Prophylaxe und Therapie der Ösophagusvarizen

A. Schmassmann, A. Di Nicola

Einleitung

Etwa 90% aller Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Krankheitsverlauf Ösophagusvarizen [1, 2], jedoch erleiden nur etwa 1/3 der Patienten mit Leberzirrhose eine Blutung [1–8]. Die Varizenblutung ist immer ein dramatisches Ereignis von grosser prognostischer Bedeutung, und die Mortalität einer akuten Blutungsepisode beträgt immer noch etwa 30% [1–8]. Überlebt der Zirrhotiker die Blutung, erleidet er ohne therapeutische Intervention in 70–80% der Fälle eine Rezidivblutung, am häufigsten wenige Tage bis Wochen nach der Erstblutung [8]. Für die Mortalität ist letztlich die Leberfunktion entscheidend. Der Zirrhotiker wird nach Child in die prognostisch wichtigen Stadien A, B oder C eingeteilt [1]. Eine Rezidivblutung innerhalb der ersten 2 Jahre hat bei einem Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A eine Mortalität von 22–31%, Child-B/C eine Mortalität von 43–62% [9]. Drei Jahre nach der Varizenerstblutung leben insgesamt nur noch ein Drittel der Patienten [1].

Vasoaktive Medikamente und endoskopische Therapieverfahren haben sich als Standardtherapie, TIPS und Shuntoperationen als Reservetherapien in den verschiedenen klinischen Situationen etabliert. Neue medikamentöse, endoskopische, radiologische oder chirurgische Therapiekonzepte müssen sich vor Anwendung im klinischen Alltag bezüglich Blutungsrate, Mortalität, Lebensqualität und Kosten/Nutzen gegenüber den Standardtherapien in qualitativ hochwertigen Studien durchsetzen. Die wesentlichen klinischen Situationen zur Prüfung neuer Behandlungskonzepte sind die akute Varizenblutung und in der chronischen Phase die Prophylaxe der Erstblutung (Primärprophylaxe) und des Blutungsrezidivs (Sekundärprophylaxe). Darüber hinaus finden mehrere Therapieformen ihre etablierte Anwendung als Reservetherapie bei Versagen der Standardtherapie.

Zur Einhaltung des Umfangs dieser Arbeit kann nur auf einzelne, häufig zitierte und wegbereitende Studien und Meta-Analysen, nicht jedoch auf alle Originalarbeiten eingegangen werden. Unzählige Publikationen mit teils widersprüchlichen Resultaten und Empfehlungen haben häufig zu Verwirrungen geführt. Diese Übersichtsarbeit versucht mittels Differenzierung der etablierten Therapieverfahren «Irrungen» aufzuzeigen und «Wirrungen» zu entflechten.

Therapeutische Ansatzpunkte

Ziel sämtlicher Therapiekonzepte ist es, entweder den portosystemischen Druckgradienten zu senken oder lokal gezielt die Ösophagusvarizen zu behandeln [1, 5–9].

Senkung des portosystemischen Druckgradienten. Der Druckgradient zwischen portalvenöser und hepatisch-venöser Strombahn ist bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht.

Ein erhöhter Gefässwiderstand in der zirrhotisch umgebauten Leber und ein verstärkter splanchnischer Bluteinstrom in die portale Strombahn (hyperdyname Zirkulation) führen zur portalen Hypertension, zu portal-systemischen Kollateralen und letztlich zu den bedrohlichen Ösophagusvarizen [1, 10]. Radiologisch oder chirurgisch angelegte porto-systemische Shunts vermindern den Widerstand und können über diesen Faktor den portosystemischen Druckgradienten rasch senken. Als medikamentöse Therapie vermindern Vasokonstriktoren und teilweise Vasodilatoren den porto-systemischen Druckgradienten über eine Reduktion des splanchnischen Bluteinstroms [1, 10]. Sämtliche vorgenannten Therapiekonzepte können jedoch zu einer Verschlechterung der bereits komprimitierten Leberdurchblutung führen und riskieren weitere Einbussen in der Leberfunktion. Die Shunt-Anlage führt zudem zu einer Steigerung des Umgehungskreislaufs mit potentieller Verschlechterung einer Enzephalopathie [5–7].

Gezielte lokale Therapie der Ösophagusvarizen. Die meisten akuten Blutungen stammen von Varizen im distalen Ösophagus, da die Venen im distalen Ösophagus unmittelbar subepithelial liegen und sich somit leicht zu Varizen vergrössern können. Venen im mittleren und proximalen Ösophagus sowie im Magen und Darm liegen tiefer in der Submukosa, weshalb Blutungen aus Fundus- und Darmvarizen eher selten auftreten. Endoskopische Therapieverfahren versuchen mittels Varizenligatur oder Sklerotherapie die varikösen Schwachstellen zu stabilisieren, wobei als Vorteil weder die Leberfunktion noch die Hirnleistung stark beeinträchtigt werden. Als Nachteil der endoskopischen Therapie sind potentielle Blutungsrezidive aus neuen Schwachstellen zu erwähnen, die dann nicht nur im Ösophagus sondern

Medizinische Klinik,
Kantonales Spital
Sursee-Wolhusen

Korrespondenz:
Prof. A. Schmassmann
Medizinische Klinik KSSW
Postfach 683
CH-6210 Sursee

Adrian.Schmassmann@kss.gsd.lu.ch

auch im Magen auftreten können, wo sie endoskopisch nicht (portalhypertensive Gastropathie) oder nur mit erhöhtem Risiko (Magenvarizen) therapierbar sind [1, 10].

Additive Therapiekonzepte. Aufgrund der beschriebenen unterschiedlichen Wirkungsprinzipien und Nebenwirkungsprofile sind additive Therapiekonzepte «therapeutische Endoskopie plus Medikamente» sowie «therapeutische Endoskopie als Primär- und Shuntanlage als Reservetherapie» sinnvoll. Die einzelnen Therapieoptionen können wahlweise und zeitlich der klinischen Situation angepasst kombiniert werden.

Akute Ösophagusvarizenblutung

Die akute Ösophagusvarizenblutung ist ein dramatisches Ereignis mit schlecht vorhersehbarem Ausgang. Bei etwa 40% der Patienten steht die Blutung spontan, bei etwa 60–85% unter vasoaktiver Medikation und bei etwa 85–90% in Kombination mit endoskopischer Therapie (inklusiv Ballonkompressionssonden). Die verbleibenden 10–15% können nur noch mittels notfallmässiger TIPS-Einlage therapiert werden [1, 10–14].
Anschliessend an intensivmedizinische Massnahmen und der Verabreichung von vasoaktiven Medikamenten erfolgt zur Diagnosesicherung und Therapie die Notfallendoskopie. Diagnostisch erfolgt während der Endoskopie die Bestimmung der Blutungsaktivität (etwa 25% spritzend bzw. sickernd und etwa 75% Stigmata nach abgelaufener Blutung), die Gradierung der Ösophagusvarizen und die Erhebung von Zusatzbefunden (Magenvarizen, portalhypertensive Gastropathie, zusätzlich gastroduodenale Erosionen und Ulzera). Die Ösophagusvarizen werden in Grad I (kleine Varizen), II (mittelgrosse Varizen), III (grosse Varizen) und IV (Varizen mit oberflächlichen «red color signs») eingeteilt. Nach Diagnosestellung erfolgt als etablierte Standardtherapie die Varizenligatur (bei spritzender Blutung eventuell Sklerotherapie oder Einlage einer Kompressionssonde) [1, 10].
Folgende blutungsstabilisierende Massnahmen stehen prinzipiell zur Verfügung: Die vasoaktive Medikation, die therapeutische Endoskopie (Varizenligatur, Verödungs-/Okklusions-Sklerotherapie), die Einlage von Kompressionssonden, die TIPS-Einlage und die Chirurgie (Tabelle 1).

Tabelle 1.
Akute Ösophagusvarizenblutung.

Standardtherapie
Vasoaktive Medikamente*
Varizenligatur**
Etablierte Reservetherapie
Kompressionssonden
Notfallmässiger TIPS
Umstrittene Therapien
TIPS als Standardtherapie
Verlassene Therapien
Shunt-OP (bei akuter Blutung)
Devaskularisations-OP

* Terlipressin (evtl. + Nitrate) oder Oktreotide
** Sklerotherapie in Spezialfällen

Pharmakotherapie. Die vasoaktive Medikation mit Vasopressin, Vasopressin plus Nitroglyzerin, Terlipressin, Terlipressin plus Nitroglyzerin, Somatostatin und Oktreotide wurden bei der akuten Varizenblutung in vielen Studien erprobt [12, 13]. Vasopressin und Terlipressin wirken über eine Vasokonstriktion in den splanchnischen Arteriolen und reduzieren damit den portal-venösen Blutfluss und Druck. Die Rate der Blutungsstabilisierung konnte von spontan 40% (Plazebogruppe) mit diesen Medikamenten auf etwa 60–85% gesteigert werden. Anschliessend muss eine Zusatztherapie wie die Varizenligatur durchgeführt werden, um das hohe Risiko eines Blutungsfrührezidivs zu senken [10–14].
Vasopressin wurde aufgrund der vielen Nebenwirkungen durch das deutlich besser verträgliche Vasopressin-Anologon Terlipressin ersetzt. In kontrollierten Studien stabilisierte Terlipressin häufiger als Plazebo [15, 16], Vasopressin [17] oder Vasopressin plus Nitroglyzerin [18] eine Varizenblutung und führte als einziges Medikament allein [16] oder in Kombination mit Nitroglyzerin [19] zu einer signifikanten Mortalitätssenkung.
Das gastrointestinale Hormon Somatostatin hat bei minimalen systemischen Nebenwirkungen eine ähnlich günstige Wirkung auf die Stabilisierung der Blutungsrate wie Terlipressin, zeigt aber aufgrund seines hohen Marktpreises und ohne Nachweis einer Mortalitätssenkung ein ungünstiges Kosten/Nutzen-Verhältnis [1, 10, 20, 21]. Oktreotide, ein kostengünstigeres, länger wirksames synthetisches Somatostatin-Anologon, stoppte in klinischen Studien die Varizenblutung bei sehr guter Verträglichkeit häufiger als Vasopressin [22] und zeigte eine ähnliche Wirkung wie Terlipressin und die endoskopische Sklerotherapie [10, 23]. Als Zusatztherapie zur endoskopischen Notfalltherapie konnte Oktreotide die Blutungsrezidivrate und den Transfusionsbedarf, nicht aber die Mortalität, signifikant senken [24, 25].
Die vasoaktive Medikation wird von den Spezialisten aufgrund des nachweislich positiven

Effektes auf die Blutungsrezidivrate und den Transfusionsbedarf mehrheitlich empfohlen. Zudem wird argumentiert, dass die Endoskopie nach Stabilisierung der Blutung unter einer vasoaktiven Medikation zeitlich besser geplant und unter besseren Sichtverhältnissen durchgeführt werden kann. Zudem wird auf die Möglichkeit einer frühzeitigen Verabreichung (z.B. durch Allgemeininternisten oder sogar paramedizinisches Personal) hingewiesen, da aufgrund des Blutungsschocks eine Therapie im Frühstadium entscheidend sein kann, um die bereits komprimitierte Leberdurchblutung nicht weiter zu gefährden. Medikamentenwahl (Terlipressin, Terlipressin plus Nitroglyzerin oder Oktreotide), Dosis und Zeitpunkt der Applikation werden kontrovers diskutiert und auch unterschiedlich gehandhabt. Die Gegner der vasoaktiven Medikamente weisen darauf hin, dass viele Patienten unnötig therapiert werden, obwohl die Mortalität nur wenig (Terlipressin) oder nicht sicher (Oktreotide) beeinflusst wird. Trotz der tendenziell besseren Studienresultate für Terlipressin auf die Mortalität, wird Oktreotide aufgrund der geringeren systemischen Nebenwirkungen häufig der Vorzug gegeben.

Endoskopische Varizenligatur / Sklerotherapie. Die Effizienz der endoskopischen Therapie (Varizenligatur oder Sklerotherapie) konnte in vielen Studien überzeugend dokumentiert werden [26–31]. Mittels endoskopischer Therapie (allein oder kombiniert mit vasoaktiver Medikation) kann die Varizenblutung bei 85–90% der Patienten stabilisiert werden. Bei der Varizenligatur werden die Ösophagusvarizen mittels endoskopisch über die Varizen plazierten Gummibändern (etwa 3–8 Gummibänder/Sitzung) ligiert. Nach Abfallen der ligierten Varizen entstehen flache Ulzera, die in 1–3 Wochen narbig abheilen. Bei der Sklerotherapie wird ein Verödungsmittel (häufig Polidocanol) meist varikös und paravarikös injiziert; anschliessend thrombosieren die Varizen, die Schleimhaut exulzeriert, und es entstehen verschieden grosse Ulzera, die in 1–4 Wochen narbig abheilen. Die sogenannte Okklusions-Sklerotherapie (meist mit dem Kunstharz Zyanoakrylat) wird selten und dann vorwiegend für Magenvarizen angewandt [14].
Vergleichende Studien zwischen Varizenligatur und Sklerotherapie haben gezeigt, dass die Varizenligatur weniger Nebenwirkungen verursacht und weniger Endoskopiesitzungen bedarf. Dies ergibt für die endoskopische Varizenligatur einen höheren Nutzen bei geringerem Risiko, geringere Frührezidivblutungen und tendenziell eine geringere Mortalität [1, 26–28]. Die Varizenligatur ist deshalb derzeit bei der akuten Varizenblutung die Therapie der Wahl [26]. Die Sklerotherapie ist vorwiegend im chronischen Stadium zur Erhaltung der guten Varizenligaturresultate indiziert (siehe Sekundärprophylaxe) [30]. In 10–15% der Fälle kann die Blutung trotz Varizenligatur oder Sklerotherapie kombiniert mit vasoaktiven Medikamenten nicht stabilisiert werden. In diesen Fällen können die Patienten vorübergehend fast immer mit einer Kompressionssonde (Linton-Nachlas oder Sengstaken-Blakemore-Sonde) stabilisiert werden. Je nach Gesamtsituation muss dann entschieden werden, ob der Patient für einen Notfall-TIPS qualifiziert [11].

TIPS und Notfalloperationen. Die radiologische Einlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) erlaubt eine rasche Senkung des portal-venösen Drucks ohne operativen Eingriff. Die Untersuchung ist technisch schwierig und gelingt in guten Zentren bei etwa 90% der Patienten. Als grosser Nachteil der TIPS-Einlage erhöht sich die Enzephalopathierate um etwa 15–20%. Bei Notfall-TIPS-Einlagen beträgt die Frühletalität etwa 20%, und die 3-Monats-Überlebensrate liegt in den meisten Studien unter 60% [32]. Vor allem Patienten mit später vorgesehener Lebertransplantation profitieren von diesem Eingriff. Die TIPS-Einlage ist die akzeptierte Reservemethode der Wahl, falls die Varizenblutung mittels medikamentöser und endoskopischer Massnahmen nicht stabilisiert werden kann. Zudem erlaubt die TIPS-Einlage Varizen selektiv via Shunt zu embolisieren.
Der chirurgische Notfallshunt wird heute aufgrund der hohen Mortalität (40–90%) kaum noch durchgeführt. In ausgewählten Fällen mit fehlender Verlegungsmöglichkeit kann als minimale überbrückende Massnahme eine chirurgische Ösophagustranssektion mit dem Staplergerät durchgeführt werden [33].

Langzeittherapie: Primärprophylaxe

Aufgrund der hohen Frühmortalität der Varizenblutung weckt die Primärprophylaxe grosses Interesse. Da aber nur etwa $^1/_3$ der Zirrhotiker je bluten wird, bedeutet Primärprophylaxe ohne optimale Risikostratifikation eine unnötige Therapie für etwa $^2/_3$ der Patienten. Deshalb müssen alle potentiellen Risikopatienten (Zirrhotiker) endoskopisch untersucht werden. Zudem muss die Primärprophylaxe einfach durchführbar und nebenwirkungsarm sein. Das Risiko einer Ösophagusvarizenblutung kann endoskopisch am besten abgeschätzt werden. Sind bei einem Zirrhotiker endoskopisch keine Ösophagusvarizen nachweisbar, wird eine Kontrollendoskopie nach 2 Jahren empfohlen, bei nachweislich kleinen Varizen (Grad I) bereits nach einem Jahr. Patienten mit

Varizen Grad II–IV sollten primär eine β-Blocker-Therapie erhalten (Tabelle 2).

Pharmakotherapie. Nicht-selektive β-Blocker reduzieren den portal-venösen Druck durch splanchnische Vasokonstriktion und Verminderung des Herzzeitvolumens [34–37]. Die β-Blocker sollten einschleichend dosiert werden mit dem Ziel, die Herzfrequenz in Ruhe um etwa 25% zu senken. Meta-Analysen belegen, dass die nicht-selektiven β-Blocker Propranolol und Nadolol das Risiko einer Erstvarizenblutung signifikant bis etwa 40% senken [34–37]. Keine Studie zeigte allerdings einen signifikanten Effekt auf die Mortalität. Generell konnte bislang kein sicherer Effekt der β-Blockade auf die Mortalität nachgewiesen werden, Meta-Analysen zeigten allenfalls einen Trend zur Senkung der Mortalität um etwa 20% [34–37]. Isosorbid-5-Mononitrat und Propranolol sind in der Primärprophylaxe etwa gleich effektiv, wobei die Nitrate jedoch relativ viel Nebenwirkungen aufweisen. Die Kombinationstherapie β-Blocker plus Isosorbid-5-Mononitrat hat sich bis jetzt trotz einiger positiver Studienresultate [38, 39, 10–12] gegenüber der β-Blocker-Monotherapie nicht durchsetzen können, da bisher keine positive Wirkung auf die Mortalität dokumentiert wurde [11–14].
Die β-Blocker-Monotherapie gilt als etablierte und kostengünstige Therapie bei Patienten mit Ösophagusvarizen Grad II–IV [40]. Die β-Blocker-Therapie hat ihre grösste Effizienz bei Patienten mit guter Medikamentencompliance und im Child-Stadium B/C. Müssen β-Blocker wegen Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung auf den portal-venösen Fluss abgesetzt werden, kann auf Isosorbid-5-Mononitrat oder eventuell auf eine endoskopische Therapie gewechselt werden [41].

Tabelle 2.
Primärprophylaxe (vor Erstblutung).

Standardtherapie
β-Blocker bei Varizengrad II-IV *
Etablierte Reservetherapie
Nitrate
Umstrittene Therapien
β-Blocker + Nitrate
Varizenligatur
Sklerotherapie
Verlassene Therapien
Shunt-OP (als Primärprophylaxe)
Devaskularisations-OP

* Endoskopisches Screening von Risikopatienten notwendig

Endoskopische Varizenligatur/Sklerotherapie. Seit vielen Jahrzehnten werden prophylaktische Sklerotherapiestudien durchgeführt [1, 10–14]. Die bislang publizierten kontrollierten Studien weisen eine grosse Heterogenität bezüglich Einschlusskriterien und der Art und Dosierung des Sklerosierungsmittels auf. Obwohl eine Meta-Analyse bei Hochrisikopatienten einen signifikanten letalitätssenkenden Effekt für eine Sklerotherapie mit Polidocanol gezeigt hat, sind bei Einschluss aller Sklerosierungsverfahren die Ergebnisse hinsichtlich Blutungsinzidenz und Letalität sehr kritisch zu beurteilen [10]. Aufgrund der schwer vergleichbaren Daten ist die Sklerotherapie in der Primärprophylaxe stark umstritten. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate mit der potentiellen Gefahr, eine akute Varizenblutung auszulösen, hat sich die Mehrheit der Spezialisten gegen die prophylaktische Sklerotherapie entschieden [1, 10]. Extreme Verfechter wenden diese Methode immer noch gerne an und behandeln vor allem Patienten mit hohem Blutungsrisiko (Ösophagusvarizen Grad IV). Zunehmende Erkenntnisse über die Vor- und Nachteile der endoskopischen Massnahmen lassen vermuten, dass nach erfolgreicher Varizenligaturtherapie eine Sklerotherapie zur Erhaltung des Therapieerfolgs sinnvoll ist [30].
Der Hauptvorteil der Varizenligatur im Vergleich zur Sklerotherapie liegt in der geringeren Nebenwirkungsrate. Zwei Studien [42, 43] zeigten eine signifikante Reduktion der Blutungsrate in der Varizenligaturgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei eine der beiden Studien zudem über eine Mortalitätssenkung berichtete. Bei einer viel beachteten Studie mit Patienten mit hohem Blutungsrisiko war die Varizenligatur signifikant effizienter als Propanolol [44]. Die Studienresultate zur Varizenligatur sind zwar vielversprechend aber nicht ausreichend, um verbindliche Empfehlungen abzugeben. Patienten mit Ösophagusvarizen Grad IV, welche eine medikamentöse Primärprophylaxe nicht tolerieren oder einnehmen, könnten von einer prophylaktischen Varizenligatur profitieren.

Chirurgische Verfahren. Die chirurgischen Verfahren, die vorwiegend in den 60er Jahren durchgeführt wurden, sind gern zitierte Irrwege in der Therapie des Zirrhotikers [5–7]. Die chirurgischen Verfahren wie die Anlage von portokavalen oder splenorenalen Shunts verminderten zwar deutlich die Varizenblutungsrate, dies aber auf Kosten der Mortalität. Dieser Irrweg wurde dank sorgfältiger Aufarbeitung der Daten aufgezeigt und verlassen.

Langzeittherapie: Sekundärprophylaxe

Pharmakotherapie. Mehrere Plazebo-kontrollierte Studien und Meta-Analysen belegen, dass Propranolol oder Nadolol das 1- bis 2-Jahres-Risiko einer Rezidivvarizenblutung um etwa 40% senken. Einige Meta-Analysen fanden sogar eine signifikante Mortalitätssenkung [1, 10–12]. Vergleichende Studien zwischen β-Blocker- und Sklerotherapie zeigten ähnliche Raten für Rezidivblutungen und Mortalität. Demzufolge gilt heute die β-Blocker-Therapie als etablierte Sekundärprophylaxe (Tabelle 3). Die Kombinationstherapie β-Blocker plus Varizenligatur war in wenigen Studien der Monotherapie überlegen [12, 31]. Die Kombinationstherapie wird deshalb für spezielle klinische Situationen reserviert. In den folgenden drei klinischen Situationen nach akuter Varizenblutung gilt die Kombinationstherapie als akzeptiert: 1) in den ersten etwa 3 Monaten bis die Varizen endoskopisch eliminiert sind, 2) im Langzeitverlauf über Jahre falls trotz endoskopischer Therapie die Varizen rezidivieren und 3) bei schwerer portalhypertensiver Gastropathie. Die Kombinationstherapie β-Blocker plus Nitrate hat sich trotz teils positiven Studien aufgrund von Meta-Analysen gegenüber der β-Blocker-Monotherapie nicht durchgesetzt. Zudem ist die Kombinationstherapie mit relevanten Nebenwirkungen belastet [10–14].

Endoskopische Varizenligatur / Sklerotherapie. Im Anschluss an die endoskopische Varizenligatur nach akuter Blutung werden die Patienten mehrheitlich in ein endoskopisches Nachsorgeprogramm aufgenommen. Die Effizienz der endoskopischen Therapie (Varizenligatur oder Sklerotherapie) konnte in vielen Studien überzeugend dokumentiert werden, da das zu erwartende Risiko einer Rezidivblutung von bis zu 80% auf 40–50% gesenkt werden kann [10, 13]. Der therapeutische Effekt der Varizenligatur bzw. Sklerotherapie ist insgesamt vergleichbar mit der β-Blockertherapie, wobei die endoskopische Therapie tendenziell die leicht besseren Langzeitresultate zeigt [1, 10–14]. Vergleichende mittelfristige Studien zwischen Varizenligatur und Sklerotherapie haben gezeigt, dass die Varizenligatur deutlich weniger Nebenwirkungen verursacht, weniger Endoskopiesitzungen bedarf und eine geringere Blutungs-assoziierte Mortalität aufweist [10–14, 26]. In Langzeitstudien zeigte die Varizenligatur allerdings im Vergleich zur Sklerotherapie nach einem Jahr und nach drei Jahren eine etwas höhere Rezidivrate für Ösophagusvarizen [14]. Die gleichzeitige Therapie Varizenligatur plus Sklerotherapie war nicht besser als die alleinige Varizenligatur [29]. Die sequentielle Therapie, initial Varizenligatur, anschliessend tief-dosierte Sklerotherapie, hat positive Studiendaten [30] gezeigt und wird seit Jahren aus rein technischen Gründen bereits praktiziert. Damit werden die positiven Faktoren der Varizenligatur (sicher und rasch) mit den positiven Faktoren der Sklerotherapie (geringere Ösophagusvarizen-Rezidivrate) kombiniert [14].

Tabelle 3. Sekundärprophylaxe (nach Erstblutung).

Standardtherapie
Varizenligatur
β-Blocker
Etablierte Reservetherapie
TIPS*
Shunt-OP*
Lebertransplantation
Umstrittene Therapien
Sklerotherapie*
β-Blocker + Nitrate
Verlassene Therapien
Devaskularisations-OP

* (siehe auch Text)

TIPS. Die TIPS-Einlage wurde in vielen Studien mit der endoskopischen Varizenligatur bzw. Sklerotherapie verglichen. Meta-Analysen zeigten, dass die TIPS-Einlage die Rezidivblutungsrate zwar stark senkt (TIPS: etwa 15%, endoskopische Therapie: 45%), dies aber nur auf Kosten einer zusätzlichen Enzephalopathierate von 15–20% [45–47]. Eine Dysfunktion des TIPS erfordert regelmässige Nachkontrollen und trat bei 55% der Patienten auf. Die Mortalität wurde durch die TIPS-Einlage nicht verbessert [45–47]. Aufgrund dieser Studien, den relativ hohen Kosten (Einlage, Nachkontrollen und Re-Interventionen) und den Problemen des flächendeckenden Leistungsangebotes muss die TIPS-Einlage als therapeutische Reserve bei Versagen der medikamentösen und endoskopischen Therapie eingestuft werden. Ausserdem muss die TIPS-Einlage mit der Shuntoperation verglichen werden, bei der Shuntdysfunktionen mit etwa 5–10% deutlich seltener auftreten. Die TIPS-Einlage ist bei Patienten im Child-B/C-Stadium und geplanter Lebertransplantation als Überbrückungstherapie gut indiziert. Zudem kann die TIPS-Einlage bei Patienten mit Child B/C durchgeführt werden, wenn eine Shuntoperation als zu risikoreich angesehen bzw. vom Patienten abgelehnt wird.

Chirurgische Verfahren. Derzeit wird vorwiegend entweder der partielle mesokavale Shunt oder der splenorenale Shunt nach Warren

durchgeführt [48]. Beim mesokavalen Shunt wird eine Seit-zu-Seit-Anastomose mit einem künstlichen Interponat und limitierten Durchmesser (6–10 Millimeter) eingesetzt. Beim distalen spleno-renalen Shunt wird die Milzvene distal abgetragen und End-zu-Seit an die linke Nierenvene anastomosiert. Die Langzeitresultate der beiden Operationen sind vergleichbar. Im Vergleich zur endoskopischen Therapie sind die Rezidivblutungsraten deutlich tiefer und die Enzephalopathierate deutlich höher bei ähnlicher Mortalität. Aufgrund der Gefahr der Enzephalopathie gilt die Shuntoperation als etablierte Reservetherapie bei Versagen der endoskopischen und medikamentösen Therapie [49]. Zirrhotiker im Child-A-Stadium, die trotz adäquater medikamentöser bzw. endoskopischer Therapie an rezidivierenden Varizenblutungen leiden, stellen die besten OP-Kandidaten dar. Bei Zirrhotikern im Child-B/C-Stadium ohne Aussicht auf Lebertransplantation müssen die drei Therapieoptionen chirurgischer Shunt, TIPS oder fortgesetzte endoskopische Therapie aufgrund von Patientenwunsch, Medikamentencompliance, Enzephalopathie und lokaler Expertise sorgfältig abgewogen werden. Vergleichende Studien zwischen Shunt-Operation und TIPS-Einlage sind schwer zu interpretieren, da beide Eingriffe stark von der Geschicklichkeit und Erfahrung des Chirurgen bzw. Radiologen abhängt. Insgesamt scheint die Shuntoperation bei guten Operationskandidaten aufgrund der deutlich tieferen Shuntdysfunktionsrate bezüglich Nachkontrollen und Kosten die bessere Methode als die TIPS-Einlage zu sein.
Die orthotope Lebertransplantation ist im fortgeschrittenen Zirrhosestadium häufig die beste Lösung und stellt im Stadium Child B/C die einzige Therapieform mit guter Langzeitprognose dar, da die zur portalen Hypertension führende Grundkrankheit und nicht «nur» deren Symptome therapiert werden. Viele Patienten weisen allerdings für die Lebertransplantation Kontraindikationen auf (fehlende Compliance, Ko-Morbidität), so dass letztlich bei einem generellen Organspendermangel eine Lebertransplantation derzeit nur einer gut selektionierten Minderheit von Patienten vorbehalten ist.

Quintessenz

- Die Ösophagusvarizenblutung ist ein dramatisches Ereignis mit heutzutage immer noch hoher Mortalität und hohem Rezidivrisiko.
- Anschliessend an intensivmedizinische Notfallmassnahmen und der Verabreichung von vasoaktiven Medikamenten erfolgt zur Diagnosesicherung und Therapie die Notfallendoskopie mit Varizenligatur.
- Bei Persistenz der Blutung (endoskopische Therapieversager) erfolgt die transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS)-Einlage.
- Bei der Langzeittherapie werden für die Primärprophylaxe β-Blocker und für die Sekundärprophylaxe die endoskopische Varizenligatur als Standardtherapie empfohlen.
- Bei Blutungsrezidiven trotz adäquater Therapie erfolgt die TIPS-Einlage, die Shuntoperation oder bei gleichzeitig progredientem Leberversagen in ausgewählten Fällen die Lebertransplantation.
- Neue Therapiekonzepte müssen sich in mehreren qualitativ hochwertigen Studien bezüglich Blutungsrate, Mortalität, Lebensqualität und Kosten/Nutzen gegenüber den Standardtherapien bewähren. Zahlreiche Publikationen mit teils widersprüchlichen Resultaten und Empfehlungen führen häufig zu Verwirrungen.

Kommentar

Trotz zahlreicher Therapiestrategien und fortlaufenden Studien bleibt die Mortalität der Ösophagusvarizen enttäuschend hoch. Dies liegt daran, dass die Varizenblutung meist erst bei fortgeschrittener Leberzirrhose auftritt, und die nachweislich lebensverlängernden Therapieoptionen, im Gegensatz zur Anzahl der Behandlungsstrategien, rar sind. Zudem ist eine kausale Therapie, welche den progredienten Leberumbau mit zunehmender Leberfunktionsverschlechterung revertiert, nicht in Sicht. Aufgrund dieser Tatsachen und der Beteiligung vieler Fachdisziplinen wie Haus- und Spitalinternisten, Gastroenterologen, Hepatologen, Radiologen und Chirurgen ist die Verbreitung von kontroversen Meinungen verständlich. Deshalb sollte man sämtliche Therapiemöglichkeiten «evidence-based» anwenden und gegenüber neuen Therapieformen eine gesunde Skepsis bewahren.

Literatur

1 Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Diseases of the liver. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers; 1999.
2 Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisolone. Gastroenterology 1981; 81:944-52.
3 Baker LA, Smith C, Liebermann G. The natural history of esophageal varices. Am J Med 1959;26: 228-237.
4 Burroughs AK, D'Heygere F, McIntyre N. Pitfalls in studies of prophylactic therapy for variceal bleeding in cirrhotics. Hepatology 1986;6:1407-13.
5 Conn HO, Lindenmuth WW, May CJ, Ramsby GR. Prophylactic portocaval anastomosis. A tale of two studies. Medicine 1972;51:27-40.
6 Jackson FC, Perrin EB, Felix WR, Smith AG. A clinical investigation of the portocaval shunt. II. Survival analysis of the prophylactic operation. Am J Surg 1968:115:22-42.
7 Resnick RH, Chalmers TC, Ishihara AM, Garceau AJ, Callow AD, Schimmel EM, et al. A controlled study of the prophylactic portocaval shunt.

A final report. Ann Intern Med 1969;70:675-88.
8 Ready JB, Rector WG. Morbidity and Mortality of portal hypertension. Drugs 1989;37 (suppl 2):13-24.
9 Burroughs AK, Planas R, Svoboda P. Optimizing emergency care of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Scand J Gastroenterol 1998;226 (suppl):14-24.
10 Zoller WG, Gross M. Ösophagusvarizenblutungen: Neue therapeutische Strategien. Basel (CH): Karger; 1998.
11 Stanley AJ, Hayes PC. Portal hypertension and variceal hemorrhage. Lancet 1997;350:1235-9.
12 D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Dis 1999;19:475-505.
13 Binmoeller KF, Borsatto R. Variceal bleeding and portal hypertension. Endoscopy 2000;32:189-99.
14 Bohnacker S, Maydeo A, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? Endoscopy 1999;31:26-37.
15 Walker S, Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Terlipressin in bleeding esophageal varices: a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology 1986;6:115-22.
16 Söderland C, Magnusson I, Törngren S, Lundell L Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding esophageal varices. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Scand J Gastroenterol 1990;25:622-30.
17 Freeman JG, Cobden I, Lishman AH, Record CO. Controlled trial of terlipressin («glypressin») versus vasopressin in the early treatment of esophageal varices. Lancet 1982; 2:66-8.
18 D'Amico G, Traina M, Vizzini G, Tine F, Politi F, Montalbano L. Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomised clinical trial. J Hepatol 1994;20:206-12.
19 Levacher S, Leoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early admininistration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Lancet 1995;346:865-8.
20 Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, Sprengers D, D'Heygere F, McIntyre N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early rebleeding. Gastroenterology 1990; 89:1388-95.
21 Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute variceal hemorrhage. Gastroenterology 1995;109:1289-94.
22 Hwang SJ, Lin HC, Chang CF, Lee FY, Lu CW, Hsia HC, et al. A randomised controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the control of acute esophageal bleeding. J Hepatol 1992;16:320-6.
23 Sung JJ, Chung SC, Lai CW, Chan FK, Leung JW, Yung MY, et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. Lancet 1993;342:637-41.
24 Besson I, Ingrad P, Person B, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. New Engl J Med 1995; 333:555-60.
25 Sung JJ, Chung SC, Yung MY, Lai CW, Lau JY, Lee YT, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from esophageal varices after endoscopic ligation. Lancet 1995;346; 1666-8.
26 Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. Ann Intern Med 1995;123:280-7.
27 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, Chiang HT. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. Hepatology 1997;25(5):1101-4.
28 Tait IS, Kriege JE, Terblance J. Endoscopic band ligation of oesophageal varices. Br J Surg 1999; 86:437-46.
29 Saeed ZA, Stiegmann GV, Ramirez FC, Reveille RM, Goff JS, Hepps KS, Cole RA. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. Hepatology 1997; 25:71-4.
30 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective, randomized trial. Hepatology 1998;28:391-5.
31 Lo GH, Lai KH, Chen MH , Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomised trial. Hepatology 2000;32: 461-5.
32 Brensing KA. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for acute variceal bleeding: an option? Digestion 1998;59 (suppl 2): 37-40.
33 McCormick PA, Kaye G, Greenslade L, Gardin F, Hobbs KE, McIntyre N, Burroughs AK. Esophageal staple transsection as a salvage procedure after failure of acute injection sclerotherapy. Hepatology 1992;5:403-6.
34 Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. Lancet 1990; 336:153-6.
35 Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, Lebrec D. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varcices. N Engl J Med 1991;324:1532-8.
36 Pagliaro L, D'Amico G, Sörensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first variceal bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomised trials of nonsurgical treatment. Ann Intern Med 1992;117:59-70.
37 Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology 1997;25:63-70.
38 Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V, Bologna E, Capoccaccia L. Isosorbid-5-mononitrate versus propranol in the prevention of first variceal bleeding in cirrhosis. Gastroenterology 1993;104:1460-5.
39 Merkel C, Martin R, Enzo E, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Lancet 1996; 348:1677-81.
40 Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Tavill AS, McCullough AJ. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. Gastroenterology 1997;112: 473-82.
41 Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleed: an appraisal of current therapies. Am J Gastroenterol 1998;93:2348-58.
42 Sarin SK, Guptan RK, Jain AK, Sundaram KR. A randomised controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:337-42.
43 Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, Lo KJ. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. Hepatology 1997;25:1346-50.
44 Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. N Engl J Med 1999;340:1033-5.
45 Luca A, D' Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. Radiology 1999;212:411-21.
46 Rössle M, Deibert P, Haag K, Ochs A, Olschewski M, Siegerstetter V, et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. Lancet 1997;349:1043-9.
47 Jalan R, Lui HF, Redhead DN, Hayes PC. TIPSS 10 years on. Gut 2000; 46:578-81.
48 Luketic VA and Sanyal AJ. Esophageal varices. II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29:387-421.
49 D'Amico G, Pagliar L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995;22:232-354.