

Update: Prophylaxe und Therapie der Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose

Update: prophylaxie et thérapie des hémorragies variqueuses en cas de cirrhose hépatique

Alain Schöpfer, Dominique Criblez

Quintessenz

- Die *Prognose* der Ösophagusvarizenblutung hat sich in den vergangenen Jahren dank einer Optimierung der supportiven, medikamentösen und endoskopischen Therapie verbessert. Dies unterstreicht die Bedeutung eines zweckmässigen Vorgehens.
- Die Diagnose einer Leberzirrhose rechtfertigt eine *Screening-Ösophagoskopie* im Hinblick auf eine Primärblutungsprophylaxe.
- Die *medikamentöse Primärblutungsprophylaxe* mit einem nicht selektiven Betablocker reduziert bei mittel- bis höhergradigen Varizen die Blutungsinzidenz. Eine Mortalitätsverringerung ist nicht sicher belegt. Die endoskopische Ligatur ist eine Alternative, wenn Betablocker kontraindiziert sind oder nicht toleriert werden.
- Der Verdacht auf Varizenblutung erfordert eine notfallmässige Ösophagogastroduodenoskopie, flankiert von einer *pharmakologischen Blutstillung* mit Octreotide; ausreichende Fertigkeiten vorausgesetzt, wird gleichzeitig die *endoskopische Behandlung* begonnen, vorzugsweise mit der *Ligaturmethode*. Sie wird nachfolgend als Sekundärprävention bis zur vollständigen Obliteration der Varizen fortgesetzt (wenn auch die Überlegenheit der endoskopischen gegenüber der pharmakologischen Therapie nicht zweifelsfrei belegt ist).
- Neben den sekundärpräventiven Massnahmen ist das Stadium der Leberzirrhose (und die Alkoholabstinenz bei alkoholinduzierter Hepatopathie) ausschlaggebend für die Prognose. Deshalb sollten geeignete Patienten im Stadium Child-Pugh B bis C nach einer Varizenblutung grundsätzlich für die *Lebertransplantation* evaluiert werden.

Quintessence



- *Le pronostic des hémorragies sur varices œsophagiennes s'est amélioré au cours de ces dernières années, et cela grâce à une optimisation des traitements, qu'ils soient de support, médicamenteux ou endoscopiques. Ce fait souligne l'importance d'une stratégie appropriée.*
- *Le diagnostic de cirrhose hépatique justifie à lui seul une œsophagoscopie de dépistage en vue d'une éventuelle prophylaxie primaire de l'hémorragie variqueuse.*
- *La prophylaxie médicamenteuse primaire de l'hémorragie avec un bêtabloquant non sélectif réduit l'incidence des hémorragies lors de varices modérées ou importantes. Par contre une diminution de la mortalité n'est pas établie avec certitude. La ligature endoscopique représente une alternative lorsque les bêtabloquants sont contre-indiqués ou non tolérés.*
- *La suspicion d'une hémorragie variqueuse exige un examen endoscopique (œsophago-gastro-duodénoscopie) en urgence, en association avec une hémostase pharmacologique au moyen d'octréotides; pour autant que les conditions nécessaires soient réunies, on débutera d'emblée le traitement endoscopique, de préférence par ligature. Ce traitement sera poursuivi en tant que prévention secondaire jusqu'à l'oblitération complète des varices (même si à cet égard la supériorité du traitement endoscopique par rapport au traitement médicamenteux n'est pas établie de façon irréfutable).*
- *Outre les mesures préventives secondaires, le stade de la cirrhose (et l'abstinence en cas de cirrhose d'origine alcoolique) joue un rôle déterminant pour le pronostic. Pour cette raison, après une hémorragie variqueuse, les patients atteints d'une cirrhose au stade B à C selon Child-Pugh, et candidats potentiels à une transplantation hépatique, devraient en principe être évalués en vue d'une telle intervention.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 914 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 914 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Ösophagusvarizen (Abb. 1 ) sind portosystemische Kollateralgefässe, die als Folge einer portalvenösen Hypertonie (PVHT) entstehen. Die Leberzirrhose figuriert als häufigste Ursache. Die Prävalenz der Varizen hängt vom Zirrhosestadium ab und reicht bis 90% im Stadium Child-Pugh C (Tab. 1 ) [1].

Pathogenetisch tragen zwei Faktoren zur PVHT bei: der erhöhte intrahepatische vaskuläre Widerstand aufgrund der zirrhotischen Parenchymalteration, andererseits ein vermehrter splanchnischer Blutfluss im Rahmen der hyperdynamen Zirkulation. Übersteigt der hepato-venöse Druckgradient den kritischen Wert von 12 mm Hg, droht die Varizenruptur, welche sich meist im distalsten Ösophagusabschnitt ereignet, wo die Gefässe unmittelbar submukös verlaufen. 30% der Erstvarizenblutungen verlaufen letal. Neuere Studien deuten darauf hin, dass sich die Prognose im Vergleich zu früher verbessert hat [2–5].

Im Management der Ösophagusvarizenblutung werden unterschiedliche Therapieziele unterschieden:



Abbildung 1.
Endoskopisches Bild von mittelgrossen Varizen im distalen Ösophagus.

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Leberzirrhose nach Child-Pugh.

Kriterium	Punkte		
	1	2	3
Enzephalopathie	keine	mässig	schwer
Aszites	kein	wenig	viel
Bilirubin mg/dl	<2	2–3	>3
µmol/L	<34	34–51	>51
Albumin g/L	>35	28–35	<28
INR	<1.3	1.3–1.5	>1.5
	≤6 Punkte		Child A
	7–9 Punkte		Child B
	≥10 Punkte		Child C

- Die *Primärprophylaxe* verringert das Risiko einer Erstblutung.
- Die *Blutstillungsmassnahmen* im Akutstadium der Varizenblutung bringen die aktive Blutung und die kurzfristigen Rezidive unter Kontrolle.
- Die *Sekundärprävention* zielt auf eine Reduktion des Risikos von Rezidivblutungen in der post-akuten Phase.

Die Grenze zwischen unkontrollierter akuter Blutung und Frührezidiv (und desgleichen zwischen Blutstillung und Sekundärprävention) ist naturgemäss fließend. Dies kann die Interpretation von Studien erschweren. Definitionsgemäss gelten Blutungen in den ersten 48 Stunden nach der Indexblutung als Ausdruck eines Therapieversagens, während Ereignisse jenseits der 48-Stunden-Limite als Rezidivblutungen zu klassieren sind.

Folgende therapeutische Prinzipien kommen einzeln, in Kombination oder sequentiell zur Anwendung:

Senkung des Pfortaderdruckes

- durch Medikamente: Somatostatin, -analoge; nicht selektive Betablocker,
- durch interventionelle oder operative Massnahmen: transjugulärer, intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS); chirurgische Shuntverfahren,
- durch Elimination der Leberzirrhose: orthotopische Lebertransplantation (OLT).

Obliteration der Varizen

- mit endoskopischer Varizenligatur,
- mit endoskopischer Sklerotherapie.

Supportive Begleitmassnahmen im Stadium der akuten Blutung

- Antibiotikaprophylaxe,
- intensivmedizinische Behandlung.

Im Jahr 2001 wurde auf die «*Prophylaxe und Therapie der Ösophagusvarizen*» im SMF bereits vertieft eingegangen [6]. Die damalige Ausgangslage ist nach wie vor gültig. Das vorliegende Update soll deshalb vor allem auf neuere Erkenntnisse fokussieren, wobei die Beantwortung von alltäglichen klinischen Fragestellungen im Vordergrund steht. Eine detaillierte Darstellung der Grundlagen und neuerer Studien findet sich in einschlägigen Übersichten [1, 7].

Erfordert die Diagnose einer Leberzirrhose ein endoskopisches Screening auf Ösophagusvarizen?

Bei Diagnosestellung weisen rund 30% der Patienten mit Leberzirrhose Ösophagusvarizen auf. In späteren Stadien steigt die Prävalenz gegen

90%. Gesamthaft erleiden rund ein Drittel aller Zirrhotiker eine Varizenblutung. Das Blutungsrisiko korreliert einerseits mit klinisch erfassbaren Faktoren (fortgeschrittenes Zirrhosestadium; fortgesetzter Alkoholabusus), andererseits mit endoskopisch identifizierbaren Risikoindikatoren wie Varizengrösse und sogenannte «red color signs» (Abb. 2 [6]).

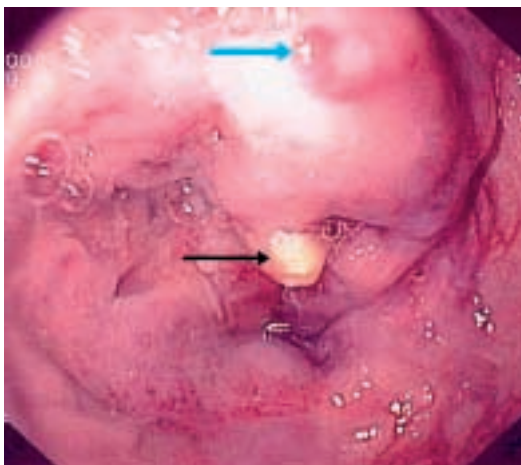


Abbildung 2.

Notfall-Endoskopie bei akuter Ösophagusvarizenblutung: Die Blutung ist spontan zum Stillstand gekommen; die Varizenarrosionsstelle ist noch anhand eines Fibrinpfropfs erkennbar (schwarzer Pfeil). Die Varize zeigt zudem ein «red color sign» (blauer Pfeil).

Angesichts der hohen Mortalität der akuten Varizenblutung von zirka 30% kommt der Primärblutungsprophylaxe besondere Bedeutung zu. Eine verbreitete Strategie besteht darin, Zirrhotiker endoskopisch auf Varizen zu screenen. Anhand der endoskopischen Risikoeinschätzung kann dann die Indikation zur Primärblutungsprophylaxe gezielt gestellt werden. Als alternatives Vorgehen wird eine empirische (beziehungsweise «blinde») Behandlung sämtlicher Zirrhotiker mit einem nicht selektiven Betablocker diskutiert. Eine amerikanische Studie [8] kommt zum Schluss, dass die empirische Betablocker-Therapie kosteneffektiver sei als die Screening-Endoskopie mit selektiver Primärprophylaxe. Diese Folgerung lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf hiesige Verhältnisse übertragen. Zudem kann es schwierig sein, Patienten für eine nicht nebenwirkungsarme lebenslange Medikation ohne individuell gesicherte Indikation zu motivieren.

Deshalb wird die Screening-Endoskopie zur Erfassung von Ösophagusvarizen generell favorisiert, um im Einzelfall die Indikation zu einer Primärblutungsprophylaxe zu sichern [1, 9, 10]. Allenfalls können Risikoindikatoren zur Patientenselektion berücksichtigt werden. Reduzierter Spontanquick, Thrombozyten <100 Giga/l und ein Pfortaderdurchmesser von >13 mm gehen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Varizen

einher [11]. Umgekehrt kann als negatives Selektionskriterium das Verhältnis von Thrombozyten (pro mm^3) zu Milzgrösse (mm) herbeigezogen werden. Ein Quotient von >900 schliesst Varizen weitgehend aus, so dass sich eine Screening-Endoskopie erübrigen kann [12].

Zeigt die Screening-Endoskopie keine Varizen, wird eine Kontroll-Endoskopie nach 2–3 Jahren empfohlen; wenn initial kleine Varizen vorliegen, nach 1 bis 2 Jahren [13]. Damit wird berücksichtigt, dass gut ein Viertel der Zirrhotiker innert 3 Jahren Ösophagusvarizen neu entwickeln, und dass sich kleine Varizen in rund 10% pro Jahr zu behandlungsbedürftigen mittelgrossen bis grossen Varizen weiterentwickeln [14].

Konklusion

- Die Diagnose einer Leberzirrhose rechtfertigt eine Screening-Ösophagoskopie mit der Frage nach Varizen.
- Werden mittel- bis höhergradige Varizen beziehungsweise «red color signs» diagnostiziert, ist eine Primärblutungsprophylaxe angezeigt.
- Ist der Befund bland, empfiehlt sich eine Kontroll-Ösophagoskopie nach 2 bis 3 Jahren, im Falle von geringfügigen Varizen bereits nach 1 bis 2 Jahren.

Primärblutungsprophylaxe: medikamentös oder endoskopisch?

Das Ziel der Primärprophylaxe besteht in der Verringerung des Risikos einer ersten Varizenblutung, welche jährlich bei 10–30% der Zirrhotiker zu erwarten ist. Das Risiko einer Erstblutung korreliert unter anderem mit der Grösse der Varizen und den sogenannten «red color signs».

Seit langem ist bekannt, dass *nicht selektive Betablocker* (Propranolol, Nadolol) die Inzidenz der Erstvarizenblutung um rund 45% senken. Dies führt zu einer verminderten Sterblichkeit an Blutungen, aber nicht sicher zu einer Reduktion der Gesamtmortalität. Problematisch ist, dass bei rund einem Drittel der Patienten Kontraindikationen vorliegen und bis zu 30% der Behandelten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen.

Bei etwa 30% der Behandelten bleibt die erwartete Senkung des Pfortaderdruckes aus. Solche Non-Responder können nur mit einer Messung des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG) identifiziert – und folglich einer alternativen Therapie zugeführt – werden [1]. Dieser Test ist aber invasiv, aufwendig und ausserhalb von hochspezialisierten Zentren nicht verfügbar. Zudem sind Nutzen und Kosteneffektivität dieses Vorgehens nicht belegt [15]. Deshalb hat sich dieses Verfahren in der Routine nicht etabliert. Trotz der Einschränkungen gilt die Betablocker-Monotherapie als etablierte und kostengünstige

Primärblutungsprophylaxe bei Zirrhose-Patienten mit mittel- bis höhergradigen Ösophagusvarizen [9]. Die Dosierung erfolgt einschleichend mit dem Ziel einer Senkung des Ruhepulses um 25%, jedoch nicht unter 55 pro Minute. Verträglichkeit vorausgesetzt, soll die Medikation lebenslang weitergeführt werden, da nach Absetzen die Mortalität zunimmt [16]. Um einen Rebound zu vermeiden, müssen die Betablocker ausgeschlichen werden, sollte sich ein Therapie-stopp aufdrängen.

Angesichts der Limitationen der Betablocker-Therapie sind weitere Medikamente für die Primärprophylaxe geprüft worden. Obschon *Isosorbid-5-Mononitrat* den Pfortaderdruck senkt, sprachen schon frühere Daten gegen den Einsatz in der Primärblutungsprophylaxe [9]. Nun zeigen auch neuere Studien, dass diese Substanz den Betablockern unterlegen ist [17, 18] und demnach keine ebenbürtige Alternative darstellt. Auch die Kombination von Betablocker und Isosorbid-5-Mononitrat bringt keinen Vorteil [19].

Evaluiert wird ferner der *Angiotensin-II-Antagonist* Losartan [20]. Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse ist derzeit der Einsatz ausserhalb von Studien nicht gerechtfertigt.

Eine Alternative bietet die endoskopische Therapie. Während die Sklerotherapie in der Primärprophylaxe unvorteilhaft ist, erweist sich die *endoskopische Ligaturbehandlung* als vielversprechend. Eine unlängst publizierte Studie ergab eine mindestens ebenbürtige Wirkung bezüglich Blutungsinzidenz im Vergleich mit dem Betablocker Propranolol [17]. Aufgrund der statistischen Gegebenheiten kann spekuliert werden, dass ein Vorteil für die Ligatur resultiert hätte, wäre das untersuchte Kollektiv genügend gross gewesen. Auffallend war die Häufung unerwünschter Wirkungen in der Betablocker-Gruppe, welche in 30% zum Behandlungsabbruch führte.

Es lässt sich derzeit folgern, dass die endoskopische Ligaturbehandlung in den häufigen Fällen von Medikamentenintoleranz eine ebenbürtige Alternative zur Betablockertherapie darstellt. Künftige Studien werden zeigen müssen, ob und in welchen Situationen sich die Ligaturbehandlung als Primärprophylaxe der ersten Wahl durchsetzt.

Konklusion

- Der Nachweis von mässig- bis höhergradigen Varizen oder «red color signs» rechtfertigt eine primärprophylaktische Behandlung mit einem nicht selektiven Betablocker (Propranolol, Nadolol).
- Die Dosierung wird schrittweise gesteigert, bis eine Reduktion des Ruhepulses um 25% (jedoch nicht unter 55 pro Minute) erreicht ist. Die Behandlung wird lebenslang weitergeführt. Drängt sich eine Beendigung der

Therapie auf, soll die Medikation ausgeschlichen werden.

- Die Kombination mit Isosorbid-5-Mononitrat bringt keine Vorteile.
- Werden Betablocker nicht toleriert oder bestehen Kontraindikationen, erfolgt die Primärblutungsprophylaxe mit endoskopischer Varizenligatur.

Therapie der akuten Varizenblutung: Medikamente, Endoskopie oder Kombination?

Die akute Varizenblutung sistiert spontan in 40–50% wenigstens vorübergehend (Abb. 2). Die Blutstillungsrate kann mit diversen therapeutischen Modalitäten erhöht werden.

Die *endoskopische Blutstillung* gilt als Methode der Wahl zur Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung [1, 9]. Die Ligaturmethode (Abb. 3 und 4) ist der Sklerotherapie aufgrund eines günstigeren Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnisses überlegen, obschon der aufs Endoskop montierte Ligator bei aktiver Blutung tech-

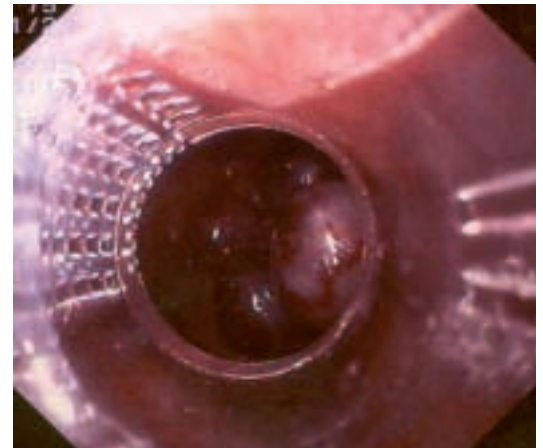


Abbildung 3. Endoskopische Sicht mit aufgesetztem Band-Ligator.



Abbildung 4. Ligierte Varizen.

nische Erschwernisse mit sich bringt (Sichtbehinderung; erschwertes Absaugen). Nach der Indexblutung wird eine vollständige Obliteration der Varizen angestrebt (vgl. Sekundärprophylaxe).

Trotz der verbreiteten Praxis der endoskopischen Varizenbehandlung ist deren wissenschaftliche Basis nicht über alle Zweifel erhaben. So hat eine Cochrane-Analyse [21] ergeben, dass zumindest die Sklerotherapie in keinem der Outcome-Parameter einer *pharmakologischen Blutstillung* mit Terlipressin, Somatostatin oder Octreotide überlegen ist. Dieses Ergebnis muss allerdings mit Umsicht interpretiert werden. So wäre es ein Fehlschluss, auf die Notfall-Endoskopie zugunsten einer alleinigen medikamentösen Behandlung zu verzichten. Denn auch nicht variköse Blutungen sind beim Zirrhotiker gehäuft und machen gegen 15% aller Blutungsereignisse aus [2]. Da diese einer anderen Therapie bedürfen, ist eine präzise Diagnose unumgänglich. Somit kann auf die endoskopische Notfalldiagnostik keinesfalls verzichtet werden. Aus der Cochrane-Analyse ist aber abzuleiten, dass es nicht nachteilig wäre, unter gewissen Umständen die Notfall-Endoskopie auf die Diagnostik zu beschränken, zugunsten einer rein pharmakologischen Blutstillung. Offen bleibt zur Zeit, ob die heute bevorzugte Ligatur (anstelle der Sklerosierung, wie sie von der Cochrane-Analyse untersucht wurde) nicht den Beleg für die Überlegenheit der endoskopischen Therapie liefern könnte.

Eine kürzliche Metaanalyse [22] untersuchte die Resultate der *Kombination von endoskopischer und medikamentöser Blutstillung* und fand eine Überlegenheit der Kombination von Endoskopie (überwiegend Sklerotherapie) mit Somatostatin (beziehungsweise -analoga) bezüglich Kontrolle der aktiven Blutung und der kurzfristigen Rezidivblutungen, nicht aber bezüglich Gesamtmortalität. Für die Ligatur ist die Datenlage noch beschränkt, doch sprechen bisherige Studien in ähnlicher Weise für einen Benefit der Kombination mit Somatostatinanaloga (Octreotid; Vapreotid) [23, 24].

Die Datenlage wird nicht einheitlich bewertet. Tendenziell wird aber eine Kombinationsbehandlung befürwortet [1, 9] und im Alltag praktisch immer durchgeführt – und sei es mit dem Konzept, die Pharmakologie zur primären Blutstillung einzusetzen und die endoskopische Ligatur bereits in sekundär-präventiver Absicht zu beginnen.

In der *pharmakologischen Behandlung der akuten Varizenblutung* hat sich das synthetische Somatostatinanalog *Octreotide* bewährt. Die Applikation erfolgt als i.v.-Bolus von 50 µg, gefolgt von einer Infusion mit 50 µg/Std. während der folgenden 3 bis 5 Tagen [9]. Künftig könnte Octreotide durch das länger wirksame Analog *Vapreotid* abgelöst werden [24]. *Vasopressin*

als Monotherapie oder in Kombination mit Nitroglycerin ist wegen der geringeren systemischen Verträglichkeit weitgehend verlassen worden, desgleichen das weniger nachteilige Vasopressin analog *Terlipressin*. Trotz der verbreiteten Anwendung dieser Substanzen ist für keine von ihnen eine Mortalitätsreduktion gesichert.

Eine spezielle Situation stellt die Behandlung der Kardial- und Fundusvarizenblutung dar, wo Varizenligatur und Sklerotherapie wegen der Gefahr iatrogenen Blutungen unvorteilhaft sind. Hier ist die endoskopische Injektion des Gewebeklebers Zyanoakrylat (Histoacryl®) überlegen [25], welche aber erhöhte Anforderungen an den Endoskopeur stellt (Abb. 5 und 6 [6]).

Gegen 50% der Patienten erleiden im Rahmen der Hospitalisation wegen akuter Varizenblutung bakterielle Infekte, am häufigsten Harnwegsinfekte, eine spontane bakterielle Peritonitis oder respiratorische Infekte. Die Mortalität der Betroffenen ist erhöht. Gemäss einer Metaanalyse können Inzidenz und Mortalität durch

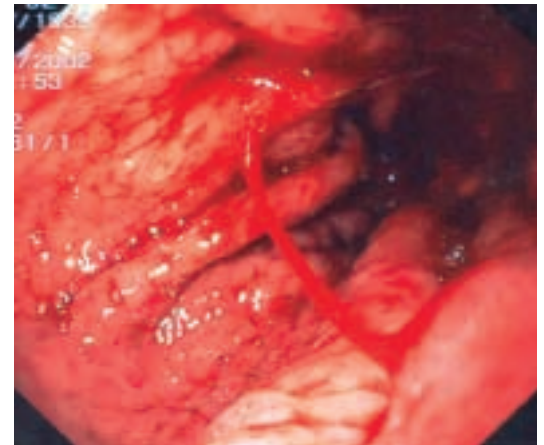


Abbildung 5.

Aktive Blutung im Strahl aus einer Kardiavarize. Die Blutstillung erfordert die Injektion mit Zyanoakrylat (Histoacryl®).



Abbildung 6.

Kontrolle nach einer Woche: Der Zyanoakrylatpfropf ragt aus der thrombosierten Varize.

eine *antibiotische Prophylaxe* verringert werden [26]; zugleich wird das Rezidivblutungsrisiko gesenkt [27]. Empfohlen werden in erster Linie Chinolone (Norfloxacin, Ciprofloxacin) oder Cephalosporine der dritten Generation (Ceftriaxon) für 7 Tage [9].

Konklusion

- Bei auf Varizenblutung verdächtiger akuter oberer Gastrointestinalblutung soll rasch – optimal vor der Endoskopie – eine pharmakologische Blutstillung begonnen werden. Favorisiert wird Octreotide als i.v.-Bolus von 50 µg, gefolgt von einer Infusion mit 50 µg/Std. während der folgenden 3–5 Tagen.
- Die diagnostische Notfall-Ösophagogastrroduodenoskopie ist obligat, um nicht variköse Blutungsquellen zu identifizieren und gezielt zu behandeln.
- Der erfahrene Endoskoper führt bei der Notfallendoskopie die endoskopische Blutstillung durch bzw. beginnt die Sekundärprävention. Bevorzugte Methode ist die Ligaturbehandlung, im Falle von Kardial-/Fundusvarizen die Injektion von Zyanoakrylat (Histoacryl®).
- Eine antibiotische Abschirmung mit einem Chinolon oder Drittgenerations-Cephalosporin ist indiziert.

Prävention der Rezidivvarizenblutung (Sekundärprävention): medikamentös oder endoskopisch?

Wie aus der Beobachtung von Kontrollgruppen in Interventionsstudien bekannt ist, sind Rezidivvarizenblutungen häufig. Das Risiko ist am höchsten in den ersten 2 bis 3 Tagen und erreicht nach 6 Wochen praktisch wieder den Basalwert. Insgesamt ist mit 70% Rezidiven innert einem Jahr nach der Indexblutung zu rechnen. Daraus leitet sich die Notwendigkeit einer wirksamen Sekundärprävention ab. Unbehandelte Patienten weisen eine hohe Mortalität auf, die aber nicht nur durch Rezidivblutungen bedingt ist, sondern durch weitere einschlägige Komplikationen der Leberzirrhose.

Bekanntlich reduziert die *endoskopische Varizenobliteration*, wie in vielen älteren Sklerotherapie studien gezeigt wurde, sowohl die Rezidivblutungsrate als auch die Mortalität signifikant. Es ist nicht vollständig geklärt, ob die endoskopische Blutstillung in der Phase der Blutungsaktivität oder die nachfolgende repetitive Sklerotherapie den Hauptbeitrag leistet. Die Varizen werden nach endoskopischer Therapie der Indexblutung in mehreren nachfolgenden Sitzungen im Abstand von je 10 bis 14 Tagen bis zur vollständigen Obliteration weiterbehandelt. Die *Ligaturbehandlung* hat sich gegenüber der Sklerotherapie als überlegen erwiesen. Sie führt zu einer Reduktion des Rezidivblutungsrisikos in

der Grössenordnung von 50% und der blutungsbedingten Letalität um rund ein Drittel. Die *Kombinationsbehandlung aus Ligatur und Sklerotherapie* bringt gegenüber einer alleinigen Ligaturbehandlung gemäss einer neueren Metaanalyse keine Vorteile [28]. Da Varizen nach endoskopischer Obliteration, speziell nach Ligaturbehandlung, rezidivieren können, ist eine regelmässige *endoskopische Nachsorge* nötig, gegebenenfalls mit Wiederaufnahme der Behandlung.

Nicht-selektive Betablocker sind wirksam in der Sekundärprävention. Gemäss einer älteren Metaanalyse wird das Rezidivblutungsrisiko um 40% vermindert, die Mortalität um 20% [29]. Diese Daten wurden aber mehrheitlich an Patienten im Frühstadium der Zirrhose (Child-Pugh A) erhoben. Inwiefern eine Generalisierung auf das Gesamtkollektiv statthaft ist, bleibt offen. Die Kombination mit *Isosorbid-5-Mononitrat* scheint – anders als in der Primärprophylaxe – den Benefit zu vergrössern [30], doch sollte dies in zusätzlichen Studien bestätigt werden. Der Nachteil der pharmakologischen Sekundärprävention liegt in der (zumindest theoretischen) Notwendigkeit, die Non-Responder mit einer invasiven und nicht allgemein verfügbaren Messung des hepatovenösen Druckgradienten zu erfassen [1].

Der *Vergleich zwischen kombinierter Pharmakotherapie (Betablocker plus Nitrat) und Ligaturbehandlung allein* ergibt uneinheitliche Ergebnisse [31]. Je nach Studie zeigt sich eine Überlegenheit [32], Unterlegenheit [33] oder Gleichwertigkeit [34] der Pharmakotherapie.

Die Kombination von pharmakologischer Therapie mit Ligaturbehandlung wurde noch nicht eingehend untersucht. Erste Resultate sind favorabel [35].

Aufgrund dieser Ausgangslage ist keine definitive Aussage über die optimale Strategie in der Sekundärprävention möglich. Dementsprechend variieren die Empfehlungen verschiedener Experten [1, 9].

Konklusion

- Die optimale Sekundärprävention ist aufgrund der gegenwärtigen Datenlage noch ungenügend definiert.
- In der Regel wird im Anschluss an die Indexblutung eine vollständige Varizenobliteration mittels repetitiver endoskopischer Ligatur durchgeführt.
- Als Alternative kommt im frühen Zirrhosestadium (Child-Pugh A) eine Pharmakotherapie mit nicht-selektivem Betablocker plus Isosorbid-5-Mononitrat in Frage.
- Ob die Kombination von Pharmakotherapie und Ligaturbehandlung Vorteile bringt, wird in zusätzlichen Studien bestätigt werden müssen.

Reservetherapien: Ballontamponade, TIPS, Shunt-Chirurgie, Lebertransplantation

10–15% der Ösophagusvarizenblutungen sind refraktär auf die pharmakologische und endoskopische Therapie. In solchen Situationen kommen Reservemethoden zum Einsatz. Um den Rahmen dieses Fortbildungsartikels nicht zu sprengen, sei anstelle einer vertieften Darstellung auf eine Review verwiesen [36].

Bei der akuten Blutung ist die Blutstillung mit *Ballonkompression* (Linton-Nachlas- oder Sengstaken-Blakemore-Sonde) in einem hohen Prozentsatz effektiv. Sie lässt sich unabhängig von der Verfügbarkeit eines interventionellen Endoskops oder eines interventionellen Radiologen anwenden. Es sind aber Komplikationen bis hin zur Ösophagusruptur beschrieben. Spezielle Beachtung verdient das Aspirationsrisiko. Im Zweifelsfall soll die Sonde unter trachealem Intubationsschutz gelegt werden. Die Blutungsrezidivrate nach Deflation ist erheblich, so dass die Ballonkompression bloss als kurzfristige Überbrückung bis zu einer definitiveren Therapie zu betrachten ist.

Weniger für die aktive Blutung als für die Behandlung von refraktären Frührezidiven, aber auch zur Sekundärprävention, steht an spezialisierten Zentren der *transjuguläre intrahepatische porto-systemische Stent-Shunt (TIPS)* zur Verfügung. Er ist im Gegensatz zu chirurgischen Shuntverfahren auch bei schlechter Leberfunktion praktikabel. Nachteilig sind eine relativ hohe interventionsassoziierte Früh-Morbidität und -Mortalität sowie die postinterventionelle Enzephalopathie von 30 bis 40%. Wegen der Neigung zu Stent-Okklusion sind bei rund 50% der Patienten innert Jahresfrist Re-Interventionen nötig. In der Sekundärprophylaxe führt der TIPS im Vergleich mit der pharmakologischen bzw. endoskopisch-pharmakologischen Therapie zu keiner zusätzlichen Mortalitätsenkung [37, 38]. Die hauptsächliche Indika-

tion für den TIPS sind refraktäre Blutungen bei Kandidaten für die orthotope Lebertransplantation [1].

Die *chirurgischen Shuntverfahren* haben heute bei Zirrhose-Patienten nur noch einen geringen Stellenwert. Deshalb soll hier auf eine eingehende Darstellung verzichtet werden. Mögliche Kandidaten sind Patienten im Frühstadium der Leberzirrhose (Child-Pugh A) mit refraktären Blutungen [1].

Schliesslich ist als chirurgische Reservetherapie im Zirrhose-Stadium Child-Pugh B-C die *orthotope Lebertransplantation (OLT)* zu erwähnen [9]. Sie ist die einzige kausale und mit einer guten Langzeitprognose verknüpfte Therapie der zirrrosebedingten portal-venösen Hypertonie und deren Blutungskomplikationen. Allerdings weisen viele Patienten Kontraindikationen gegen die OLT auf (Komorbidität, fehlende Compliance, fortgesetzter Alkoholüberkonsum). Zusätzlich ist diese Therapie durch Ressourcenprobleme einschliesslich Spendermangel limitiert.

Konklusion

- Bei primär nicht stillbarer Blutung oder nicht kontrollierbaren Frührezidiven kommen Reservemethoden zum Einsatz. Allseits verfügbar ist die Ballontamponade. Der TIPS ist auf spezialisierte Zentren beschränkt und eignet sich zur überbrückenden Behandlung von Lebertransplantations-Kandidaten.
- Die einzige kausale Therapie der zirrrosebedingten portal-venösen Hypertonie und deren Komplikationen ist die orthotope Lebertransplantation. Sie sollte nach einer Varizenblutung im Spätstadium der Leberzirrhose (Child-Pugh B bis C) bei geeigneten Patienten zur Diskussion gestellt werden.

Verdankung

Die Autoren danken Dr. W. Suter, Facharzt FMH für Gastroenterologie und Innere Medizin, Schwyz, für die kritische Durchsicht des Manuskripts!

Literatur

- 1 Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;345:669–81.
- 2 D'Amico G, de Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599–612.
- 3 Chalasani N, Kahi C, François F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: A multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:653–9.
- 4 El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3566–73.
- 5 McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal hemorrhage over four decades. *Gut* 2001;49:682–5.
- 6 Schmassmann A, Di Nicola A. Prophylaxe und Therapie der Ösophagusvarizenblutung. *Schweiz Med Forum* 2001;1:313–9.
- 7 Bhasin DK, Siyad I. Variceal bleeding and portal hypertension: New light on old horizon. *Endoscopy* 2004;36:120–9.
- 8 Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: Is it ever cost effective? *Hepatology* 2003;37:366–77.
- 9 Renner E. OMGE Practice Guideline: Treatment of esophageal varices. May 2003. www.omge.org/guidelines/guide08/g_data8_en.htm (accessed May 18th, 2004).
- 10 Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1081–91.
- 11 Schepis L, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333–8.
- 12 Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200–5.

- 13 de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-52.
- 14 Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel A, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-72.
- 15 Sanyal AJ. Hepatic venous pressure gradient: To measure or not to measure, that is the question. *Hepatology* 2000;32:1175-6.
- 16 Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology* 2001;34:1096-102.
- 17 Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: A randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002;123:735-44.
- 18 Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, Bissoli F, Lorenzano E, Maggi A, et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. *J Hepatol* 2002;37:315-21.
- 19 Garcia-Pagan JC, Morillas R, Bañares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-6.
- 20 Blendis LM, Wong F. Does Losartan work after all? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1222-4.
- 21 D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliano L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: A Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277-91.
- 22 Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
- 23 Sung JJ, Chung SC, Yung MY, Lai CW, Lau JY, Lee YT, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995;346:1666-9.
- 24 Cales P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French club for the study of portal hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:23-8.
- 25 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060-4.
- 26 Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-200.
- 27 Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.
- 28 Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:623-9.
- 29 Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. *Lancet* 1990;336:153-6.
- 30 Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-45.
- 31 Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Endoscopic variceal banding versus pharmacological therapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: What makes the difference? *Gastroenterology* 2002;123:1388-91.
- 32 Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torres X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-55.
- 33 Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-34.
- 34 Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123:1013-9.
- 35 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32:461-5.
- 36 Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. II. TIPS and surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:387-421.
- 37 Sauer P, Hansmann J, Richter GM, Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus Propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial. *Endoscopy* 2002;34:690-7.
- 38 Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35:385-92.

Korrespondenz:
 Dr. med. Dominique Criblez
 Gastroenterologische Abteilung
 Kantonsspital
 CH-6000 Luzern 16
dominique.criblez@ksl.ch