis GV, Goulis J, Lenadro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-622.
- 43) Luca A, D'Amico G, Galla R, et al. TIPS for prevention for recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999; 212: 411-421.

- 44) Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Borrougns AK. “Salvage” transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; 114: 981-987.
- 45) Stanley AJ, Jalan HM, Redhead DN, Boucher IAD, Hayes PC. A comparison between gastric and esophageal variceal haemorrhage treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 171-176.
- 46) Barange K, Peron JM, Imani K, Otal P, Payen JL, Rousseau H, Pascal JP, Joffre F, Vinel JP. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. *Hepatology* 1999; 30: 1139-1143.
- 47) Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266.
- 48) D’Amico G, Luca A, Morabito A, et al. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 1282-1293.
- 49) Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43: 990-996.
- 50) Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, Pruvot FR, Ernst O, Paris JC, Lebrec D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005; 25: 349-356.
- 51) Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; 133:825–834.
- 52) Vangeli M, Patch D, Terreni N, Tibbals J, et al. Bleeding ectopic varices. Treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and embolisation. *J Hepatol* 2004;

41: 560-566.

- 53) Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, Octeotride, Albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 55-64.
- 54) Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Suarez Y, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2005; 35: 132-139.
- 55) Kori I, Bar-Zohar D, Carmiel-Haggai M, Samuels D, et al. Budd-Chiari Syndrome and acute portal vein thrombosis: management by a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and portal vein interventions via a TIPS. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 417-421.
- 56) Selim KM, Akriadiadis EA, Zuchermann E, Chen D et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455-458.
- 57) Pugh RNH, Murray Lyon IM, Dawson JC. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-664.
- 58) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
- 59) Sanjal AJ, Freedman A, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994; 20: 46-55.
- 60) Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND, Hayes PC. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal haemorrhage. *Journal of Hepatology* 1995;23:123-128.
- 61) Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts JP, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995;90(4):549-555.

- 62) Riggio O, Merli M, Pedretti R, Meddi P, Lionetti R, Rossi P, Bezzi M, Salvatori F, Ugonotti U, Fiaccadori F, and Capocaccia L. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sc* 1996; 41(3): 578- 584.
- 63) Zuckerman DA, Darcy MD, Bocchini TP, et al. Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: analysis and incidence of potential risk factors. *American Journal of Radiology*;169:1727-1731.
- 64) Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Munke H, Unterberg K, Zumhasch U, Figulla HR, Werner G, Hartmann H, Ramadori G. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215-1225.
- 65) Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, Attili AF, Merli M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 674-679.
- 66) Lind CD, Malisch TW, Chong WK, et al. Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994; 106: 1277-1283.
- 67) Haskal ZJ, Pentecost MJ, Soulen MC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt stenosis and revision: early and midterm results. *AJR* 1994; 163:439-444.
- 68) Saxon RR, Ross PL, Mendel-Hartvig J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency and the importance of stenosis location in the development of recurrent symptoms. *Radiology* 1998; 207: 683-693.
- 69) Sterling KM, Darcy MD. Stenosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: presentation and management. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 239-244.
- 70) Nazarian GK, Ferral H, Castaneda-Zuniga WR, et al. Development of stenoses in transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology* 1994; 192: 231-234.
- 71) Latimer J, Bawa SM, Rees CJ, et al. Patency and reintervention rates during routine

TIPSS surveillance. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 234-239.

- 72) Saxon RR, Mendel-Hartvig J, Corless CL, Rabkin J, Uchida BT, Nishimine K et al. Bile duct injury as a major cause of stenosis and occlusion in transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparative histopathologic analysis in humans and swine. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 487-497.
- 73) Jalan R, Harrison DJ, Redhead DN, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS) occlusion and the role of biliary venous fistulae. *J Hepatol* 1996; 24: 169-176.
- 74) Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierragi MT et al. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 1997; 25: 1064-1069.
- 75) LaBerge JM, Ferrell LD, Ring EJ, Gordon RL. Histopathologic study of stenotic and occluded transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 779-786.
- 76) Hausegger K, Sternthal HM, Klein GE, Karaic R, Stauber R, Zenker G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: angiographic follow-up and secondary interventions. *Radiology* 1994; 191: 177-181.
- 77) Tanihata H, Saxon RR, Kubota Y, Pavcnik D, Uchida BT, Rosch J et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with silicone-covered Wallstents: results in a swine model. *Radiology* 1997; 205: 181-184.
- 78) Otal P, Rousseau H, Vinel JP, Ducoin H, Hassissance S, Joffre F. High occlusion rate in experimental transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with a Dacron-covered nitinol stent. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 183-186.
- 79) Haskal ZJ, Brennecke LH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts formed with polyethylene terephthalate-covered stents: experimental evaluation in pigs. *Radiology* 1999; 213: 853-859.
- 80) Bloch R, Pavcnik D, Uchida BT, Krajina A, Kamino T, Timmermans H et al. Polyurethane-coated Dacron-covered stent-grafts for TIPS: results in swine. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 497-500.

- 81) Cejna M, Thurnher S, Pidlich J, Kaserer K, Schoder M, Lammer J. Primary implantation of polyester-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts (TIPSS): a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 305-310.
- 82) Nishimine K, Saxon RR, Kilchikawa K, Mandel-Hartvig J, Timmermans HA, Shim HJ et al. Improved transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency with PTFE-covered stent-grafts: experimental results in swine. *Radiology* 1995; 196: 341-347.
- 83) Haskal ZJ, Davis A, McAllister A, furth EE. PTFE-encapsulated endovascular stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunts: experimental evaluation. *Radiology* 1997; 205: 682-688.
- 84) Saxon RR, Timmermans HA, Uchida BT, Petersen BD, Benner KG, Rabkin J et al. Stent-grafts for revision of TIPS stenoses and occlusions: a clinical pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 539-548.
- 85) Andrews RT, Saxon RR, Bloch RD, Petersen BD, Uchida BT, Rabkin JM et al. Stent-grafts for de novo TIPS: technique and early results. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 1371-1378.
- 86) Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999; 213: 759-766.
- 87) Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher SA, Hittmair K, Schoder M, Lammer J. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with stent-grafts: initial experiences with a polytetrafluoroethylene-covered nitinol endoprosthesis. *Radiology* 2001; 221: 437-446.
- 88) 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; 178: 141-147.
- 89) Maleaux G, Nevens F, Wilmer A, Heye S, et al. Early and long-term clinical and radiological follow-up results of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *Eur Radiol* 2004; 14: 1842-1850.

- 90) Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Hackl F et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Hepatology* 2003; 38: 1043-1050.
- 91) Charon JPM, Alaeddin FH, Pimpalwar SA, Fay DM, Olliff SP, Jackson RW, Edwards RD, Robertson IR, Rose JD, Moss JG. Results of retrospective multicenter trial of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1219-1230.
- 92) Vignali C, Bargellini I, Grosso M, Passalacqua G, Maglione F, Pedrazzini F, Filari P, Niola R, Cioni R, Petruzzi P. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an italian multicenter study. *AJR* 2005; 185: 472-480.
- 93) Barrio J, Ripoll C, Banares R, Echenagusia A, Catalina MV, Camunez F, Simo G, Santos L. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *European Journal of Radiology* 2005; 55: 120-124.
- 94) Ockenga J, Kroencke TJ, Schuetz T, Paluth M, Kasim E, Petersein J, Schmidt HJ, Lochs H. Covered transjugular intrahepatic portosystemic stents maintain lower portal pressure and require fewer reinterventions than uncovered stents. *Scand J Gastroenterol* 2004; 10: 994-999.
- 95) Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrgrargues G, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; 126: 469-475.
- 96) Bureau C, Pagan JCG, Layragues GP, Metivier S, Bellot PP, Otal P, Peron JM 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 International* 2007; 27: 742-747.
- 97) Angeloni S, Merli M, Salvatori F, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, Attili AF, Rossi P, Riggio O. Polytetrafluorethylene-covered stent-graft for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:280-285.
- 98) Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding:

an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 249-252.

- 99) Morgan MY, Amodio P. Treatment for hepatic encephalopathy: tips from TIPS? *J Hepatol* 2005; 42: 626-628.
- 100) Riggio O, Nicolao F, Angeloni S, Masini A, Fanelli F, Salvatori F, Efrati C, Merli M. Intractable hepatic encephalopathy after tips with polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:570-2.
- 101) The Italian Liver Cirrhosis Project. Reliability of endoscopy in the assessment of varices features. *J Hepatol* 1987; 4: 93-98.
- 102) Amodio P. et al. Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin. Exp. Res.* 2002, 14, 117-131.
- 103) Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 674-679.
- 104) Sampietro G, Rossi P, Di Marco P. Use of a laryngeal mask in transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 169.