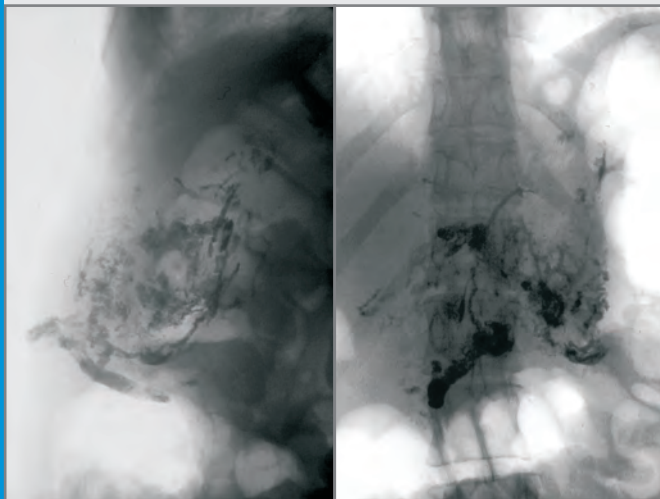


SKLEROSIERUNG VON ÖSOPHAGUS- UND MAGENVARIZEN

EINE REPRÄSENTATIVE RETROSPEKTIVSTUDIE:

Ergebnisse und methodischer Ausblick

CLAUS NOLTE



INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Zahnmedizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

SKLEROSIERUNG VON ÖSOPHAGUS- UND MAGENVARIZEN

EINE REPRÄSENTATIVE RETROSPEKTIVSTUDIE:

ERGEBNISSE UND METHODISCHER AUSBLICK

INAUGURALDISSERTATION

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von

Claus Nolte

aus Paderborn

Gießen 2010

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg in GmbH
Standort Gießen
Leitung: Prof. Dr. W. Seeger**

Gutachter: Prof. Dr. Heckers

Gutachter: Prof. Dr. Padberg

Gutachter: Prof. Dr. Homann

Tag der Disputation: 06.12.2010

**Meinen Eltern
und meiner Großmutter
gewidmet**

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungen	VIII
Tabellen	IX
Abkürzungen	XI
1 Einleitung	1
2 Anatomie, Pathophysiologie und Klinik von Ösophagus- und Magenvarizen	3
2.1 Ösophagusvarizen	3
2.1.1 Portale Hypertension	3
2.1.1.1 Häodynamische Grundregeln	3
2.1.1.2 Widerstand	3
2.1.1.3 Hyperdynamer Blutfluß	3
2.1.2 Anatomie und Pathogenese der Ösophagusvarizen	4
2.1.3 Risikofaktoren der Ösophagusvarizenblutung	5
2.1.4 Natürlicher Verlauf der Ösophagusvarizenblutung	7
2.2 Magenvarizen	8
2.2.1 Klassifikation	8
2.2.2 Prävalenz	8
2.2.3 Pathogenese	9
2.2.4 Linksseitiger Pfortaderhochdruck	9
2.2.5 Mechanismen der Magenvarizenblutung	10
3 Therapie von Ösophagus- und Magenvarizen	11
3.1 Geschichte	11
3.2 Allgemeines zur Therapie	12
3.3 Endoskopische Sklerosierung	12
3.3.1 Polidocanol	13
3.3.1.1 Unerwünschte Wirkungen	13
3.3.1.2 Therapieziel und Wirkungsmechanismus	13
3.3.1.3 Dosis und Applikation	14
3.3.1.4 Klinische Studien	15
3.3.1.4.1 Probleme der Standardisierung	15
3.3.1.4.2 Sklerosierungsmittel	15
3.3.1.4.3 Studien zur therapeutischen Sklerosierung mit Polidocanol	16
3.3.1.4.3.1 Komplikationen der therapeutischen Sklerosierung	20
3.3.1.4.4 Studien zur prophylaktischen Sklerosierung mit Polidocanol	22
3.3.1.4.4.1 Komplikationen der prophylaktischen Sklerosierung	28
3.3.2 Evans Blue (Evans-Blau)	29
3.3.2.1 Chemische Struktur und Physiologie	29
3.3.2.2 Allgemeine Verwendung	29
3.3.2.3 Spezifische Verwendung	30
3.3.2.4 Menge	30
3.3.2.5 Unerwünschte Wirkungen	31
3.3.3 N-butyl-2-cyanoacrylat	32
3.3.3.1 Chemische Struktur, Eigenschaften und Verwendung	32
3.3.3.2 Sklerosierung von Ösophagusvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat	34
3.3.3.2.1 Therapeutische Ösophagusvarizensklerosierung mit N-butyl-2-cyanoacrylat in nicht kontrollierten Studien	34
3.3.3.2.2 Therapeutische Ösophagusvarizensklerosierung mit N-butyl-2-cyanoacrylat in kontrollierten Studien	36
3.3.3.3 Therapie blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat	39
3.3.3.3.1 Nicht kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat	39
3.3.3.3.2 Kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat	42
3.3.3.3.3 Klinische Studien zur therapeutischen Sklerosierung von Magenvarizen mit sonstigen Sklerosantien	46

3.3.3.4	Komplikationen der Therapie mit N-butyl-2-cyanoacrylat und alternativer Therapien	48
3.3.3.4.1	Allgemeine Komplikationen in den dokumentierten Studien zur Therapeutischen Sklerosierung	48
3.3.3.4.2	Spezielle Risiken der Cyanoacrylat-Therapie	51
3.3.3.4.2.1	Cyanoacrylat-Embolie	51
3.3.3.4.2.2	Rezidivblutung	55
3.3.3.4.2.3	Fieber-Bakteriämie-Sepsis	56
3.3.3.4.2.4	Paravariköse Injektion	56
3.3.3.4.2.5	Impaktation der Katheternadel	57
3.3.3.4.2.6	Geräteschäden	58
3.3.4	Lipiodol® Ultra-Fluid	58
3.4.	Endoskopische Varizenligatur	59
3.4.1	Kontrollierte Studien zum Vergleich von Ligatur und Sklerosierung	59
3.4.2	Kontrollierte Studien zum Vergleich von Ligatur und Ligatur mit simultaner Sklerosierung	61
3.4.3	Kontrollierte Studien zum Vergleich von endoskopischer Ligatur mit Sklerosierung und alleiniger Sklerosierung	61
3.5	Pharmakologische Senkung des Pfortaderhochdruckes	62
3.5.1	Vasopressin	62
3.5.2	Terlipressin	62
3.5.2.1	Chemische Struktur, Dosis, Wirkungsmechanismus und Nebeneffekte	62
3.5.2.2	Klinische Studien	63
3.5.3	Somatostatin – Octreotid	65
3.5.3.1	Struktur, Dosis, Wirkungsmechanismus und Verträglichkeit	65
3.5.3.2	Klinische Studien	66
3.5.4	Nicht kardioselektive β -Blocker	66
3.5.4.1	Struktur, Wirkungsmechanismus, Dosis und Nebeneffekte	66
3.5.4.2	Klinische Studien	67
3.6.	Ballontamponade	68
3.6.1	Handhabung	68
3.6.2	Wirkungsmechanismus und Traktion auf die Sonden	69
3.6.3	Klinische Studien	69
3.6.4	Komplikationen	70
3.7	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS)	70
3.7.1	Indikationen und Kontraindikationen	71
3.7.2	Klinische Studien	71
3.8	Shunts und sonstige operative Verfahren	72
4	Eigene Untersuchungen	74
4.1	Methoden	74
4.1.1	Patienten	74
4.1.1.1	Parameter zu Anamnese und Verlauf und zur Klassifikation der Varizen	74
4.1.2.	Endoskopische Sklerosierung	76
4.1.2.1	Instrumentarium	76
4.1.2.2	Sklerosierungsmittel	76
4.1.2.2.1	Aethoxysklerol® und Evans Blue	76
4.1.2.2.2	Histoacryl® und Lipiodol®	77
4.1.2.3	Durchführung der Sklerosierung	77
4.1.2.4	Definition wichtiger Endpunkte zur Varizensklerosierung	79
4.2	Ergebnisse	80
4.2.1	Patienten	80
4.2.1.1	Gruppenverteilung, Geschlecht, Alter und Dauer der Verlaufskontrollen	80
4.2.1.2	Ätiologie der portalen Hypertension, Child-Pugh Klassifikation und Schweregrad der Ösophagusvarizen	81
4.2.1.3	Magenvarizen	83
4.2.1.3.1	Therapieverläufe ungewöhnlicher Fälle mit extremer Magenvarikose	84
4.2.1.3.1.1	Fall 1	84
4.2.1.3.1.2	Fall 2	87
4.2.1.3.1.3	Fall 3	90

4.2.1.4	Ösophagusvarizen	94
4.2.1.4.1	Blutungen nach prophylaktischer Ösophagusvarizen-Sklerosierung	94
4.2.1.4.1.1	Sonstige Komplikationen nach prophylaktischer Sklerosierung	95
4.2.1.4.2	Therapeutische Ösophagusvarizen-Sklerosierung	96
4.2.1.4.2.1	Zeitpunkt der Erstblutung	96
4.2.1.4.2.2	Persistierende aktive Ösophagusvarizenblutung	96
4.2.1.4.2.3	Rezidivblutungen	96
4.2.1.4.3	Additive Notfallmassnahmen bei aktiver Ösophagusblutung	98
4.2.1.4.4	Komplikationen der therapeutischen Sklerosierung	100
4.2.1.4.5	Sklerosierungsmittel: Dosis, Verbrauch und Sitzungsintervalle	102
4.2.1.4.6	Eradikation der Ösophagusvarizen	104
4.2.1.4.7	Rezidiv-Varizen	104
4.2.1.4.8	Mortalität	105
4.2.1.4.8.1	Häufigkeit und Verteilung	105
4.2.1.4.8.2	Blutungsbedingte Hospital-Todesfälle nach Ösophagusvarizen- blutung	106
5	Diskussion	111
5.1	Magenvarizen	111
5.1.1	Kasuistiken	112
5.1.1.1	Fall 1	112
5.1.1.2	Fall 2	114
5.1.1.3	Fall 3	116
5.2	Ösophagusvarizen	120
5.2.1	Prophylaktische Sklerosierung	120
5.2.2	Therapeutische Sklerosierung	122
5.3	Ballontamponade	127
5.4	Sonstige Komplikationen	129
5.5	Eradikation der Ösophagusvarizen	130
5.6	Ösophagusvarizen-Rezidive	131
5.7	Blutungsbedingte Gesamtsterblichkeit und Hospitalmortalität	132
6	Zusammenfassung	133
6.1	Magenvarizen	133
6.2	Ösophagusvarizen	135
6.3	Summary	136
6.3.1	Gastric varices	136
6.3.2	Oesophageal varices	138
7	Ausblick	140
	Literaturverzeichnis	141
	Danksagung	163
	Lebenslauf	164

ABBILDUNGEN

	Seite
1. Endoskopische Merkmale von Ösophagusvarizen und daraus abgeleitete Einteilung in 4 Schweregrade	6
2. Klassifikation der gastralen Varizen nach Sarin und Kumar	8
3. Pathophysiologie der Bildung von isolierten Magenvarizen (a) und Magen- und Ösophagusvarize (b) bei Milzvenenverschluß	10
4. Strukturformel Evans Blue	29
5. Strukturformeln Cyanoacrylsäure (a) und N-butyl-2-cyanoacrylat (b)	32
6. Chemische Formel der Polymerisatbildung von N-butyl-2-cyanoacrylat und 3-D-Modell des Polymers	33
7. Häodynamische Varianten bei Patienten mit isolierter Fundusvarikose und gastro-renalem Shunt	53
8. Sonographisch dokumentierte spleno-renale Shunts	55
9. Strukturformeln Äthylmonoiodstearat und Äthylidiodstearat	58
10. Strukturformel Terlipressin	63
11. Strukturformel Propranolol	67
12. Charakteristika der Sengstaken-Blakemore-(a) und Linton-Nachlas-Sonde (b)	68
13. Endoskopischer Befund der Varikosis im Fundus von Patient E.S. im Januar 1995	88
14. Röntgenologische Abdomen-Übersicht in zwei Ebenen (anterior-posterior und seitlich) mit durch Histoacryl®-Lipiodol®-Sklerosat induzierter Kontrastierung gastraler Varizen (6.8.2001)	91
15. CT-Abdomen der Patientin V.K. (Fall 3) 2 Tage nach endoskopischer Injektion von Histoacryl®-Lipiodol 1:1 (v/v) in ein rezidivierend, massiv venös blutendes iuxtakardiales Ulcus ventriculi	93
16. Form und Dimension der Ballons der Linton-Nachlas-Sonde und der Sengstaken-Blakemore-Sonde nach Luftfüllung mit definierten Volumina bzw. auf definierte Drücke (Ösophagusballon der SBL)	99

TABELLEN

	Seite
1. Klassifikation von Ösophagusvarizen	6
2. Prozentuale 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für die erste Ösophagusvarizenblutung als Funktion aller Kombinationen der endoskopischen und klinischen Variablen Varizengröße (F1-F3), „red wale markings“ und Child-Pugh Klassifikation bei Patienten mit Lebercirrhose	6
3. Intravariköser Druck und Risiko einer ersten Ösophagusvarizenblutung	7
4. Child-Pugh Klassifikation des Leberversagens	7
5. Endoskopisch ermittelte Prävalenz von Magenvarizen	9
6. Differenzierung der Methoden nach deren therapeutischem Ziel	12
7. Studien zur therapeutischen Sklerosierung von Ösophagusvarizen mit Polidocanol	18
8. Komplikationen der endoskopischen Therapie von Ösophagusvarizen mit Polidocanol	22
9. Studien zur Primärprophylaxe ösophagealer Varizenblutungen mit Polidocanol (Teil 1 und Teil 2)	25,26
10. Komplikationen der endoskopischen, prophylaktischen Therapie von Ösophagusvarizen	28
11. Ergebnisse der Cyanoacrylat-Therapie blutender Ösophagus- und Magenvarizen	35
12. Kontrollierte Studien mit N-butyl-2-cyanoacrylat bei blutenden Ösophagus- und Magenvarizen	38
13. Nicht kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl®)	41
14. Kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl®)	43
15. Studien zur Sklerosierung von Magenvarizen mit verschiedenen Sklerosantien	47
16. Komplikationen der N-butyl-2-cyanoacrylat-Therapie und alternativer Therapien bei Ösophagus- und Magenvarizen (Teil 1 und Teil 2)	49,50
17. Fallberichte zu Embolie-Komplikationen bei der Therapie gastraler und ösophagealer Varizen mit Cyanoacrylat	52
18. Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von endoskopischer Sklerosierung und Band-ligatur bei Patienten mit Ösophagusvarizen	60
19. Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von Bandligatur und simultaner Sklerosierung mit alleiniger Bandligatur	61
20. Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von endoskopischer Bandligatur mit Sklerosierung und alleiniger Sklerosierung	62
21. Ergebnisse einer Metaanalyse zum Vergleich von Terlipressin mit anderen Therapien bei akuter Ösophagusvarizenblutung	64
22. Ergebnisse ausgewählter, randomisierter kontrollierter Studien zum Vergleich von nicht kardioselektiven β -Blockern mit Placebo oder ohne Therapie bei Cirrhosepatienten mit Ösophagusvarizen zur Rezidivprophylaxe von intestinalen Blutungen oder Ösophagusvarizen-blutungen	68
23. Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von TIPS mit konventioneller Behandlung (Sklerosierung oder Ligatur mit und ohne Propranolol) zur Sekundärprävention von Varizen-blutungen	72
24. Chirurgische Therapie bei portaler Hypertension	73
25. Symptomatik und Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie	75

26.	Einteilung der Varizen nach ihrer Lokalisation	75
27.	Geschlechts- und Altersverteilung	80
28.	Dauer der Verlaufskontrolle nach Sklerosierung	81
29.	Ätiologie der Ösophagusvarizen	81
30.	Verteilung der Patienten nach der Child-Pugh Klassifikation	82
31.	Klassifikation der Patienten nach Varizengröße und „red colour signs“ bei Erstaufnahme	83
32.	Lokalisation, Prävalenz und Therapie der Magenvarizen	84
33.	Blutungen nach prophylaktischer Ösophagusvarizen-Sklerosierung	94
34.	Patienten mit Blutung nach prophylaktischer Sklerosierung	95
35.	Ösophagusstenosen infolge prophylaktischer Sklerosierung, zugehörige Sklerosierungsmittel und Dosis	95
36.	Zeitpunkt der Erstblutung	96
37.	Rezidivblutungen nach therapeutischer Ösophagusvarizenblutung	97
38.	Prävalenz (n) des Schweregrades der ÖV und des Stadiums der Leberfunktionsstörung nach Child-Pugh der Patienten mit Rezidivblutungen in Relation zum Typus der Blutungsanamnese	98
39.	Häufigkeit additiver Notfallmaßnahmen bei Blutungen und Rezidivblutungen aus Ösophagus-varizen in Relation zum Typus der Blutungsanamnese	99
40.	Linton-Nachlas-Sonde und Sengstaken-Blakemore-Sonde: Dimensionen der Magenballons und des Ösophagusballons in Abhängigkeit von verschiedenen, in der Literatur verwandten Füllungs-volumina bzw. Drücken	99
41.	Relevante Komplikationen der Sklerosierung von Ösophagusvarizen	101
42.	Ösophagusstenosen infolge therapeutischer Sklerosierung, zugehörige Sklerosierungsmittel und Dosis	101
43.	Sklerosierungen: Anzahl und Intervall zwischen den Sitzungen	102
44.	Dosis und Verbrauch von Aethoxysklerol® 1% und Histoacryl® - Lipiodol®	103
45.	Aethoxysklerol-Gesamtverbrauch und Ösophagusstriktur	103
46.	Sklerosierung und Ösophagusstriktur	104
47.	Varizen-Rezidive im Ösophagus	105
48.	Mortalität	105
49.	Todesursachen ohne Zusammenhang mit Ösophagusvarizenblutungen	106
50.	Direkt oder indirekt blutungsbedingte Hospital-Todesfälle nach akuter Ösophagus-varizenblutung	107

ABKÜRZUNGEN

ÖV Ösophagusvarizen

MV Magenvarizen

HA Histoacryl[®]

ÖVB Ösophagusvarizenblutung

CA Cyanoacrylat

SST Somatostatin

OCT Octreotid

TIPS transjugulärer intrahepatischer porto-systemischer Stent-Shunt

SBS Sengstaken-Blakemore-Sonde

LNS Linton-Nachlas-Sonde

1. EINLEITUNG

Seit der von Crawford und Frenkner 1939 erstmals beschriebenen erfolgreichen Sklerosierung blutender Ösophagusvarizen⁸³, wurden zahlreiche Methoden zur Therapie blutender Ösophagus- und Magenvarizen entwickelt^{34,206,287,314,354,367,372,422,423}, die den bis dahin schicksalhaften, kurz- und mittelfristig weit überwiegend tödlichen Krankheitsverlauf der Varizenblutung verändert haben. Sie bewirkten, dass die Krankenhausmortalität der ersten Varizenblutung, die neben der persistierenden Blutung auch sonstige, durch die Blutung ausgelöste Komplikationen beinhaltet, von ursprünglich etwa 50% und ebenso das historische 70%ige Langzeitrisko zu weiteren Varizenblutungen in den nachfolgenden zwei Jahren, das mit einer zusätzlichen Mortalität von etwa 30% einherging, erheblich gesenkt werden konnten^{47,53,146}.

So sank in kontrollierten Studien die mittlere Krankenhausmortalität nach therapeutischer Sklerosierung von Ösophagusvarizen mit Polidocanol auf 15% (Variation 3-29%)^{14,25,28,119,151,230,238,287,296,299,310,362,440,438} und von ösophago-gastralen Varizen nach Cyanoacrylat-Therapie auf 12% (7-33%)^{111,119,238,240,364}, die mittlere Rate unstillbarer Varizenblutungen auf 15,5% (0-50%) (Polidocanol) und 0,6% (Cyanoacrylat) und die mittlere Rate letaler Rezidivblutungen auf 7,4% (0-28%) (Polidocanol)^{14,25,119,151,238,287,296,440} und 7,5% (0-11%) (Cyanoacrylat)^{111,119,238,240,364,385}.

Die Technik der Ösophagusvarizen-Sklerosierung ist nicht standardisiert, sondern wird überall unterschiedlich gehandhabt²⁰⁹, was neben zahlreichen anderen Heterogenitäten ihre Bewertung als therapeutisches Verfahren erschwert, aber gleichzeitig auch große Chancen eröffnet, zukünftig durch methodische Verbesserungen die Behandlungsergebnisse weiter zu verbessern.

Nicht zu erwarten sind vergleichbare methodische Verbesserungen von der als therapeutische Alternative geltenden Gummibandligatur von Ösophagusvarizen, die sich in Metaanalysen prospektiv randomisierter Studien^{209,212,397} der Sklerosierungstherapie in mehreren Parametern als überlegen erwiesen hat, höchstwahrscheinlich wesentlich davon beeinflusst, dass die Ligaturmethode leichter und schneller als die Sklerosierungstechnik zu erlernen ist. Die Gummibandligatur wird deshalb in Deutschland zunehmend favorisiert²⁰⁶, während sie in den USA nach einer Umfrage bei den Mitgliedern des American College of Gastroenterology gleich häufig wie die Sklerosierung angewandt wird³⁶⁸.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 50% der Patienten mit Lebercirrhose bereits Ösophagusvarizen auf⁹⁰. Im Verlauf von 10-12 Jahren steigt ihre Prävalenz von 12% auf 90% an⁷². Gleichzeitig nehmen ihre Größe – Ausnahme können Patienten sein, die abstinent werden^{51,86,264} – und damit das Rupturrisiko kontinuierlich zu^{216,389} und ebenso der Grad der hepatischen Dekompensation³⁰³, der im Falle einer Blutung entscheidenden Einfluss auf die Krankenhausmortalität hat.

In Anbetracht dieser unbestrittenen Fakten und der bisherigen Unmöglichkeit, in Form einer medikamentösen Präprimärprävention die Bildung von Varizen bei dazu prädestinierten Krankheiten zu

verhindern oder zumindest ihre Entwicklung zu verlangsamen, ist die Suche nach geeigneten Therapien, die eine erste Blutungsepisode nebenwirkungsarm verhindern können, von größter klinischer Dringlichkeit. Anders als in den derzeitigen Empfehlungen²⁰⁶ sollte die Primärprävention unbedingt die persistierende Varizeneradikation zum Ziel haben, da nur dadurch auf Dauer Blutungen verhindert werden können.

Die hier vorgelegte Retrospektivstudie mit 164 Varizenträgern spiegelt die langjährige, zunehmende Erfahrung einer sehr kleinen, universitären gastroenterologischen Arbeitsgruppe wider. Sie zeigt, dass auch in sehr kleinen Zentren ausgezeichnete Ergebnisse in der Primärprävention wie auch der Sekundärprävention von Varizenblutungen erzielt werden können. Sie beschreibt, welche methodischen Modifikationen der Sklerosierungstechnik dazu beigetragen haben und welche methodischen Weiterentwicklungen zu weiteren Prognoseverbesserungen führen dürften.

2. ANATOMIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINIK VON ÖSOPHAGUS- UND MAGENVARIZEN

2.1 Ösophagusvarizen

2.1.1 Portale Hypertonie

2.1.1.1 Hämodynamische Grundregeln

Die Pfortader transportiert ca. 1200ml Blut/Minute aus Dünn- und Dickdarm, Magen, Milz, Pankreas und Omentum mit einem freien portalvenösen Druck von ca. 7mm Hg (5-10mm Hg) zur Leber. Steigt der freie portalvenöse Druck auf über 10mm Hg an, kommt es zur portalen Hypertonie³⁵⁷.

Das Ohmsche Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen Pfortaderdruck (P), hepatischem Blutfluß (Q) und intrahepatischem Gefäßwiderstand (R):

$$P = Q \cdot R$$

Dabei ist der Widerstand, den ein Gefäß dem Blutstrom entgegensetzt, nach dem Hagen-Poiseuille Gesetz definiert:

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

Da die Viskosität des Blutes (η) und die Länge (l) des Gefäßsystems als konstant anzusehen sind, wird der Widerstand (R) entscheidend (in der 4. Potenz) durch den Gefäßradius (r) bestimmt. Dem einzig durch den Arteriolentonus im Splanchnicusbereich variablen portalvenösen Einstrom paßt sich die gesunde Leber durch Änderung des Gefäßwiderstandes so gut an, dass der portale Druck über einen weiten Bereich portalen Blutauftkommens unverändert bleibt. Im Falle eines cirrhotischen Umbaus der Leber ist diese Fähigkeit jedoch herabgesetzt oder aufgehoben, so dass Steigerungen des portalvenösen Bluteinstroms nur noch begrenzt kompensiert werden können.

2.1.1.2 Widerstand

Jede Lebererkrankung kann bei ausreichender Laufzeit und entsprechendem Schweregrad zur Entwicklung einer portalen Hypertonie führen. Daneben sind vielfältige extrahepatische Ursachen möglich. In ihrer Gesamtheit begründen sie die klinisch sinnvolle ätiopathogenetische Einteilung der portalen Hypertonie in prae- (ca. 10%), intra- (ca. 80%) (praesinusoidal, sinusoidal, postsinusoidal) und posthepatische (ca. 10%) Ursachen, die ein sehr großes Spektrum häufiger und auch seltener Erkrankungen⁴²⁵ einschließt.

Die Ursachen eines erhöhten intrahepatischen Gefäßwiderstandes können mechanischer und/oder dynamischer Natur sein. Zu ersteren gehören die morphologischen Veränderungen der Leberarchitektur, welche den Großteil der intrahepatischen Widerstandserhöhungen bedingen und als weitgehend irreversibel gelten. Sie lassen sich in interstitielle (Kollagenablagerungen, „Kapillarisation“ im Dissé'schen Raum) und hepatozelluläre Ursachen (Verfettung, hydropische Schwellung, Regeneration mit Parenchymzunahme) einteilen. Zu den dynamischen Faktoren, die eine Erhöhung des intrinsischen Gefäßtonus vermitteln, gehören vasodilatierende (Stickoxyd) und vasokonstringierende (Katecholamine, Angiotensin, Vasopressin, Endothelin) Mediatoren und die Aktivierung der Sternzellen¹⁸¹.

2.1.1.3 Hyperdynamer Blutfluß

Die portale Hypertonie führt zur Entstehung eines hyperdynamen Zirkulationssyndroms, dass durch eine generalisierte, arterielle Vasodilatation (verminderter, systemischer Gefäßwiderstand und arterielle Hypotonie) und ein erhöhtes Herzzeitvolumen mit gesteigertem regionalen Blutfluß gekennzeichnet ist.

Als Auslöser dieser Kreislagsituation wird eine arterielle, insbesondere splanchnisch betonte Vasodilatation angesehen. Dieser liegt eine gesteigerte endotheliale Produktion lokaler Vasodilatoren wie Stickoxyd und Prostaglandine, eine verminderte Gefäßreaktion gegenüber endogenen Vasokonstriktoren und ein erhöhter Serumspiegel hormonaler Vasodilatoren wie Glucagon zugrunde. Infolge relativer Hypovolämie und Hypotonie wird reaktiv das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie der Sympathicus aktiviert und vermehrt Vasopressin freigesetzt. Als Folge kommt es zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention mit Expansion des Plasma- und Blutvolumens.

So findet sich bei portaler Hypertonie trotz verminderter portalvenöser Durchblutung der Leber eine deutliche Zunahme des Blutflusses in der Splanchnicusregion und ein gesteigerter Bluteinstrom in das portalvenöse System. Dies ist möglich durch die Entwicklung porto-systemischer Umgehungskreisläufe, die das Blut an der Leber vorbei in die systemische Zirkulation ableiten. Die Kollateralen besitzen zwar einen gegenüber der erkrankten Leber geringeren Gefäßwiderstand, führen jedoch nur zu einer partiellen portalen Dekompression, da der Kollateralwiderstand - verglichen mit einer gesunden Leber - stets erhöht bleibt. Somit bleibt die portale Hypertonie bestehen. Infolge der portalen Hypertension kommt es zur Ausbildung von porto-systemischen Kollateralkreisläufen, die zur Entstehung von Varizen und bei Patienten mit chronischem Leberschaden zur hepatischen Enzephalopathie führen können. Weitere Folgen der portalen Hypertonie sind Ascites, hepatorenales Syndrom, rezidivierende Infekte und Gerinnungsstörungen. Die bedeutendste dieser Komplikationen ist die Blutung aus Varizen, weit überwiegend aus Ösophagusvarizen (ÖV).

Patienten mit hyperdynamer Zirkulation weisen eine mäßige Tachycardie, einen verminderten Blutdruck mit großer Amplitude und eine warme Haut mit kapillärer Pulsation (z.B. Finger) auf.

2.1.2 Anatomie und Pathogenese der Ösophagusvarizen

Die Verbindung zwischen portaler und systemischer Zirkulation am gastro-ösophagealen Übergang ist äußerst komplex⁴¹². Es gibt vier verschiedene Ebenen für Venen in der Ösophaguswand. Intraepitheliale Venen korrelieren mit dem endoskopischen Nachweis von „red colour signs“, die als Prädiktoren der Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) gelten. Ein subepithelialer Venenplexus der mukosalen lamina propria kommuniziert mit einem submukösen Plexus und letzterer über vv. perforantes mit einem adventitiellen Venenplexus. Die beiden mittleren Plexus kommen im Gesamtverlauf des Ösophagus vor, jedoch liegen die überwiegend längs und parallel verlaufenden Hauptvenen im Bereich der letzten 3 cm des kaudalen Ösophagus („palisade zone“) hauptsächlich subepithelial, während submuköse Venen hier spärlich vertreten sind und perforierende Venen gänzlich fehlen. Durch die subepitheliale Lage sind die Venen dieses kaudalen Abschnitts, wenn sie varikös erweitert sind, am stärksten rupturfähig, gefolgt von den Venen in der sich anschließenden, 3-5cm hohen „perforating zone“⁴¹², in der ein retrograd gerichteter Blutstrom aus periösophagealen Venen zur Varizenbildung beiträgt²⁵⁰. In den mehr proximal gelegenen Ösophagusabschnitten liegen die Venen wieder tiefer: in der Tela submukosa. Hier wirken die über den Varizen gelegenen Gewebeschichten der auf die Venenwand einwirkenden Expansion entgegen, anders als im kardianahen Ösophagus, wo alleine die Venenwand der Expansion entgegensteht.

Ein Anstieg des Lebervenenverschlußgradienten, normal 5-6mm Hg, der den (sinusoidalen) portalen Druck repräsentiert, auf >12mm Hg ist erforderlich, damit sich ÖV ausbilden^{126,140,216}.

Die Kollateralzirkulation über die gastro-ösophageale Route stellt nur eine von vier potentiellen Routen dar, die das Blut an der Leber vorbeiführen. Insofern können Patienten mit Lebercirrhose beträchtliche Blutvolumina über umbilikale und retroperitoneale Kollateralen und nur relativ wenig über die gastro-ösophageale Route shunten, trotz beträchtlicher portalen Hypertension. Unter diesen Umständen können dann auch ÖV fehlen. Die ÖV, die weit überwiegend von der v. gastrica sinistra (coronaria) gespeist werden (Details siehe Magenvarizen), treten im Bereich des gastro-ösophagealen

Überganges an die Schleimhautoberfläche und verlaufen in dieser meist als perlschnurartig imponierende Gefäßstränge nach kranial bis etwa 25cm von der vorderen Zahnreihe, wo sie abrupt aus dem Schleimhautniveau verschwinden, bedingt durch Abführung des Blutes in die v. azygos, die ihrerseits das Blut zur v. cava superior bringt.

Diesem auch „Uphill-Varizen“ genannten Varizentyp stehen die seltenen „Downhill-Varizen“ gegenüber, die bei einer Abflußbehinderung der v. cava superior oder ihrer Zuflüsse oberhalb bzw. unterhalb der Einmündungsstelle der v. azygos entstehen, weil sie das aus der oberen Körperhälfte abfließende venöse Blut über Varizen im kraniellen Ösophagusdrittel bzw. im gesamten Ösophagus zur oberen bzw. unteren Hohlvene ableiten⁴⁰².

2.1.3 Risikofaktoren der Ösophagusvarizenblutung

Zu den Risikofaktoren der erstmaligen akuten Blutung aus ÖV gehören: Varizengröße, als „red colour signs“ imponierende Wandveränderungen von Varizen, erhöhter freier portalvenöser Druck, Child-Klassifikation der Leberfunktion und persistierender Alkoholkonsum.

Der entscheidende Faktor für das Auftreten einer ÖVB ist die Wandspannung (w) des Gefäßes²⁹⁷, die drei dieser Faktoren vereint. Diese wird durch das Laplace-Gesetz definiert:

$$w = \frac{r_i (p_i - p_a)}{d_w}$$

Danach ist die Wandspannung direkt proportional zum Produkt aus Varizengröße (Gefäßinnenradius r_i) und Druckgradient (p), gebildet aus dem Druck der Gefäßinnenseite (p_i) und außen in der Gefäßumgebung (p_a), und indirekt proportional zur Dicke der Varizenwand (d_w). Das bedeutet, dass die Wandspannung mit steigendem Varizendruck und zunehmender Varizendicke sowie abnehmender Wanddicke der Varize zunimmt, bis die Elastizität der Varizenwand der steigenden Wandspannung nicht mehr standhalten kann und rupturiert.

ÖV werden heute in Abhängigkeit von ihrer Größe weit überwiegend in vier Schweregrade (Stadien) eingeteilt. Abbildung 1 zeigt die Merkmale dieser Klassifikation^{275,285}. Ein alternativ genutztes Varizengrading^{395,438} geht von definierten Varizendurchmessern aus: 1. Grades ≤ 3 mm, 2. Grades 4-6 mm, 3. Grades 7-10 mm und 4. Grades >10 mm.

Eine weitere gebräuchliche, alternative Klassifikation^{8,97,293} der ÖV nach endoskopischen Kriterien ist die der „Japanese Research Society for Portal Hypertension“^{19,167}. Diese enthält (Tabelle 1) neben Klassifikationsmerkmalen zur Varizengröße auch solche zu Farbveränderungen auf der Varizenoberfläche. Beim Vergleich der beiden Klassifikationen dürften Varizen der Größe F1 denen des Schweregrades 1 entsprechen, solche der Größe F2 denen des Schweregrades 2 und Varizen der Größe F3 denen des Schweregrades 3 und 4. Vorliegende „red colour signs“ werden zusätzlich mit (+), (++) oder (+++) klassifiziert.

Die „red colour signs“ stellen dilatierte, kleine Gefäße oder Mikroteleangiektasien auf der Varizenoberfläche dar. „Red wale markings“ sehen aus wie Striemen bzw. Peitschenhiebmarken. Sie repräsentieren länglich ausgerichtete Venolen. „Cherry red spots“ sind etwa 2mm im Durchmesser große, dilatierte Venolen und „hemocystic spots“ runde, karmesinrote, meist solitär vorkommende >4 mm im Durchmesser große Effloreszenzen, die wie ein mit Blut gefülltes Bläschen aussehen. Eine diffuse Rötung der Varizenoberfläche ist Ausdruck von netzartig angeordneten Teleangiektasien. Diese schon viel

früher, teilweise unter anderen Namen, beschriebenen Veränderungen sind in ihrer Gesamtheit Marken einer veränderten Wandstruktur im Sinne einer verminderten Wanddicke.

Abbildung 1 Endoskopische Merkmale von Ösophagusvarizen und daraus abgeleitete Einteilung in 4 Schweregrade^{275,285}

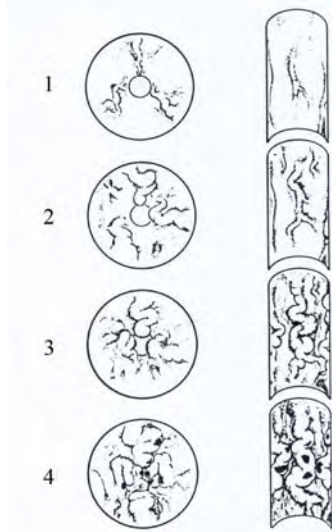


Tabelle 1 Klassifikation von Ösophagusvarizen¹⁹

Size	
F1	small, straight; flattened by insufflation
F2	enlarged, tortuous; occupy less than a third of the the lumen; not flattened by insufflation
F3	large, coil-shaped; occupy more than a third of the lumen; not flattened by insufflation
Presence of red signs	
red wale marks	longitudinal red streaks on varices
cherry-red spots	red, discrete, flat spots on varices
hemocystic spots	red, discrete, raised spots
diffuse redness	

Die schwarzen Flecken (Schweregrad 4) zeigen sog. „red colour signs“ auf.

Die prognostische Bedeutung der Varizengröße und der „red colour signs“ sind durch zahlreiche Studien hinreichend dokumentiert⁹⁶, darunter die Studie von Beppu *et al.*²⁷⁵, in der sich das Blutungsrisiko anhand dieser Parameter exakt vorhersagen ließ, während Form und Topographie der Varizen von minderer Bedeutung waren. Auch in der noch umfangreicheren Studie des North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices³⁸⁹ erwiesen sich Varizengröße und Vorkommen von „red wale markings“ (multiple Regressionsanalyse) als unabhängige Prädiktoren einer ersten Blutung, ergänzt durch die Bestimmung der Leberfunktion mittels der Child-Klassifikation, die in der japanischen Studie unberücksichtigt geblieben war. Tabelle 2 zeigt die sich aus diesen Variablen errechneten prozentualen 1-Jahres-Blutungswahrscheinlichkeiten.

Tabelle 2 Prozentuale 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine erste Ösophagusvarizenblutung als Funktion aller Kombinationen der endoskopischen und klinischen Variablen Varizengröße (F1–F3), „red wale markings“ und Child-Pugh-Klassifikation³⁸⁹ bei Patienten mit Lebercirrhose

„red wale markings“	Child Class								
	A			B			C		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
-	6	10	15	10	16	26	20	30	42
+	8	12	19	15	23	33	28	38	54
++	12	16	24	20	30	42	36	48	64
+++	16	23	34	28	40	52	44	60	76

Studien über den Lebervenenverschußgradienten als hämodynamischer Parameter der portalen Hypertonie ergaben, dass keine lineare Beziehung zur Varizengröße besteht^{126,216}. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei mehrfach wiederholter Messung des Gradienten Patienten von einer Senkung auf <12mm Hg profitieren. Im Vergleich zu Patienten mit unverändertem Druck >12 mm Hg nahmen Varizengröße, Inzidenz einer ersten VB und Mortalität ab¹⁴¹. Eine alternative hämodynamische

Meßmethode bei Patienten mit portaler Hypertonie ist die invasive³⁷⁰ und nicht invasive³⁵ Messung des Druckes in den ÖV. Dabei ergab sich, dass der Varizendruck immer niedriger ist als der portale Druck (Lebervenenverschlußgradient)³⁵. In einer jüngeren Prospektivstudie an Patienten mit Cirrhose konnte erstmals nachgewiesen werden, dass der Varizendruck, wie auf der Basis des Laplace-Gesetzes zu erwarten, ein unabhängiger Prädiktor einer ersten VB ist (Tabelle 3)²⁶⁸.

Tabelle 3 Intravariköser Druck und Risiko einer ersten Ösophagusvarizenblutung²⁶⁸

Varizendruck (mmHg)	Inzidenz der Varizenblutung (%)
≤13	0
>13 jedoch ≤14	9
>14 jedoch ≤15	17
>15 jedoch ≤16	50
>16	72

Der bedeutendste Risikofaktor, eine Blutung oder eine Rezidivblutung zu erleiden und daran zu sterben, ist die Schwere der zugrundeliegenden Leberkrankheit^{96,389}, die in der von Pugh *et al.* modifizierten Child-Klassifikation³⁰³ (Tabelle 4) zum Ausdruck kommt.

Tabelle 4 Child-Pugh Klassifikation des Leberversagens³⁰³

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin(g/l)	>35	28-35	<28
Bilirubin(mg/dl)*	<2,0	2.0-3,0	>3,0
Quick-Wert(%)	>70	40-70	<40
Ascites**	nein (absent)**	leicht therapierbar (slight) **	schwer therapierbar (moderate) **
Encephalopathie	nein	gering (Grad 1-2)	schwer (Grad 3-4)

*modifizierte Bilirubinwerte bei primär biliärer Lebercirrhose³⁰³: 1-4 (1 Punkt), >4-10 (2 Punkte), >10 (3 Punkte);

**Angaben bei³⁰³;Bewertung: Grad A 5-6 Punkte, Grad B 8-10 Punkte, Grad C >11 Punkte

2.1.4 Natürlicher Verlauf der Ösophagusvarizenblutung

Studien über den natürlichen Verlauf der akuten Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) ergaben, dass die Entwicklung von Varizen bei Patienten mit Lebercirrhose progredient ist und von der Höhe des Pfortaderdruckes bestimmt wird. Bei 90% der Cirrhotiker bilden sich im Verlauf von 12 Jahren Varizen aus, die mit der Zeit kontinuierlich an Größe zunehmen⁷². Bei Patienten mit Pfortaderhochdruck anderer Ätiologie ist Gleiches anzunehmen, wenn auch die Datenlage für eine solche Aussage nicht vergleichbar valide ist. In Ausnahmefällen können sich ÖV auch zurückbilden, insbesondere dann, wenn ein präexistenter Alkoholabusus aufgegeben wird (Lit. bei 47). Ca. 25-30 % der erwachsenen Cirrhotiker mit mäßig bis stark ausgeprägten Varizen erleiden innerhalb von zwei Jahren eine Blutung¹³⁷. Auf Lebenszeit berechnet, beträgt das Blutungsrisiko ca. 50%^{90,140}. Es ist abhängig von definierten Risikofaktoren. Wenn eine ÖVB auftritt, kommt diese nur bei ca. 50% der Lebercirrhotiker spontan zum Stillstand³⁰¹. Bei Patienten mit Cirrhose im Stadium Child C sowie bei solchen mit einem Lebervenenverschlußgradienten von >20 mm Hg ist die Wahrscheinlichkeit eines spontanen Blutungsstillstandes sehr viel geringer²⁶⁰. Nach einer ersten ÖVB besteht ein besonders

hohes Risiko, dass eine Rezidivblutung auftritt: innerhalb von 3–4 Tagen von >50%^{38,96,138,252,281}, im Langzeitverlauf sogar von ca. 70%^{48,49}.

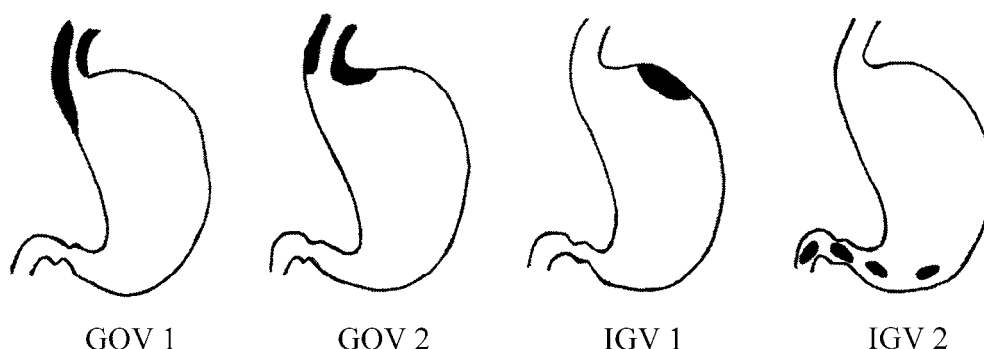
2.2 Magenvarizen

Magenvarizen (MV) und ihre Assoziation mit dem Pfortaderhochdruck wurden erstmals von Stadelmann beschrieben³⁶⁹.

2.2.1 Klassifikation

Das von Sarin und Kumar³³⁶ vorgeschlagene System zur Klassifikation von MV nach Lokalisationstyp (Abbildung 2) ist heute allgemein anerkannt⁹⁴.

Abbildung 2 Klassifikation der gastralen Varizen nach Sarin und Kumar³³⁶



Danach werden endoskopisch Varizen in 2 Haupt- und 2 Nebengruppen unterteilt, die unterschiedliche Prognosen haben³³⁸. Gastro-ösophageale Varizen sind Varizen, die sich in den Magen ausdehnen. Vom Ösophagus ausgehend sind sie beim Typ I 2-5cm unterhalb des gastro-ösophagealen Übergangs entlang der kleinen Kurvatur des Magens (GOV1) als weitgehend gerade ausgerichtete Varizen zu finden. Sie sind die am häufigsten nachweisbaren MV^{149,204,246,339}. Varizen vom Typ II (GOV2) verlaufen in Richtung Magenfundus. Sie sind lang und gewunden. Treten MV auf, ohne dass ÖV vorhanden sind, werden sie als isolierte MV bezeichnet. Je nach anatomischer Lage werden sie unterteilt in isolierte Fundusvarizen (IGV1), die nicht an die Kardia heranreichen, sondern von ihr um einige cm abgegrenzt sind, oder als isolierte ektope MV, die an anderen Stellen im Magen oder im Duodenum lokalisiert sind (IGV2). Die Häufigkeit isolierter MV wird mit einer Ausnahme¹⁴⁹ mit <10% aller MV angegeben, woraus sich im Umkehrschluß ableiten lässt, dass MV, die sehr häufig mit gastro-renal Shunts einhergehen^{249,419}, fast immer zusammen mit ÖV vorkommen. MV können schon bei der Erstendoskopie vorhanden sein (primäre MV) oder sich erst nach der Eradikation von ÖV bilden (sekundäre MV). Sind sie primär vorhanden, wird die eigenständige Okklusionstherapie erst nach Abschluß der ÖV-Verödung empfohlen, am besten nach einer Wartezeit von etwa 6 Monaten, da sich Varizen zurückbilden können³⁴¹ wahrscheinlich infolge nach kaudal abfließenden Sklerosants, allerdings zu Lasten einer möglichen, zwischenzeitlich eintretenden Blutung. Fundusvarizen (GOV2 und IGV1) haben das höchste Blutungsrisiko, so in einer Studie mit 129 Fällen, in der das Blutungsrisiko 32% (GOV1), 60,3% (GOV2) und 63,6% (IGV1) betrug¹⁸⁷, in guter Übereinstimmung mit einer weiteren großen Studie³³⁹. In der Langzeitstudie über 11 Jahre von Sarin³³⁴ betrug das Rezidivblutungsrisiko nach Elektivsklerosierung 5,5% (GOV1), 19% (GOV2) und 53% (IGV1) und die Eradikationsrate 94,4% (GOV1), 70,4% (GOV2) und 41% (IGV1). Alternative Schemata zur Klassifikation^{149,158,204} haben sich nicht durchgesetzt, obwohl in der Einteilung nach Hashizume *et al.*¹⁴⁹ auch MV im gastro-ösophagealen Vorderwand- und Hinterwandbereich separat erfasst wurden, die in dieser Retrospektivstudie bei 124 Patienten und MV mit 16,9% (Vorderwand) und 33,9% (Hinterwand) vorkamen.

2.2.2 Prävalenz

In der Literatur wird die Prävalenz von MV bei Patienten mit Pfortaderhochdruck mit 2%¹¹⁸ bis 78%²⁴⁶ angegeben. Diese außergewöhnlich große Variabilität wird darauf zurückgeführt, dass die meisten der zahlreichen Ergebnisse¹⁸⁷ aus Retrospektivstudien von Patienten stammen, die wegen akuter ÖVB sklerosiert wurden, wobei höchstwahrscheinlich die Rate zusätzlich bestehender MV erheblich unterschätzt wurde. Zudem basieren viele, meist frühere Studien nur auf geringen Fallzahlen.

Die „wahre“ Prävalenz, die in umfangreichen Prospektivstudien mit 57%⁴¹⁹ und 78%²⁴⁶ (Tabelle 5) ermittelt wurde, dürfte eher noch höher sein, da auch der erfahrene Endoskopiker bei der in Inversionsstellung erfolgenden Inspektion der Kardial- und Fundusregion eine nur mäßig ausgeprägte Varikose, insbesondere im Falle einer gleichzeitig bestehenden Blutung, übersehen kann.

Tabelle 5 Endoskopisch ermittelte Prävalenz von Magenvarizen²⁵⁴

Erstautor	Studientyp	Patienten (n)	Magenvarizen (%)
Hosking ¹⁵⁸ (1988)	retrospektiv	208	16,8
Sarin ³⁴¹ (1988)	retrospektiv	309	16,0
Korula ²⁰⁴ (1991)	retrospektiv	177	18,6
Watanabe ⁴¹⁹ (1988)	prospektiv	203	57,0
Mathur ²⁴⁶ (1990)	prospektiv	104	78,0

Mit Ausnahme der Studie von Watanabe *et al.*⁴¹⁹, in der die Patienten zur Pfortaderkatheterisierung selektiert wurden, setzten sich die Kollektive der übrigen Studien aus Patienten zusammen, die wegen akuter Ösophagus-und/oder Magenvarizenblutung sklerosiert wurden.

Die Prävalenzrate ist weiterhin abhängig von der Höhe des Pfortaderhochdrucks und dem Schweregrad der Lebercirrhose. So wiesen Patienten mit ÖV des Schweregrades 4 signifikant häufiger MV auf als solche mit ÖV des Schweregrades 3³⁴¹. Dementsprechend ist die Prävalenz hoch bei Patienten mit Varizenblutungen. Entgegen einer früheren Annahme hat die Ursache des Pfortaderhochdrucks keinen Einfluß auf die Häufigkeit von MV²⁵⁴.

2.2.3 Pathogenese

Der Magenfundus weist ein reiches submuköses Venengeflecht auf, das über die kurzen Magenvenen in die Milzvene und über die v. coronaria in die Pfortader drainiert. Bei generalisiertem Pfortaderhochdruck bilden sich infolge des Blutabstroms über die v. gastrica sinistra ÖV aus, während über kurze und posteriore Magenvenen vermehrt Blut zum Fundus und zur Kardial fließt. Varizen an der kleinen Kurvatur (GOV1) entstehen durch Dilatation der v. gastrica sinistra³⁷⁸. Ein Ast dieser Vene perforiert etwa 2cm kaudal des gastro-ösophagealen Überganges senkrecht die gesamte Magenwand und vereinigt sich mit tiefen submukösen Venen, die ihrerseits direkt mit tief in der Submukosa gelegenen ösophagealen Venen kommunizieren¹⁴⁹. Bei dritt- und viertgradigen ÖV sind derartige Varizen fast immer vorhanden, während sie bei erstgradigen Varizen fehlen und bei zweitgradigen nur in etwa 50% der Fälle zu finden sind. Bei letzteren werden die MV häufig über die kurzen und posterioren Magenvenen gespeist.

Die Bedingungen zur Entwicklung isolierter MV bei generalisierter Pfortaderhypertonie sind weitgehend unbekannt. In der Pathogenese von sehr seltenen antralen und duodenalen Varizen sind lokale, ins Retroperitoneum drainierende Venen involviert⁶³.

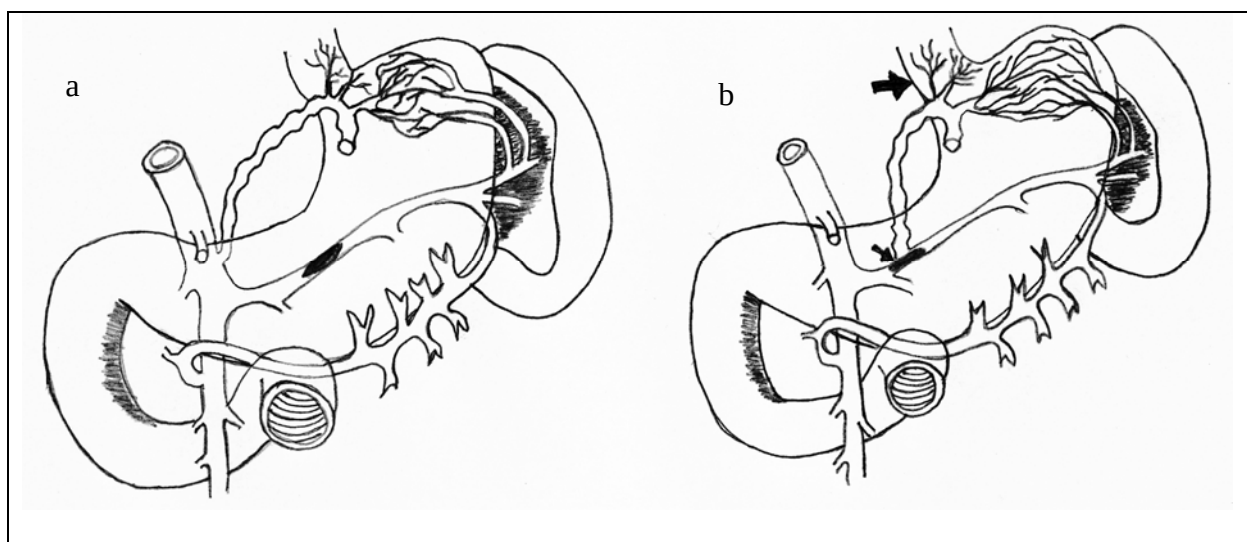
2.2.4 Linksseitiger Pfortaderhochdruck

Eine Sonderform des Pfortaderhochdrucks ist der linksseitige Pfortaderhochdruck, der weit überwiegend auf eine totale oder subtotale Milzvenenthrombose zurückzuführen ist und deshalb auch splenoportal oder segmentaler Hochdruck genannt wird. Da die Milzvene in ihrer gesamten Länge dem Schwanz und Corpus des Pankreas dorsal anliegt - vereinzelt auch umschrieben von Pankreasgewebe umschlossen sein kann - können Pankreasaffektionen jeder Art lokalisiert auf die v. lienalis übergreifen und so eine Thrombose oder Stenose induzieren. Die häufigsten beschriebenen Ursachen sind akute und chronische Pankreatitiden vor Pankreasmalignomen. Vielfältige andere, nicht pankreatische Ursachen, so z.B. retroperitoneale Erkrankungen, wurden ebenfalls beschrieben, sind aber viel seltener.

Infolge Verschluß der v. lienalis fließt das in der dadurch vergrößerten Milz gestaute venöse Blut in typischer Weise über die als Kollateralen fungierenden vv. gastricae breves vom Milzhilus aus zum Magenfundus. Erhöhte Flußrate und daraus

resultierender Druckanstieg dilatieren submuköse Venen, die sich daraufhin zu Varizen umformen. Am distalen Ösophagus verbinden porto-systemische Kollateralen die kurzen Magenvenen mit dem Azygos-System. Ebenso entlasten die vom Milzhilus abgehende v. gastroepiploica, die in die v. mesenterica sup. einmündet, und die meist in die Pfortader, aber auch an der Bifurkation mit der Pfortader oder in die Milzvene, mündende v. coronaria (Abbildung 3a) Blutfluß und Druck in den vv. gastricae breves. Wird die Milzvene erst hilusfern verschlossen, so können sich zusätzliche Kollateralen in Form von posterioren gastralen Venen ausbilden, die zur Kardia führen⁴¹⁸. Die Drucksenkung durch Kollateralen kann, wie prospektive Studien gezeigt haben, so gut sein, dass trotz Milzvenenverschluß die Bildung von MV unterbleibt. Werden selten zusätzlich neben MV oder auch vereinzelt ausschließlich ÖV ausgebildet, so liegt dies daran, dass die v. coronaria atypisch, nämlich distal der Obstruktion in die Milzvene einmündet (Abbildung 3b)^{203,327,420}.

Abbildung 3 Pathophysiologie der Bildung von isolierten Magenvarizen (a) und Magen- und Ösophagusvarizen (b) bei Milzvenenverschluß³²⁷



Therapie der Wahl bei kompliziert verlaufender Blutung aus isolierten MV ist die Splenektomie, da nur dadurch der zugrundeliegende Pathomechanismus behoben werden kann²⁰³. Demgegenüber wird die prophylaktische Splenektomie kontrovers diskutiert^{203,420}.

2.2.5 Mechanismen der Magenvarizenblutung

Der exakte Mechanismus der Ruptur von MV ist unbekannt. Anders als bei ÖV, wo die Variablen der Wandspannung das Rupturrisiko definieren, sind die submukös gelegenen MV von einer relativ dicken, schützenden Mukosa bedeckt und weisen, insbesondere bei großen Varizen mit gastro-renalem Shunt, niedrigere Drücke als ÖV auf⁴¹⁸. Möglicherweise sind Erosionen/Ulcerationen im säure- und pepsinhaltigen Magen der für eine Blutung erforderliche Manifestationsfaktor.

Als unabhängiger Risikofaktor gilt neben dem Lokalisationstyp die Form der MV. Geschlängelte, perlschnurartige Varizen (F1) bluteten signifikant seltener als knotig (F2) oder tumorös (F3) imponierende Varizen¹⁴⁹. Anders als bei ÖV spielen Rotverfärbungen („red colour signs“) als prognostisch relevante Risikofaktoren der MV-Blutung keine Rolle^{204,246,419}. Unzureichend dokumentiert ist, dass MV seltener als ÖV bluten. Unstrittig ist aber, dass sie im Falle einer Blutung eine schlechtere Prognose als blutende ÖV haben^{95,339}, was besonders für Blutungen aus Varizen des Lokalisationstypus IGV1 gilt.

3. THERAPIE VON ÖSOPHAGUS- UND MAGENVARIZEN

3.1 Geschichte

1939 berichteten Crawford und Frenckner⁸³ erstmals- in Anlehnung an das Prinzip der Behandlung von Hämorrhoiden - über eine erfolgreiche Sklerosierung von blutenden ÖV mit Chinin-Uretan, das sie über ein starres Endoskop intravarikös injizierten. Im Verlauf wiederholter Behandlungen gelang es ihnen damit in einem Fall, ausgedehnte ÖV mit Ausnahme diskreter Restvarizen in der Kardiaregion - über die nachfolgenden drei Jahre dokumentiert - persistierend zu eradizieren. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte eine akute ÖVB nicht ursächlich behandelt werden. Die Behandlungssituation zur damaligen Zeit wurde von Crawford und Frenckner wie folgt beschrieben: *„Patients have been brought into the utmost peace and quiet by means of starvation, lying still, opiates and sedatives. Against bleeding as such, attempts have been made to promote coagulation in various ways such as administering hypertonic, common salt injections, calcium preparations, intravenous gelatin injections, apple preparations and blood transfusion.“*

1957 publizierte Wodak die Methode der endoskopischen, paravasalen Injektion zur Obliteration von ÖV⁴²⁹. Kurze Zeit vorher - 1950 - hatten Sengstaken und Blakemore³⁵⁴ (Doppelballonsonde) und - 1955/1956 - Linton²²⁶ und Nachlas²⁶⁵ (Einzelballonsonde) die von Westphal 1930⁴²² vorgestellte Sondentamponade weiterentwickelt, die auch heute noch als überbrückende Maßnahme bei akuter Blutung vor Einleitung einer ursächlicher Therapie Verwendung findet.

Letztlich führte erst die Einführung flexibler Endoskope in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts dazu, dass sich die Sklerosierung gegen die bis dahin vorherrschende Shuntchirurgie durchsetzen konnte³⁵⁴. 1984 empfahlen Gotlib *et al.*¹³³ - nach vielfältigen vorhergehenden Arbeiten zur percutan-/transjugulär-transhepatischen Katheterisierung und Embolisation der v. coronaria ventriculi^{235,236,381} - die endoskopische intravariköse Sklerosierung mit Cyanoacrylat. Die Ergebnisse erster prospektiver Studien mit dieser Technik wurden 1986 von Soehendra *et al.*³⁶⁷ und Fabiani *et al.*¹¹³ publiziert.

Alternativ zur Injektionssklerosierung stellten Stiegmann und Graf 1986 die Methode der endoskopischen Gummibandligatur vor³⁷² - eine Methode, die derzeit als erste Wahl gilt - vor der Sklerosierung, die eine wesentlich größere Expertise des Endoskopikers erfordert.

Parallel zu diesen Entwicklungen werden seit den fünfziger Jahren des zurückliegenden Jahrhunderts Vasopressin und seine Analoga als medikamentöse Therapie eingesetzt. Wie die 1980 eingeführten, nicht kardioselektiven β -Blocker gehören auch sie heute zur begleitenden Therapie neben Sklerosierung und Ligatur sowie auch zur prophylaktischen Behandlung von ÖV.

3.2 Allgemeines zur Therapie

Es gibt sehr viele Verfahren zur prophylaktischen und therapeutischen Therapie von ÖV. Nicht in allen Fällen wird dabei das anzustrebende Ziel der möglichst anhaltenden Beseitigung der Varizen erreicht, das alleine eine sichere Blutungsprophylaxe gewährleistet. Da eine Darstellung jeder einzelnen Therapieoption den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, werden im Folgenden nur die Methoden im Detail beschrieben, die in der alltäglichen Routine Verwendung finden. Während die zu Gruppe 1 (Tabelle 6) zusammengefaßten Methoden zur Beseitigung der ÖV und damit des Blutungsrisikos führen, was aber nicht regelmäßig auf Dauer sichergestellt ist, bewirken die zu Gruppe 2 gehörenden Methoden nur eine Pfortaderdrucksenkung, die das Blutungsrisiko nicht behebt.

Tabelle 6 Differenzierung der Methoden nach deren therapeutischem Ziel

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Therapien zur dauerhaften Beseitigung der Varizen
endoskopische Sklerosierung/ Thrombosierung
endoskopische Gummibandligatur
chirurgische / interventionelle Maßnahmen2. Therapien zur Minderung des Blutungsrisikos
Ballontamponade
pharmakologische Portaldrucksenkung²¹⁵ |
|--|

3.3 Endoskopische Sklerosierung

Weltweit wurden zahlreiche ölige und wasserlösliche Wirkstoffe seit der Erstbeschreibung durch Crawford und Freckner (1939)⁸³ zur ÖV-Sklerosierung verwandt, die sich jedoch zum Teil nicht oder nur regional durchgesetzt haben. Bekannte Stoffe sind Ethanolaminoleat, Natriummorrhuat, Natriumtetradecylsulfat, Polidocanol, N-butyl-2-cyanoacrylat, Alkohol (Ethanol 99,5%), Thrombin, 15% NaCl und 50% Dextrose mit NaCl. Während in den USA Natriumtetradecylsulfat 1-2% und Natriummorrhuat 5%, in Entwicklungsländern aus Kostengründen reiner Alkohol und in Europa Polidocanol 1-3% sowie Ethanolaminoleat 5% bevorzugt werden, hat sich in Deutschland ausschließlich Polidocanol (Aethoxysklerol[®] 1%) durchgesetzt⁹². Alle übrigen Sklerosierungsmittel sind zudem in Deutschland nicht zugelassen. Ein weiteres Sklerosierungsmittel, das sich ab 1985 in der Bundesrepublik etabliert hat, ist N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl[®]). Der Gewebekleber wird aufgrund seiner guten Ergebnisse als Ergänzung zum Aethoxysklerol[®], insbesondere in der Notfalltherapie, und zur Therapie von MV eingesetzt²⁹.

Da die in dieser Arbeit beschriebenen Patienten mit Aethoxysklerol[®], markiert mit dem Farbstoff Evans blue, und mit Histoacryl[®], vermischt mit dem Kontrastmittel Lipiodol[®], behandelt wurden, werden diese Wirkstoffe nachfolgend detailliert beschrieben.

3.3.1 Polidocanol

Das wasserlösliche Verödungsmittel Polidocanol (Macrogollaurylether) ist als Aethoxysklerol® 1% F (Kreussler & Co GmbH/Wiesbaden) vom BfArM in Deutschland zur „endoskopischen Sklerosierung von Ösophagusvarizen bei akuter Ösophagusvarizenblutung“ zugelassen. Es besteht, wie die Strukturformel $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH})_{n\sim 9}-\text{OH}$ ³⁸⁸ zeigt, als Hydroxypolyethoxydodecan aus einer hydrophilen Polyethylenoxid-Kette und einer hydrophoben Kohlenwasserstoff-Kette. Es gehört zu den N-freien Lokalanaesthetica und ist als Oberflächenanaestheticum infolge Senkung der Empfindlichkeit sensibler Hautnerven auch als Bestandteil in Juckreiz stillenden Medikamenten enthalten.

3.3.1.1 Unerwünschte Wirkungen

Die im Rahmen umfangreicher klinischer Anwendungen, weit überwiegend bei Beinvenenvarikosis und Teleangiektasien, aber auch bei Ösophagusvarikosis, gesammelten klinischen Erfahrungen, kontrollierte Studien fehlen, sprechen dafür, dass Polidocanol ein potenter und sehr gut verträglicher Wirkstoff ist^{81,144}. In Einzelfällen, deren Zahl möglicherweise in der Literatur unterrepräsentiert ist³⁷³, kann Polidocanol aber auch ernste systemische unerwünschte Wirkungen^{3,169,292,291} hervorrufen, u.a. auch durch seine Dosis abhängige negativ inotrope³⁹², dromotrope und chronotrope Wirkung^{20,392}, die besonders bei i.v. Applikation zum Tragen kommen kann. Um eine bestehende Schocksituation nicht zu verstärken, sollte eine Sklerosierung mit Polidocanol deshalb erst nach Stabilisierung des Kreislaufes erfolgen, oder, falls aus klinischen Gründen eine Sklerosierung im Schock unumgänglich ist, ist die Dosis möglichst gering zu halten, d.h. nur bis zum Erreichen des Blutungsstillstandes³⁹². Weitere Nebenwirkungen können als systemische allergische Reaktion, beobachtete Inzidenzrate 0,01% bis 0,3%¹¹⁷, bis zum anaphylaktischen Schock^{373,414}, als kardiologischer Zwischenfall überwiegend in Form von Rhythmusstörungen, meist Bradykardien, einschließlich Herzstillstand^{23,169,241,361} und auch als tödlich verlaufendes Herz-Kreislauf-Versagen^{3,169,194,291,292} auftreten. Neurologische Komplikationen einschließlich des apoplektischen Insults sind nicht Folgen einer Reaktion auf Polidocanol. Vielmehr sind sie auf embolisierende Luftblasen zurückzuführen, die bei der in der Phlebologie üblichen Airblocktechnik als Luft-Polidocanol Gemisch intravarikös injiziert werden^{108,123,261}.

3.3.1.2 Therapieziel und Wirkungsmechanismus

Das Ziel der Behandlung ist die Verödung (Sklerosierung) der ÖV und damit die Verhinderung oder Stillung einer akuten ÖVB.

Das in die Submucosa paravasal (selten auch zusätzlich intravarikös) applizierte Aethoxysklerol® führt über eine Ödembildung primär zu einer Verkleinerung des Varizenlumens und verzögert infolge einer akuten granulozytären Entzündung zu einer Periphlebitis/obliterierende Endophlebitis der Varizenwand. Nach wiederholten Injektionen in mehreren Therapiesitzungen kommt es, wie morphologische Studien zeigen konnten^{153,337,366}, über eine Thrombose und bindegewebige Organisation zum voll-

ständigen Gefäßverschluß. Die entzündlich bedingte Vernarbung der Gefäßwand beseitigt bei ausreichender Bindegewebsproliferation das Blutungsrisiko und verhindert die Bildung von Rezidiv-Varizen. Bei der in der Gastroenterologie nur vereinzelt durchgeführten i.v. Injektion von Polidocanol tritt primär eine Epitheldestruktion ein mit nachfolgender Thrombosierung.

3.3.1.3 Dosis und Applikation

Nach - falls erforderlich - vorhergehender Stabilisierung der Vitalfunktionen sollte die Behandlung möglichst umgehend erfolgen, um einer blutungsbedingten Verschlechterung des Allgemeinzustandes des blutenden Patienten entgegenzuwirken¹⁹⁶.

Der Hersteller empfiehlt pro Sitzung eine Gesamtdosis von 4mg/kg Körpergewicht, entsprechend 28ml der 1%igen Lösung für einen 70kg schweren Patienten, möglichst nicht zu überschreiten.

Im Normalfall sollten 5-15 Einzeldosen von jeweils 1ml bis zur Blutstillung paravarikös, möglichst in unmittelbarer Nähe der Läsion und anschließend zirkulär, appliziert werden. Die Sitzungsintervalle sollten ca. 7 Tage betragen mit einer Variabilität von 1-2 Tagen²⁰⁷.

In der Praxis werden Dosierungen von 0,5 bis 5ml pro Injektion bei paravariköser Applikation^{92,337,349} empfohlen. So applizierten beispielsweise Sauerbruch *et al.*³⁴⁷ bei Einzeldepots von 1-3ml durchschnittlich 30ml anlässlich der ersten Sitzung, vergleichbar mit Luketic *et al.*²³⁴, die Einzeldepots von 1-2ml bei einer Gesamtdosis von 20-25ml pro Sitzung verabreichten. Im Gegensatz dazu sklerosierten Soehendra *et al.*³⁶⁵ je nach Varizengröße mit maximal 5ml Depots paravasal. Anschließende intravasale Injektionen mit jeweils 1-2ml dienten zur Intimaverletzung, damit eine frühzeitige Thrombosierung entsteht.

Bei der Wahl der zu applizierenden Menge ist davon auszugehen, dass mit steigender Dosis nicht nur der therapeutische Effekt, sondern auch das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen zunimmt.

So unterschiedlich wie die Dosierung sind auch die Angaben zu den Details der Applikation. In der Literatur werden die intravasale und die paravasale Methode sowie deren Kombination beschrieben^{125, 286}. Bei der paravasalen Methode induziert man primär ein Ödem, das die Varize komprimiert und somit ihr Lumen einengt sowie sekundär eine Entzündung. Die intravasale Methode wird als Mittel zur direkten Thrombosierung beschrieben. Fraglich ist jedoch, ob die wässrige Injektionslösung überhaupt direkt am Applikationsort wirken kann, da sie durch den Blutstrom sofort abtransportiert wird. Abgesehen davon bestehen keine Zweifel daran, dass die schnelle Verteilung des Polidocanols durch die direkte Abgabe ins Gefäßsystem zu einer höheren Nebenwirkungsrate führt. Empfohlen wird, die Sklerosierungstherapie auf Höhe des gastro-ösophagealen Überganges zu beginnen und nach cranial zirkulär im Abstand von 2-3cm bis zu einer Höhe von ca. 5-8cm fortzuführen^{92,365,386}.

Bei der dieser Retrospektivstudie zugrunde liegenden Methodik der Varizensklerosierung wurde die Sklerosierung, falls die Blutungslokalisation dies zuließ, nie näher als 1cm oral der ora serrata begonnen, um einerseits prognostisch besonders ungünstige Sklerosierungsulcera an der Kardia zu

verhindern und um andererseits im Falle einer Blutung aus einem Sklerosierungsulcus oder (meist) einer größeren Nekrose infolge Sklerosierung, bei der sich fast immer eine nochmalige lokale Polidocanol-Injektion verbietet, die Möglichkeit zu haben, die Blutung durch kardianahe Unterspritzung oder (besser) intravariköse Histoacryl®-Injektion auf Höhe der ora serrata zu stillen.

Aethoxysklerol® 1% wurde vor der Anwendung der Farbstoff Evans Blue in einem Anteil von 1% zugemischt. Damit ist es möglich, jeden Injektionsort intensiv blau zu markieren, wodurch eine unbeabsichtigte, wiederholte Gabe des Polidocanols an ein und dieselbe Stelle vermieden werden kann, wie sie im Rahmen der Lokalthherapie einer persistierenden massiven ÖVB mit eingeschränkter lokaler Übersicht jederzeit möglich ist.

Pro Depot wurden im Regelfall Volumina von 3ml paravasal verabreicht, in seltenen, der endoskopischen Situation angemessenen Einzelfällen auch Einzeldosen bis 5ml. Die Gesamtmenge pro Therapiesitzung betrug im Mittel 20-30ml, maximal 40ml. In der Regel wurden die erforderlichen Dosen - bei im Abstand von 7-10 Tagen aufeinander folgenden Sitzungen - kontinuierlich geringer.

3.3.1.4 Klinische Studien

3.3.1.4.1 Probleme der Standardisierung

Obwohl die endoskopische Therapie als unverzichtbare Maßnahme im globalen Management der akuten ÖVB und in der Langzeittherapie von Patienten mit Zustand nach Varizenblutung unstrittig weltweit etabliert ist, ist speziell die Methode der endoskopischen Sklerosierung unzureichend standardisiert. Unter den zahlreichen individuell unterschiedlich gehandhabten Variablen (Typ und Konzentration des Sklerosierungsmittels, Injektionsort, Injektionsvolumen, Anzahl der Injektionen pro Sitzung, Häufigkeit erforderlicher Nachbehandlungen bis zur Eradikation der Varizen, Länge der Intervalle zwischen den einzelnen Behandlungen u.v.a.) ist die bedeutendste und entscheidende Variable, die über Erfolg und Komplikationen entscheidet und auch in kontrollierten und vergleichenden kontrollierten Studien nur unzureichend standardisierbar ist, die individuelle Erfahrung und Geschicklichkeit des Endoskopikers^{209,337}.

3.3.1.4.2 Sklerosierungsmittel

Beim Vergleich der Ergebnisse einiger früher Prospektivstudien zur elektiven Sklerosierung mit verschiedenen, häufig verwandten Sklerosierungsmitteln zeigten Sarin und Kumar 1990³³⁷, dass kein Wirkstoff hinsichtlich aller klinisch relevanten Parametern den anderen überlegen war. Es ließ sich lediglich eine Tendenz ableiten. So sprachen die Obliterationsraten für Polidocanol, obwohl aus heutiger Sicht eine 70%ige Obliterationsrate viel zu niedrig lag. Die Rezidivblutungsraten waren am niedrigsten nach Therapie mit absolutem Alkohol (9%) vor Natriumtetradecylsulfat (22%) und Polidocanol (28%), weit vor Ethanolaminoleat (52%) und Natriummorrhuat (50%). Die Inzidenzraten relevanter Komplikationen, die in den beiden erstgenannten Studien der Tabelle 3 nicht mitgeteilt wurden, waren, mit Ausnahme von Alkohol (9%), für Natriumtetradecylsulfat (22%) und Polidocanol (28%) auffallend hoch, was einer später erfolgenden differenzierten Analyse bedarf.

Am Hundemodell erwies sich 95%iger Äthanol am effektivsten in Hinblick auf die Sklerosierung, gefolgt von – in dieser Reihenfolge – 1,5% Natriumtetradecylsulfat, 5% Natriummorrhuat, 5% Ethanolaminoleat und einer Mischung aus Natriumtetradecylsulfat, Thrombin und 50%iger Dextrose¹⁷⁹.

3.3.1.4.3 Studien zur therapeutischen Sklerosierung mit Polidocanol

Die akute ÖVB, eine Hauptkomplikation des Pfortaderhochdrucks, ist mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko verknüpft. Je nach Schweregrad der zugrunde liegenden Lebererkrankung beträgt bei natürlichem Verlauf das Risiko infolge einer ersten Varizenblutung zu sterben 25–50%^{47,138}. Das Rezidivblutungsrisiko liegt bei 40% bis 60% innerhalb von 7–10 Tagen nach Indexblutung und bei ca. 70% innerhalb des ersten Jahres. Je früher das Blutungsrezidiv auftritt, umso geringer ist die mittlere Überlebenschance. Beim Vergleich von Überlebenskurven, die aus vier Dekaden (1940–1980) stammen, zeigen sich 12 Monate nach Erstblutung übereinstimmend mittlere Überlebensraten von nur noch ca. 35%-60% der akuten (frühen) und 40% der späten Todesfälle, die unmittelbar auf Verbluten zurückzuführen sind¹³⁸. Alle Maßnahmen, die zur Prävention von und zur Therapie bei akuter ÖVB zum Einsatz kommen, sollten deshalb eine eindeutige Verbesserung des natürlichen Verlaufes mit wesentlich höheren Überlebensraten zur Folge haben.

Im Folgenden soll dies für das Verfahren der endoskopischen Sklerosierung mit Polidocanol (Aethoxysklerol®) untersucht werden. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse von 14 Studien zur endoskopischen Therapie mit Polidocanol zusammengestellt.

Dabei handelt es sich um 12 prospektiv kontrollierte, randomisierte Studien, darunter zwei, zu denen nur Abstracts vorliegen^{230,299} sowie um eine Studie, in der Patienten mit viertgradigen Varizen und mit Solitärvarizen, deren Dicke >5mm betrug, ausschließlich der Kontrollgruppe zugeordnet wurde, die mit Cyanoacrylat und Polidocanol behandelt wurde, so dass das Kollektiv zwar prospektiv kontrolliert, jedoch nicht randomisiert rekrutiert wurde²³⁸. In einer weiteren Studie¹⁵¹ wurden Fälle, die in vorhergehenden Jahren mit Polidocanol behandelt worden waren, Fällen mit Ligaturtherapie gegenüber gestellt, deren Rekrutierung 6 Jahre später begonnen hatte. Dementsprechend handelt es sich hier um eine kontrollierte Studie, deren Kollektiv aber weder prospektiv noch randomisiert zugeordnet wurde.

Einige Studien wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht mit in diese Übersicht aufgenommen: weil 50% der Fälle mit prophylaktischer Sklerosierung darin enthalten waren¹⁹⁰, weil das Patientenkollektiv in Hinblick auf Ösophagusvarizenblutungen hochgradig selektiert war²⁹⁵, weil das Kollektiv ausschließlich aus Patienten mit nicht-cirrhotischer Leberfibrose bestand²⁶ und weil nur unzureichend wirksames 0.5%iges Polidocanol mit sehr geringer Einzeldosis zur Therapie verwandt wurde und zudem bei anhaltender Varizenblutung bzw. bei Blutungsrezidiven in einem relativ hohen Prozentsatz chirurgische Maßnahmen eingesetzt wurden (Paquet 1986)²⁸⁹.

Die Ergebnisse der Studien wurden dort, wo es erforderlich und anhand detaillierter Zahlen möglich war, korrigiert, um das erforderliche „intend-to-treat“-Prinzip der Auswertung zu gewährleisten.

Die untersuchten Kollektive sind mit 18–68 Indexpatienten bemerkenswert klein, obwohl es sich bei der ÖVB um eine äusserst häufige Krankheit handelt. Weit überwiegend oder ausschließlich handelt es sich um Patienten mit Lebercirrhose. In je einer Studie wurden jedoch auch ausschließlich⁴³⁸ oder in 10 von 26 Fällen²⁵ Patienten mit ÖV infolge extrahepatischer Pfortaderobstruktion vielfältiger Ätiologien und gesunder Leber untersucht, ein Kollektiv, das eine vergleichsweise wesentlich bessere Prognose nach ÖVB haben sollte.

In den Studien variieren die Beobachtungszeiträume zwischen einem Tag und 5 Jahren, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Teilen wesentlich beeinträchtigt wird. Gleiches gilt für Polidocanol, das in 1%iger, 2%iger oder 3%iger Konzentration verwandt wurde und entweder ausschließlich intra- oder paravarikös oder, ohne Angaben zu den jeweiligen Dosen, kombiniert intra- und paravarikös injiziert wurde.

Die in Tabelle 7 aufgelisteten Studienendpunkte bedürfen einer klaren Definition⁴³⁸. Eine aktive ÖVB wurde diagnostiziert, wenn während der therapeutischen Endoskopie eine spritzende oder sickernde Blutung aus ÖV erfolgte. In den Fällen, in denen keine aktive Blutung nachgewiesen wurde, basierte die Diagnose „blutende ÖV“ auf dem Nachweis von ÖV mit (a) adhärennten Koageln oder Fibrinnippeln oder mit (b) frischem Blut im proximalen Intestinum, ohne dass andere Läsionen nachweisbar waren, die als Blutungsquelle in Frage gekommen wären, oder mit (c) Hämatemesis/Melaena und/oder Bluttransfusionen in der Anamnese der letzten <30Tage. Eine persistierende ÖVB lag vor, wenn die Blutung trotz Sklerosierung nicht zum Stillstand kam^{119,296,362} oder innerhalb von 6 Stunden³⁶², 12 Stunden^{28,440}, 24 Stunden^{287,310} oder 48

Stunden²⁹⁶ erneut auftrat. In anderen hier gelisteten Studien wurde auf eine eindeutige Definition verzichtet^{25,151,238}. In einer weiteren Studie wurden Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach Indexblutung als Rezidivblutungen definiert²³⁸. Als Rezidivblutung wurde eine obere intestinale Blutung definiert, die eine unplanmäßige Reendoskopie erforderlich machte. Entscheidend für die Annahme einer Rezidivblutung waren dabei der endoskopische Nachweis, Hämatemesis oder Melaena, der Bedarf an Blutkonserven oder negative Veränderungen der Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Berücksichtigt wurde die Anzahl der Patienten (nicht die absolute Anzahl von Blutungsereignissen) mit Blutungen aus Ösophagus- und Magenvarizen, mit Blutungen verursacht durch eine portal hypertensive Gastropathie (PHG) oder Blutungen aus behandlungsbedingten Ulcera oder Nekrosen (UÖ), darunter auch solche mit mehreren Rezidivblutungen, was wegen Fehlens genauer Angaben in den Publikationen nicht separat gewertet werden konnte. Auch dort, wo in der Tabelle 7 die Blutungslokalisationen nicht angegeben werden, fehlen diese in den Publikationen. Die Differenzierung in verschiedene Zeitabschnitte ist von klinischer Relevanz, weil der Zeitraum bis 42 Tage nach der Indexblutung in fast allen Fällen die gesamte Aufenthaltsdauer im Hospital umfaßt und alle üblichen pathophysiologischen Reaktionen nach Varizenblutung einschließt. Je nach Definition einer akuten persistierenden Blutung, kommt es in der Gesamtschau zu Überschneidungen mit Rezidivblutungen immer dann, wenn erneut auftretende Blutungen innerhalb von 8–48 Stunden nach Erstsclerosierung zur Gruppe der akuten persistierenden Blutung gezählt wurden.

Von den in Tabelle 7 aufgeführten 213 Patienten aus 11 Studien mit aktiver ÖVB zum Zeitpunkt der Sklerosierung konnte bei 33 Patienten keine Blutstillung erreicht werden. Zwei Studien^{14,25} schlossen keine Patienten mit aktiver Varizenblutung ein; in einer Studie⁴⁴⁰ wurden Patienten mit persistierender akuter ÖVB nach frustraner Sklerosierung, deren Anzahl nicht mitgeteilt wurde, zusätzlich erfolgreich mit Ballontamponade nach Sengstaken-Blakemore behandelt. Die persistierende mittlere Blutungsrate betrug demnach $18,8 \pm 16\%$ ($\bar{x} \pm s$) (Schwankungsrate 0–50%). Im Mittel konnte also bei etwa jedem fünften Patienten durch eine Notfallsclerosierung mit Polidocanol die Varizenblutung nicht gestillt werden.

Rezidivblutungen nach Ösophagusvarizen-Sklerosierung waren noch häufiger. Sie traten bei 114 von insgesamt 516 Patienten aus 13 Studien auf (eine Studie²³⁰ dauerte nur 24 Stunden) im Mittel bei $23 \pm 14\%$ (Schwankungsbreite 8–61%). Bedenkt man, dass in 7 dieser Studien sich der zugrunde liegende Beobachtungszeitraum auf nur wenige Tage bis maximal 2,5 Monate belief, dann wird ersichtlich, dass auch Rezidivblutungen sehr häufig sind und etwa jeden vierten Patienten betreffen. Sie traten in den dazu auswertbaren Studien innerhalb der ersten 6 Wochen nur etwa halb so häufig auf wie in den Zeiträumen danach und ereigneten sich hier überwiegend in den ersten Tagen nach Erstsclerosierung. Hätte man in allen Studien Verläufe über mehrere Jahre erfasst, würden die Rezidivblutungsraten wahrscheinlich deutlich höher sein.

Trotz der großen Anzahl nicht durch Sklerosierung stillbarer akuter Ösophagusvarizenblutungen und Rezidivblutungen mit Therapieversagen, die auch aus MV, aus therapiebedingten Ösophagusulcera und aus portal hypertensiver Gastropathie stammen konnten, ist die Rate ausschließlich blutungsbedingter Todesfälle relativ gering. Für die 11 Studien der Tabelle 7, in denen hierzu Angaben gemacht wurden, betrug sie $7,4 \pm 7,6\%$ ($\bar{x} \pm s$) (Schwankungsbreite 0–11%). Nach Herausnahme von drei Studien mit hohem Anteil an Patienten mit Leberfibrose oder extrahepatischer Pfortaderobstruktion^{25,310} bzw. mit ausschließlicher extrahepatischer Pfortaderobstruktion⁴³⁸ - letztere in beiden Studien mit normaler Leberfunktion - deren Prognose sich erwartungsgemäß günstiger gestaltete, errechnet sich eine etwas

Tabelle 7 Studien zur therapeutischen Sklerosierung von Ösophagusvarizen mit Polidocanol

Erstautor	Vergleichs- therapie	Patienten	Diagnosen	Studien- dauer	Polidocanol	aktive ÖVB	persist. ÖVB	Rezidivblutung			letale Rezidiv- blutung ^a	Gesamtzahl tödliche Blutung	Mortalität		Eradikation	Rezidiv- varizen
								≤ 42 T	> 42 T	kA ^q			≤ 42 T	gesamt		
Paquet ^{287*} (1985)	SBS ^a	21	C ^e	3 J ^j	0,5-1% p ^m	21	1(5)			4(19)	1(5)	2(10) (ÖV)	2(10)	6(29)		
Bhargawa ^{25*} (1992)	STD ^b	26	C(11), F ^f (5) EPO ⁸ (10)	bis 2,5 M ^k	1% i ⁿ	0/26		5(19) (1UÖ) ^p			1(4) (UÖ)	1(4) (UÖ)	3(12) (C) ^v		23(88)	
Planas ^{236*} (1994)	Somato- statin	35	C	7 T ^l	1% i+p	17/35	6(35)	5(14)			1(3)	4(11) (ÖV)	6 (17)			
Feretis ^{119*} (1995)	Cyano ^c + Po ^d	59	C(56), MLT ⁿ (3)	30 T	1% i+p	18/59	4(22)	15(25)			6 (10) (ÖV)	6(10) (ÖV)	17(29)		10(17)	
Poo ^{299*} (1996)	Octreotid	21	C	30 T	1%	8/21	2(25)	3(14) (UÖ)					5(17)			3(14)
Baroncin ^{114*} (1997)	ÖV- Ligatur	54	C	534±42 T	1% i+p	0/54		3(6)(UÖ)	7 ^r (13) (3ÖV, 2MV ^r , 1PHG ^r)		3(6) (2ÖV, 1UÖ)	3(6) (2ÖV, 1UÖ)	4(7) ^w	12(22)	50(93) ^x	7(13)
Lux ^{238**} (1997)	Cyano + Po	68	C	5 J	1% i+?	29/68	0 ^o	7(10)	23(34)		3(4)(ÖV)	3(4)	19(28)			
Zimmer ^{440*} (1998)	Fibrin	18	C	2 J	1% i	4/18	0 (nach SBS)	8 (44) (8ÖV)+	3(17) (3UÖ)		5(28)	mind. 5(28)(ÖV)	5(28)	10(56)		
Hata ^{151***} (1999)	ÖV- Ligatur	30	C	46,8±36 M	1% i+p	6/30	3(50)		6(20)		0	3(10)	3(10)	15(50)	26(87)	7(23)
Lopez ^{230*} (1999)	Octreotid	33	C	1 T		33	4(12)						7(21)			
Bildozola ^{28*} (2000)	Octreotid	37	C	5 T	2% i+p	18/37	2(11)	8(22)				1(3)	3(8)			
Sivri ^{382*} (2000)	Octreotid	28	C(27), BCS ^r (1)	3 T	1% i+p	28	9(32)	6(21)				0	1(4)			
Ravi ^{310*} (2001)	STD	50	C(35), EPO(5) F(10)	11 M	3% i+p	25/50	1(4)	4(8)				0		3(6)	39(78)	0
Zargar ^{438*} (2005)	ÖV- Ligatur	36	EPO	26,6±13,7 M	3% i	6/36	1(17)			7(19)		1(3)	1(3)		33(92)	3(8)

*prospektiv kontrollierte, randomisierte Studie; **prospektiv kontrollierte, nicht randomisierte Studie; ***nicht prospektive, nicht randomisierte Studie. Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) der Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. Offene Felder besagen, dass entsprechende Angaben in den Studien fehlen.

^aSengstaken-Blakemore-Sonde; ^bSodiumtetradecylsulfat; ^cN-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl[®]); ^dPolidocanol; ^eCirrhose; ^fLeberfibrose; ^gextrahepatische Pfortaderobstruktion; ^hmaligner Lebertumor/HCC; ⁱBudd-Chiari Syndrom; ^jJahre; ^kMonate; ^lTag; ^mparavariköses; ⁿintrahepatisches; ^oalle Patienten mit persistierender aktiver ÖVB wurden zusätzlich mit Histoacryl[®] behandelt; ^pBlutung aus Therapie induziertem Ulcus oesophagi; ^qkeine Angaben; Zeitpunkt nicht angegeben; ^ralle Fälle mit vorheriger Varizenradikation; ^sBlutung aus Magenvarizen; ^tBlutung infolge portal hypertensiver Gastropathie; ^uumfaßt Anzahl Patienten mit Rezidivblutungen aus ÖV, Magenvarizen (MV), therapiebedingte Ulcera oesophagi (UÖ) sowie infolge portal hypertensiver Gastropathie (PHG); ^vZirrhosepatienten; ^wdarunter ein Patient mit unstillbarer Rezidivblutung; ^xdie restlichen vier Patienten starben vor Therapie-Ende

höhere mittlere Gesamtrate für blutungsbedingte Todesfälle von $9,1 \pm 8,1\%$. Tödlich verlaufende Rezidivblutungen, deren genaue Anzahl sich nur aus 8 Studien entnehmen ließ, wurden in ca. $7,5 \pm 8,8\%$ (Schwankungsbreite 0–28%) der Fälle beschrieben. Nimmt man auch hier die Studien mit hohem Anteil an Nichtcirrhotikern heraus, errechnet sich ein Mittelwert für tödliche Rezidivblutungen von $8,0 \pm 9,3\%$. Die Todesfälle in der Folge von Rezidivblutungen sind also wesentlich häufiger als die infolge unstillbarer Erstblutungen. Dass die Gesamtzahl tödlich verlaufender Blutungen geringer ist als die Zahl der Blutungen mit Therapieversagen nach Polidocanolsklerosierung, erklärt sich dadurch, dass in den Studien regelmäßig alternative Blutstillungsverfahren eingesetzt wurden wie Sklerosierung mit Cyanoacrylat, wie Gummibandligatur, wie Behandlung mit Somatostatin oder Octreotid, Ballontamponade, TIPS oder chirurgische Optionen wie Shunt oder Devaskularisation. Lediglich in der Studie von Feretis *et al.*¹¹⁹ ist eine zusätzliche Methode zur Hämostase nicht dokumentiert.

Nur ein kleiner Teil der Patienten mit Polidocanolsklerosierung wegen ÖV stirbt infolge unstillbarer Blutung, der größere an den durch die Blutung in Gang gesetzten Komplikationen wie Leberversagen, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Sepsis u.a., aber auch an Komplikationen der endoskopischen Therapie wie Aspiration/Pneumonie oder Ösophagusperforation/Mediastinitis.

In den ersten 6 Wochen nach Erstsklerosierung, meist schon während des ersten Krankenhausaufenthaltes belief sich die „frühe“ Mortalität in den dazu auswertbaren 13 Studien auf im Mittel $15 \pm 9\%$ (Schwankungsbreite 3–29%). Es starb also etwa jeder 7. Patient. Eingeschlossen waren darin für diese Fragestellung Studien mit Beobachtungsperioden von drei Tagen (ein Todesfall)³⁶², fünf Tagen (drei Todesfälle)²⁸ und 7 Tagen (6 Todesfälle)²⁹⁶. Die Gesamtsterblichkeit wurde nur in fünf der 14 Studien angegeben. Schließt man die beiden Studien mit kurzer Nachbeobachtungszeit^{14,310} aus, so betrug die Gesamtsterblichkeit 56% in zwei Jahren⁴⁴⁰, 50% in ca. vier Jahren¹⁵¹ und 29% in drei Jahren²⁸⁷.

Die Eradikation der Varizen wurde nur in vier^{25,238,310,438} von 6 Studien, die diesen Parameter aufgenommen hatten, definiert. Varizen galten als obliteriert (eradiziert), wenn sie endoskopisch nicht mehr sichtbar^{25,310} waren oder mindestens auf Grad 1^{238,438} reduziert worden waren. In den beiden anderen Studien wurde dieser Begriff nicht definiert. Erklärt sich die geringe Eradikationsrate von 17% in der Studie von Feretis *et al.*¹¹⁹ durch die kurze Studiendauer von 30 Tagen, innerhalb deren eine Eradikation üblicherweise nicht abgeschlossen werden kann, so zeigen die übrigen Eradikationsraten von im Mittel $88 \pm 6\%$ (Schwankungsbreite 78–93%) sehr gute, relativ eng beieinander liegende Behandlungsergebnisse.

Nur in vier Studien wurde die Rate an Varizenrezidiven ermittelt^{14,151,310,438}, die dann angenommen wurden, wenn nach vollständiger Obliteration im weiteren zeitlichen Verlauf erneut Varizen auftraten. Die mittlere Varizenrezidivrate betrug $11 \pm 10\%$ (Schwankungsbreite 0–23%) mit einem Trend zu höheren Rezidivraten bei zunehmenden Nachbeobachtungsdauern. Varizenrezidive lassen darauf

schließen, dass das durch die Entzündungsreaktion zur Obliteration von Varizen entstandene Narbengewebe nicht ausreichend kompakt war, um die Bahnung neuer Varizen zu verhindern. Dazu paßt, dass in drei der vier Studien Polidocanol intravarikös und paravarikös und in der restlichen Studie ausschließlich intravarikös injiziert worden war.

Die detaillierte, ausführliche und deshalb unvermeidbar langatmige Darstellung der 14 Studien von Tabelle 7 mit ihren höchst unterschiedlichen Auswahlkriterien, speziellen Fragestellungen, Therapie-modalitäten, Definitionen, klinischen Endpunkten und Beobachtungszeiträumen macht deutlich, dass aus ihr keine validen Schlüsse über die Therapie der ÖVB mit Polidocanol gezogen werden dürfen. Die durch die große Heterogenität bedingten Unsicherheiten in der Bewertung der therapeutischen Sklerosierung mit Polidocanol lassen aktuelle Bewertungen, u.a. auch im Vergleich zu anderen Behandlungstechniken, als sehr fragwürdig und nur vorläufig erscheinen.

Eine ältere⁹⁰ und eine aktuelle Meta-Analyse³⁹⁷ von kontrollierten Studien zur Notfallsklerosierung bewerten die Effektivität der alleinigen Sklerosierungstherapie, eine akute Blutung zu stillen und Rezidive zu verhindern, stets nur im Vergleich mit speziellen Alternativtherapien. Sie zeigen, trotz der vielfältigen Variablen hinsichtlich Studiendesign und Therapie, dass die Sklerosierungstherapie eine effektive Behandlungsmaßnahme zur Kontrolle der ÖVB ist, die, möglichst in Kombination mit vaso-aktiven Medikamenten, unverändert als Goldstandard der Therapie der ÖVB, neben der Ligatur, zu gelten hat^{32,397}.

3.3.1.4.3.1 Komplikationen der therapeutischen Sklerosierung

In Tabelle 8 sind die ernstesten („serious“) Komplikationen zusammengefaßt, aufgeteilt in lokale, regionale und systemische Komplikationen, die in den Studien der Tabelle 7 beschrieben worden sind. Mit Ausnahme der zwei Fälle mit Ösophagusperforation kombiniert mit Mediastinitis^{25,296} sowie der 6 Fälle mit Pleuraerguß zusammen mit Mediastinitis¹¹⁹ ist jede Komplikation in der Tabelle nur einmal aufgeführt. In den beiden Studien, die nur als Abstracts vorliegen^{230,299}, fanden sich keine Angaben zu Komplikationen.

Leichte Komplikationen wurden in Tabelle 8 nicht aufgenommen. Dabei handelte es sich um ösophageale Ulcera, kurzdauernde leichte retrosternale Schmerzen/Beschwerden („discomfort“), bald vorübergehende Dysphagie beim Schlucken fester Nahrung, uncharakteristische Thoraxschmerzen, passagere Dyspnoe und Fieber, die von manchen Autoren mit aufgeführt wurden, während andere^{14,28,151,238,438} derartige Effekte nur summarisch erfaßten oder überhaupt nicht erwähnten. Die häufigsten leichten Komplikationen der Sklerosierung mit Polidocanol waren ösophageale Ulcerationen, die als meist oberflächlich („shallow“), einzeln oder multiple von 1-2cm Größe beschrieben wurden. Meistens waren sie asymptomatisch, gingen aber gelegentlich auch mit leichten retrosternalen Schmerzen, flüchtiger Dysphagie und Fieber einher. In Tabelle 8 wurden derartige Ulcera, die nach Ansicht der Gießener Arbeitsgruppe und in Übereinstimmung mit anderen Autoren^{183,209,293,342,432} für den lang

anhaltenden, rezidivfreien Effekt der Sklerosierung von ÖV unverzichtbar sind, nur dann aufgenommen, wenn sie von den Autoren ausdrücklich als tiefe Ulcera beschrieben wurden oder wenn sie eine Blutung hervorgerufen hatten. Auf die Aufnahme von Fieber in die Tabelle wurde ebenfalls verzichtet, weil mit - Ausnahme eines Falles mit hohem Fieber²⁹⁶ - diese Sklerosierungsfolge nicht kommentiert worden ist. Andererseits wurden alle Fälle mit Pleuraerguß gelistet, auch dann, wenn sie asymptomatisch verlaufen waren und keine Therapie erforderlich gemacht hatten, was für vier dieser Fälle gilt^{14,25,238,310}.

Die Zusammenstellung belegt, dass, in Übereinstimmung mit umfassenden Literaturanalysen²⁰⁹, das Spektrum nach Sklerosierung mit Polidocanol aufgetretener ernster Komplikationen groß ist und, wie die zwei Fälle mit Sepsis und Empyem zeigen, im Einzelfall auch den Tod behandelter Patienten zur Folge haben kann. Die Häufigkeit der Risiken in den verschiedenen Studien unterlag einer großen Bandbreite mit Inzidenzen von 3,3% bis 46,2% ($\bar{x} \pm s$). Wegen großer Unterschiede in der Konzentration, Applikationsweise (intravarikös/paravarikös), Anzahl und Lokalisation der Einzeldepots, in der injizierten Gesamtmenge des Polidocanols sowie der Häufigkeit und Länge der Intervalle zwischen den Wiederholungssklerosierungen und ebenso wegen der Unterschiede in der Beobachtungsdauer der behandelten Kollektive, ist eine differenzierte Analyse der beschriebenen Komplikationen nicht möglich, zumal die Autoren dieser Studien ausnahmslos auf eine kausale und potentiell präventive Interpretation verzichtet haben. Die meisten ernsten Komplikationen, zu denen im weiteren Sinne auch die Rezidivblutungen gehören, treten bei den Patienten auf, deren Leberfunktion schon stark eingeschränkt ist. Es gibt keine gesicherten Hinweise darauf, dass durch die Verwendung anderer Sklerosierungsmittel Art und/oder Häufigkeit der Komplikationen, dazu zählen als seltene Manifestationen auch Hirnabszess, Querschnitts-Syndrom, Pfortaderthrombose¹⁴⁶ und ösophago-bronchiale Fistel⁵⁴, beeinflusst werden können. So war in den beiden randomisierten Studien^{25,310}, in denen Natrium-tetradecylsulfat 1% eingesetzt worden war, zwar die Komplikationsrate für Polidocanol geringer als für STD, jedoch war die Mortalität in beiden Gruppen identisch.

Nicht zu den unerwünschten Effekten einer ÖV-Eradikation gehört die Verstärkung einer regelmäßig präexistenten Stauungsgastropathie oder die Entwicklung/Zunahme von MV, was klinisch nur ausnahmsweise beobachtet werden kann. Dies basiert darauf, dass sich nach Eradikation von ÖV (mit Polidocanol intravarikös) weder der Lebervenen-Druckgradient noch die Flußrate in der v. azygos signifikant verändert³⁷, was wiederum nur erklärbar ist, wenn man eine quantitativ unveränderte Kollateralisation des gestauten Pfortaderblutes über in der Tiefe der Ösophaguswand oder para-ösophageal gelegene gastro-ösophageale Kollateralen unterstellt.

Tabelle 8 Komplikationen der endoskopischen Therapie von Ösophagusvarizen mit Polidocanol

Erstautor	Pat.	lokale Komplikationen					regionale Komplikationen					systemische Komplikationen				Gesamtzahl
		UÖ ^a	UÖ+BL ^b	ÖST ^c	ÖST+BOU ^d	RES ^e	PLE ^f	ÖPE ^g	MED ^h	PERC ⁱ	EMP ^j	ASP ^k	SEP ^l	LEM ^m	BAP ⁿ	
Paquet ²⁸⁷ (1985)	21	1 (4,8)			1 (4,8)											2 (9,5)
Bhargawa ²⁵ (1992)	26	6 (23)	1 (3,6)	2 (7,7)		1 (3,8)	1 (3,8)									12 (46,2)
Planas ²⁹⁶ (1994)	35	2 (5,7)						1 (2,9)	1 (2,9)		1 [†] (2,9)				1 (2,9)	5 (14,3)
Feretis ¹¹⁹ (1995)	59						6 (10,2)		6 (10,2)							6 (10,2)
Poc ²⁹⁹ (1996)	21															
Baroncini ¹⁴ (1997)	54				17 (31,5)		1 (1,9)						1 [†] (1,9)			19 (35,2)
Lux ²³⁸ (1997)	68		3 (4,4)				1 (1,5)									4 (5,9)
Zimmer ⁴⁴⁰ (1998)	18		3 (16,7)					1 (5,6)								4 (22,2)
Hata ¹⁵¹ (1999)	30													1 (3,3)		1 (3,3)
Lopez ²³⁰ (1999)	33															
Bilozola ²⁸ (2000)	37							1 (2,7)		1 (2,7)		2 (5,4)				4 (10,8)
Sivri ³⁶² (2000)	28			1 (3,6)												1 (3,6)
Ravi ³¹⁰ (2001)	50				1 (2)		1 (2)									2 (4)
Zargar ⁴³⁸ (2005)	36		3 (8,4)		1 (2,8)					1 (2,8)		1 ^o (2,8)				6 (16,7)

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) betroffener Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. ^aUlcus oesophagi; ^bUlcus oesophagi mit Blutung; ^cÖsophagusstenose; ^dÖsophagusstenose mit Bougierung; ^eheftige retrosternale Schmerzen; ^fPleuraerguß; ^gÖsophagusperforation; ^hMediastinitis; ⁱPericarditis; ^jEmpyem; ^kAspirationspneumonie; ^lSepsis; ^mLungenembolie; ⁿspontan-bakterielle Peritonitis; ^onur als Pneumonie klassifiziert; [†]tödlich verlaufende Komplikation. Kursiv geschriebene Zahlen wurden für Patienten benutzt, die jeweils zwei Komplikationen erlitten hatten, die zusammengehörten

3.3.1.4.4 Studien zur prophylaktischen Sklerosierung mit Polidocanol

Da die Mortalität der ÖVB bei Patienten mit Lebercirrhose hoch ist, wird seit mehr als zwei Jahrzehnten untersucht, ob prophylaktische Therapiemaßnahmen die Inzidenz der ersten Varizenblutung senken und eine Steigerung der Überlebensrate bewirken. Nachdem prophylaktische Shunt-Operationen in mehreren randomisierten kontrollierten Studien nicht zu einer höheren Überlebensrate geführt hatten^{80,173,313} und deshalb nicht mehr durchgeführt werden³⁵⁵ und kontrollierte randomisierte Studien mit nicht-kardioselektiven β -Blockern zwar eine reduzierte Inzidenz der ersten ÖVB bewirkten, ohne jedoch die Überlebensrate zuverlässig zu steigern^{36,166,218,290,387}, wurde in zahlreichen Studien untersucht, welchen Einfluß die prophylaktische Sklerosierung von ÖV bei Patienten mit Lebercirrhose auf deren Morbidität und Mortalität hat.

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse von 12 Studien zusammengefaßt, die die Effekte einer prophylaktischen Sklerosierung von ÖV mit Polidocanol im Vergleich mit konservativer Therapie untersucht haben, darunter ist eine Studie⁹⁷, in der vier von 55 Patienten nicht mit Polidocanol, sondern mit Ethanolaminoleat 5% sklerosiert worden waren.

Unberücksichtigt blieben die Ergebnisse von drei Studien, weil in ihren Sklerosierungsarmen 52%⁸ bzw. 19%⁴⁰⁹ der rekrutierten Patienten nicht oder nicht studienkonform sklerosiert worden waren oder weil die Patienten des Kontrollarmes bei einer VB nicht nur zur akuten Blutstillung sklerosiert wurden, sondern bis zur Varizeneradikation¹⁹⁴. Ebenfalls nicht gelistet wurden drei kontrollierte, prospektiv randomisierte Studien, die mit Natriumtetradecylsulfat^{329,391} oder mit Ethanolaminoleat³⁹⁸ als Sklerosat durchgeführt worden sind.

11 der 12 Studien sind prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien. Die restliche Studie erfolgte retrospektiv und nicht randomisiert³⁷⁶. Sie wurde mit in die Gesamtauswertung einbezogen, weil sie von vier extrem erfahrenen Endoskopikern durchgeführt wurde, von denen die meisten die Erfahrungen von mehr als 1000 Sklerosierungen einbrachten. Alle 12 Studien hatten als Kontrollarm primär ausschließlich konservativ behandelte Patienten, die, mit Ausnahme der Studie von Svoboda *et al.*³⁷⁶, in der alle Patienten 2x5mg Enalapril zur Pfortaderdrucksenkung erhalten hatten, auch nicht mit Medikamenten behandelt wurden, die Einfluß auf den Pfortaderkreislauf haben. Auf die Aufnahme von zwei zusätzlichen Behandlungsarmen der PROVA Studie³⁹⁰ in die Daten der Tabelle 9, die mit Propranolol bzw. Propranolol kombiniert mit Varizensklerosierung behandelt worden waren, wurde verzichtet.

Das Gesamtkollektiv der Tabelle 9 umfaßt somit 573 Patienten, die sklerosiert wurden, und 531 Patienten, die konservativ behandelt wurden. Mit Ausnahme von zwei Patienten mit ÖV infolge Pfortaderthrombose bei myeloproliferativem Syndrom¹⁹⁶ sowie von je einem Patienten mit Hepatom und Budd-Chiari Syndrom³⁹⁰ im Sklerosierungsarm waren alle weiteren Patienten in beiden Studienarmen aller 12 Studien Lebercirrhotiker.

In 10 der 12 Studien wurde der Schweregrad der hepatischen Dekompensation nach den Child Kriterien⁶⁸ in der Modifikation nach Pugh³⁰³ klassifiziert. $39 \pm 12\%$ ($\bar{x} \pm s$) der sklerosierten Lebercirrhotiker und $38 \pm 10\%$ der konservativ Behandelten wiesen den Schweregrad A nach Child-Pugh auf. Die entsprechenden Zahlen für die Schweregrade B und C waren: $43 \pm 7\%$ vs $40 \pm 7\%$ bzw. $18 \pm 8\%$ vs $22 \pm 7\%$. Die verschiedenen Schweregrade kamen also in beiden Therapiearmen gleich häufig vor mit ca. 40%iger Prävalenz für die Schweregrade A und B sowie mit 20%iger Prävalenz für den Schweregrad C.

Mit Ausnahme von drei Studien^{196,390,428} wurden nur oder weit überwiegend Patienten mit dritt- und viertgradigen Varizen rekrutiert, das sind großlumige Varizen mit typischen Oberflächenmerkmalen^{19,86,177,285}, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sind.

In der Studie der PROVA Group³⁹⁰ erhielten 6 Patienten, die durch Randomisierung der Sklerosierungsgruppe zugeordnet waren, aus verschiedenen Gründen keine Sklerosierung, ein weiterer wegen einer arteriellen Hypertonie Propranolol. Weitere fünf Patienten dieses Armes schieden vor Studienende aus persönlichen Gründen aus. Auch im Kontrollarm entzogen sich drei Patienten vorzeitig weiteren Kontrollen. „Drop outs“ kamen aber auch in anderen Studien vor^{285,300,428}. Alle diese Patienten wurden in den aktuellen Auswertungen der Studien mitberücksichtigt. Ebenso wurden in einzelnen Studien, soweit sinnvoll und möglich, einzelne Parameter korrigiert, um eine Auswertung nach dem „intend-to-treat“-Prinzip zu gewährleisten.

Die Heterogenität setzt sich bei der Polidocanoltherapie fort. Es kamen in allen Studien zwar ähnliche Konzentrationen zwischen 0,5-1% und 1-2% zur Anwendung, der Applikationsmodus variierte jedoch zwischen paravarikös, intravarikös und kombiniert intra- mit paravarikös. In 9 Studien wurden Angaben zur injizierten Einzeldosis gemacht (Tabelle 9). Auch die pro Sitzung applizierte Gesamtmenge variierte mit 15 bis 60ml erheblich. Große Unterschiede ergaben sich ebenso hinsichtlich der Abstände und der Gesamtzahl erforderlicher Sitzungen bis zur Varizeneradikation. Traten Ösophagusvarizenblutungen bei konservativ behandelten Patienten auf, so wurden sie in den frühen Jahren ausschließlich konservativ behandelt^{196,285,428,432}. Ab 1988, nachdem die Ergebnisse zwischenzeitlich vorgelegter Studien zugunsten der prophylaktischen Sklerosierung sprachen, wurden auftretende Blutungen in den Kontrollarmen, mit einer Ausnahme³⁷⁶, regelmäßig mittels Notfallsklerosierung therapiert^{97,288,293,300,323,348,390}, was aber auch für Patienten des Sklerosierungsarmes nicht immer eingehalten werden konnte, wenn die Notfälle in Krankenhäuser eingeliefert wurden, in denen nicht sklerosiert werden konnte^{288,323}. Ansonsten wurden im Sklerosierungsarm die Patienten auch bei auftretenden Blutungen konsequent weiter sklerosiert. Nur in einer Studie³⁰⁰, in der zwei Patienten mit einem porto-cavalen Shunt versorgt wurden, wurde davon abgewichen.

Zur Erörterung weiterer Parameter von Tabelle 9 sind deren Definitionen unerlässlich.

Als Erstblutung wurden ausschließlich Blutungen aus ÖV gewertet, darin eingeschlossen sind Blutungen, die – soweit überhaupt beurteilbar – erst durch die Sklerosierung induziert wurden, was bei ca. 10% der sklerosierten Patienten beschrieben wurde^{196,348}. Von den insgesamt 105 Patienten mit Blutung erlitten 8 Patienten^{97,288,293,390} Blutungen aus durch Sklerosierung induzierten Ulcera oesophagi und ein weiterer eine Blutung aus einem Hämatom nach Sklerosierung⁹⁷. Eine Blutung wurde nach vorausgegangener Hämatemesis und/oder Melaena/Hämatochezie mittels Endoskopie oder durch Autopsie³⁹⁰ diagnostiziert. Eine ÖVB, darunter ein Fall mit Blutung aus einer Fundusvarize²⁸⁸, wurde auch dann angenommen, wenn bei aktueller Blutungsanamnese mit Blutkoagel bedeckte Varizen diagnostiziert wurden oder wenn Blut im Magen gefunden wurde, für dessen Herkunft keine andere Blutungsquelle in Frage kam.

Bei den Todesfällen aus Blutungen des Ösophagus handelte es sich ausschließlich um Varizenblutungen. Die Gesamttodesfälle resultierten neben den blutungsbedingten Fällen überwiegend aus Lebersversagen und primären Leberkarzinomen vor weniger häufig vorkommenden, vielfältigen extrahepatischen Ursachen. Für sklerosierte Patienten mit Lebercirrhose des Schweregrades A nach Child-Pugh fand sich erwartungsgemäß zusätzlich in einigen Studien^{196,293,300,428} eine signifikant oder tendenziell höhere Überlebensrate als für die Schweregrade B und C.

Der Terminus Varizeneradikation wurde nur in zwei Studien definiert. Danach galt eine Varize als eradiziert, wenn sie nicht mehr sichtbar oder thrombosiert war, d.h. wenn nach Punktion der Varize mit der Sklerosierungsnadel kein Blut mehr austrat²⁹³. Eine andere Studie definierte Eradikation als das Verschwinden von Varizen in den aboralen 3 cm des

Ösophagus oder die Reduktion der Varizen zu schmalen, weißen „columns“ ohne rote Verfärbungen⁹⁷. Das Ziel Eradikation aller ÖV wurde in 10 der 12 Studien erreicht. In der Studie von Pötzi *et al.*³⁰⁰ waren nach 6 Sitzungen und 24 Wochen die Varizen nur bei 22 von 41 Patienten eradiziert. 15 Patienten wiesen am Ende der Sklerosierungsperiode noch ein- bis zweitgradige Varizen auf. Weitere vier, die alle an Varizenblutungen starben, hatten zum Zeitpunkt des Todes nach einer Sitzung (ein Patient), zwei Sitzungen (zwei Patienten) und vier Sitzungen (ein Patient) noch drittgradige Varizen. In der italienischen Multizenterstudie²⁹³ wurden 40 Patienten (56%) eradiziert. Bei weiteren 26 wurden trotz identischer Sklerosierung die Varizen nur verkleinert. Sie waren nun von weißer Farbe und thrombosiert, wie durch Punktion dokumentiert. Dennoch traten bei 7 Blutungen auf. Weitgehend „resistent“ gegen die Sklerosierungsversuche erwiesen sich vier Patienten, von denen drei infolge Varizenblutung verstarben.

Um Varizenrezidive frühzeitig zu erkennen und umgehend nach gleichem Therapieschema erneut bis zur Eradikation zu sklerosieren, wurden allen behandelten Patienten regelmäßig in Abständen von meist drei bis sechs Monaten reendoskopiert. Nur in zwei Studien wurde die Anzahl aufgetretener Rezidive aufgeführt, nämlich bei 19 von 30 Patienten nach 3-39 Monaten¹⁹⁶ bzw. bei 8 von 25 Patienten nach 6-18 Monaten⁴³².

Die gepoolten Ergebnisse der Tabelle 9 zeigen, dass durch eine prophylaktische Sklerosierung mit Polidocanol das Blutungsrisiko und die Lebenserwartung von Patienten mit Lebercirrhose und ÖV (weit überwiegend Grad 3 und 4) signifikant (t-Test für unpaare Proben) verbessert werden kann.

So ließ sich die Zahl der Erstblutungen aus ÖV durch die Sklerosierung um 57,1% ($p < 0,01$) senken, also mehr als halbieren, und die Zahl tödlich verlaufender Ösophagusvarizenblutungen bzw. tödlich verlaufender Blutungen um 70,2% ($p < 0,01$) bzw. 67,6% ($p < 0,001$) gegenüber der Kontrollgruppe mit konservativer Therapie senken, also sogar dritteln. Dies, obwohl im Falle einer auftretenden Blutung bei den meisten Patienten des konservativen Behandlungsarmes eine Notfallsklerosierung durchgeführt wurde.

Auch die Gesamtmortalität konnte durch die Sklerosierung um 45,4% ($p < 0,05$) signifikant gesenkt werden. Dieser vergleichsweise geringere Effekt dürfte darauf zurückzuführen sein, dass bei Studiendauern von >1 bis >3 Jahre die Leberfunktion von Patienten mit Lebercirrhose in der Regel kontinuierlich schlechter wird und zunehmend Fälle von Leberversagen und primärem Leberkarzinom die Lebenserwartung limitieren. Dafür spricht auch, dass in einzelnen Studien ein besserer Verlauf der Patienten mit Lebercirrhose vom Schweregrad A nach Child-Pugh ermittelt werden konnte als für die vom fortgeschrittenen Grad B und C^{196,300}. Die gepoolten Ergebnisse der Tabelle 9 lassen eine eindeutige Bewertung zugunsten der prophylaktischen Sklerosierung zu, anders als die Auswertung der individuellen Studien. Von diesen hatten nur fünf signifikante Abnahmen der ÖV-Erstblutungen und der Gesamtmortalität^{285,288,293,428} oder nur der Erstblutungsrate⁴³² ergeben und fünf weitere lediglich eine tendenzielle Abnahme von Erstblutungen und/oder Gesamtmortalität^{97,196,300,323,348}.

Auch in einer Meta-Analyse von 19 bis dato vorliegenden Studien⁹⁰ - eingeschlossen 9 Studien mit Varizen aller Größen, vier Studien, die nur als Abstracts vorliegen, und Studien mit anderen Sklerosierungsmitteln als Polidocanol - ließ sich trotz erheblicher Heterogenität zwischen den Studien ein signifikanter Benefit für die Endpunkte Erstblutungsrate und Gesamtmortalität für die Sklerosierungsgruppe im Vergleich mit nicht aktiver Behandlung nachweisen. Von der Sklerosierung profitierten in erster Linie die Patienten, die ein hohes Blutungsrisiko (Kontrollgruppe) aufwiesen, das

Tabelle 9 Studien zur Primärprophylaxe ösophagealer Varizenblutungen mit Polidocanol (Teil 1)

Erstautor	Therapie	Patienten	Diagnosen	Child A/B/C (%)	Studiendauer (Monate)	Polidocanol			Erstblutung ⁹	Todesfälle ÖB ¹²	Gesamt-todesfälle Blutung ¹³	Gesamt-mortalität ¹⁴	Eradika-tion	Rezidiv-Varizen
						Modus	Einzel-depot (ml)	Sitzung (ml)						
Paquet ^{20,5,*} (1982)	Pol ¹	32	C ³		24	0,5-1% p ⁷	0,5-1	15-50	3 ^{▲10} (9,4)	0	0	2 [▲] (6,3)		
	K ²	33	C						22 (66)	14 (42,4)	14 (42,4)			
Witzel ^{426,*} (1985)	Pol	56	C	38/41/21	25	1% i ⁸		40	5 [▲] (8,9)	2 (3,6)	2 (3,6)	12 [▲] (21,4)		
	K	53	C	36/47/17					30 (56,6)	19 (35,8)	19 (35,8)	29 (54,7)		
Koch ^{196,*} (1986)	Pol	30	C (93,3), MPS ⁴ (6,7)	57/40/3	36 (x) ≥26	1% p+i	5	30-50	5 (16,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	11 (36,7)		
	K	30	C	53/30/17					9 (30)	6 (20)	7 (23,3)	10 (33,3)		
Wördehoff ^{432,*} (1987)	Pol	25	C	40/44/16	44 (Median) (24-84)	1% p	1-2	30	3 [▲] (12)	1 (4)	1 (4)	14 (56)	25 (100)	8 (32)
	K	24	C	29/50/21					15 (62,5)	8 (33,3)	8 (33,3)	16 (66,7)		
Pial ^{293,*} (1988)	Pol	71	C	23/53/24	13 (Median) (1-36)	1% p+i	2-5	20-40	10 [▲] (17,1)	5 (7)	5 (7)	16 [▲] (22,5)	40 (56)	
	K	69	C	25/43/32					29 (42)	19 (27,5)	19 (27,5)	26 (37,7)		
Sauerbruch ^{1,348,*} (1988)	Pol	53	C	43/42/15	22 (Median)	1% p+i	1-5	16,6±7,4	14 (26,4)	6 (11,3)	6 (11,3)	15 (28,3)		
	K	60	C	35/45/20					22 (36,7)	11 (18,3)	11 (18,3)	27 (45)		
Russo ^{323,*} (1989)	Pol	21	C	53/33/14	16,7(x) (8-26)	1% p+i	1,5	22,5	0	0	0	0	21 (100)	8 (38,1)
	K	20	C	45/40/15					3 (15)	2 (10)	2 (10)	2 (10)		

Tabelle 9 Studien zur Primärprophylaxe ösophagealer Varizenblutungen mit Polidocanol (Teil 2)

Erstautor	Therapie	Patienten	Diagnosen	Child A/B/C (%)	Studiendauer (Monate)	Polidocanol			Erstblutung ⁹	Todesfälle ÖB ¹²	Gesamt-todesfälle Blutung ¹³	Gesamt-mortalität ¹⁴	Eradikation	Rezidiv-Varizen
						Modus	Einzel-depot (ml)	Sitzung (ml)						
Pötzl ^{300,*} (1989)	Pol	41	C	31/40/29	36	1% i		20-40	12 (29,3)	5 (12,2)	5 (12,2)	10 (24,4)	22 (53,7)	
	K	41	C	34/34/32					14 (34,1)	9 (22,0)	9 (22,0)	19 (46,3)		
PROVA ^{390,*} study group (1991)	Pol	73	C(97,2), HEP ⁵ (1,4), BCS ⁶ (1,4)		14(±) bis 42	1% p		22 (5-60)	16 (21,9)	8 (11,0)	8 (11,0)	18 (25)	44 (61,1)	
	K	72	C						14 (19,4)	7 (9,7)	7 (9,7)	16 (22,2)		
De Franchis ^{97,*} (1991)	Pol	55	C	26/56/18	24 (±) (1-48)	1% p+i	1-2	30	19 (34,5)	7 (12,7)	7 (12,7)	19 (34,5)	37 (67,3)	
	K	51	C	35/43/22					17 (33,3)	11 (21,6)	11 (21,6)	24 (47,1)		
Paquet ^{288,*} (1994)	Pol	44	C	27/43/30	33 (±) (8-68)	0,5-1% p	1	15-60	12 [▲] (25)	4 (9,1)	4 (9,1)	11 [▲] (25)		
	K	45	C	33/40/27					34 (75,6)	21 (46,7)	21 (46,7)	31 (68,9)		
Svoboda ^{376,**} (1998)	Pol	72	C	50/39/11	32±14	1% p		20	6 [▲] (8)	3 (4)	3 (4)	15 [▲] (21)		
	K	31	C	58/29/13					18 (58)	3 (9,7)	3 (9,7)	13 (41,9)		
Gesamt	Pol	573							105 (18,3) 8,8±5,9 ^{▲10}	42 (7,3) 3,5±2,7 ^{***}	46 (8,0) 3,5±2,7 ^{***}	143 (25,0) 11,9±5,8 [*]		
	K	531							227 (42,7) 18,9±9,0 ¹¹	130 (24,5) 10,8±6,3	131 (24,7) 10,9±6,2	243 (45,8) 18,9±8,7		

Alle Angaben beziffern die Anzahl der Patienten (n) mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern; offene Felder besagen, dass entsprechende Angaben in den Studien fehlen; *prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie; **retrospektive, nicht randomisierte Studie; ¹Polidocanol; ²konservativ, d.h. ohne Sklerosierung; ³Cirrhose; ⁴myeloproliferatives Syndrom mit Thrombose der v. portae; ⁵Hepatom; ⁶Budd-Chiari Syndrom; ⁷paravariköse Injektion; ⁸intra-variköse Injektion; ⁹Erstblutung aus: Ösophagusvarizen, Sklerosierungssulcus^{97,390} oder ösophagealem Hämatom⁹⁷ innerhalb des Studienzeitraumes; ¹⁰signifikanter Unterschied zugunsten der Sklerosierungen in den Einzelstudien[▲] und für die gepoolte Analyse mit Signifikanzniveau: ^{*}p<0,05, ^{**}p<0,01, ^{***}p<0,001; ¹¹Mittelwert ± Standardabweichung (±s); ¹²ausschließlich infolge Ösophagusvarizenblutung, darunter ein Fall nach Ulcus oesophagi auf einer noch nicht thrombosierten Varize; ¹³umfasst nur tödlich verlaufende Ösophagusvarizenblutungen; ¹⁴bezogen auf die gesamte Studiendauer

zeigen auch die in Tabelle 9 aufgeführten Studien, während der Krankheitsverlauf von Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko eher ungünstig beeinflusst wurde, weil durch die Sklerosierung induzierte Komplikationen die potentiellen Vorteile abschwächten oder sogar übertrafen. Zum gleichen Ergebnis hatten schon zwei vorhergehende Meta-Analysen geführt^{116,282}. In der Meta-Analyse von Fardy und Laupacis¹¹⁶, in der nur die Überlebensrate analysiert wurde, konnte in einer Subgruppenanalyse nachgewiesen werden, dass der Benefit der Sklerosierung nur für die mit Polidocanol durchgeführten Studien galt, nicht jedoch für die, in denen Tetradecylsulfat als Sklerosat benutzt worden war. In einer weiteren Subgruppenanalyse von allerdings nur 6 Studien mit dazu notwendigen Daten - alle mit Polidocanol behandelt - konnte ein signifikanter Benefit der Sklerosierung für Child B ($p=0,006$) und Child C Patienten ($p=0,025$), nicht jedoch für Child A Patienten, nachgewiesen werden.

Als Resümée aller verfügbaren Ergebnisse profitieren Cirrhotiker mit hohem Blutungsrisiko, das sind solche mit großen Varizen, insbesondere, wenn diese zusätzlich rote Oberflächenveränderungen aufweisen, von der prophylaktischen Sklerosierung, vorausgesetzt, diese wird von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt.

Welche individuelle Erfahrung die die Studien durchführenden Endoskopiker hatten, wurde aber in fast allen Studien nicht quantifiziert. Eine positive Ausnahme stellt die Studie von Svoboda *et al.*³⁷⁶ dar, in der keine Komplikationen aufgetreten sind, möglicherweise weil jeder der vier teilnehmenden Endoskopiker die Erfahrungen von mindestens 300 Sklerosierungs-Sitzungen und weiteren 300 assistierten Sklerosierungen einbrachte, die Mehrzahl aber sogar die Erfahrung von 1000 oder 2000 Sklerosierungsbehandlungen. Ebenso große Erfahrungen sind der Gruppe um Soehendra³⁶⁴ zu unterstellen. Diese berichteten über nur einen Todesfall, eine Blutung, unter 80 prophylaktisch mit Polidocanol behandelten Patienten im Zeitraum 1978 bis 1985, während in der nachfolgenden Serie zwischen 1985 und 1987 alle 24 prophylaktisch Sklerosierten überlebten. Das Gegenstück ist die multizentrische „Veterans study“³⁹¹, an der Endoskopiker teilnehmen durften, wenn sie zuvor mindestens 20 Patienten sklerosiert hatten. Die mit Tetradecylsulfat durchgeführte Studie mußte wegen hoher Übersterblichkeit im Sklerosierungsarm vorzeitig abgebrochen werden. Danach sank die Übersterblichkeit im aktiven Behandlungsarm prompt. Die Studie zeichnete sich weiterhin nicht nur durch eine sehr niedrige Eradikationsrate (35%), sondern auch durch eine außergewöhnlich hohe Komplikationsrate aus. Diese Ergebnisse zeigen, welche Folgen eintreten, wenn überforderte Endoskopiker sich an methodisch sehr komplexe Techniken wagen.

Ob andere der sehr zahlreichen Variablen, die auch die Studien zur prophylaktischen Sklerosierung charakterisieren, die Behandlungsergebnisse modulieren, ist offen und klärungsbedürftig. Dies gilt ganz besonders für Menge und Applikationsmodus von Polidocanol sowie die Länge der Intervalle zwischen aufeinander folgenden Behandlungen.

3.3.1.4.4.1 Komplikationen der prophylaktischen Sklerosierung

Tabelle 10 beschreibt die Komplikationen, die in 11 Studien zur prophylaktischen Sklerosierung dokumentiert wurden.

In der Studie von de Franchis *et al.*⁹⁷ wurden keine Angaben zur Komplikationsrate gemacht, weshalb sie aus der Tabelle 10 herausgenommen wurde. Svoboda *et al.*³⁷⁶ berichteten lediglich über leichte Ulcera, die, wie nachfolgend beschrieben, nicht berücksichtigt wurden. In der Studie von Sauerbruch *et al.*³⁴⁸ blieben zwei Komplikationen unberücksichtigt, weil sie nicht differenziert, sondern unter „other complications“ erwähnt wurden. In der Tabelle sind Fälle von Ösophagusvarizenblutungen während oder „nach“ (?) Sklerosierung³⁴⁸ nicht aufgeführt, weil sie in anderen Studien nicht separat beschrieben wurden, wahrscheinlich weil sie im Falle einer Erstblutung oder einer tödlichen Blutung in die entsprechenden Endpunkte der Tabelle 9 eingingen.

Wie schon bei der Zusammenstellung der Komplikationen nach therapeutischer Sklerosierung wegen anamnestisch belegter oder aktiver ÖVB (Tabelle 8) wurde auch hier darauf verzichtet, vielfältige leichtgradige, spontan abklingende Komplikationen in die Zusammenfassung aufzunehmen. Ganz besonders gilt dies für regelmäßig bei Sklerosierung auftretende ösophageale Nekrosen und Ulcerationen, es sei denn, dass sie zu Blutungen geführt hatten. Von den 10 Fällen mit Pleuraerguß waren 8 klinisch belanglos. Nur zwei Fälle, beide aus derselben chirurgischen Klinik, wurden punktiert²⁸⁵ oder drainiert²⁸⁸.

Die Zusammenstellung zeigt ein breites Spektrum ganz verschiedener, weit überwiegend auch lokaler Komplikationen. Die häufigste Komplikation der Sklerosierung waren mit 27 Fällen (5,2%) die Ösophagusstenosen, von denen 8 (1,5%) bougiert wurden. Die mittlere Komplikationsrate unter Einschluß aller Fälle mit Pleuraerguß beträgt 11% (Schwankungsbreite 0–28%) - und unter Einschluß von nur zwei Fällen mit klinisch relevantem Pleuraerguß - 8,7%. Sie unterscheidet sich somit nur

Tabelle 10 Komplikationen der endoskopischen, prophylaktischen Therapie von Ösophagusvarizen

Erstautor	Pat.	lokale Komplikationen						regionale Komplikationen				systemische Komplikationen		Gesamtzahl
		UÖ ¹	UÖ+BL ²	ÖST ³	ÖST+BOU ⁴	RES ⁵	BNE ⁶	PLE ⁷	ÖPE ⁸	MED ⁹	EMP ¹⁰	SEP ¹¹	LEM ¹²	
Paquet ^{285*} (1982)	32			1 (3,1)				1 (3,1)						2 (6,3)
Witzel ^{428*} (1985)	56	3 (5,4)			2 (3,6)	3 (5,4)								5 (8,9)
Koch ^{196*} (1986)	30		1 (3,4)		3 (10)		3 (10)	1 (3,4)	1 (3,4)		1 (3,4)			9 (30)
Wördehoff ^{432*} (1987)	25		1 (4)	3 (12)	1 (4)			2 (8)						7 (28)
Piai ^{293*} (1988)	71		1 [†] (1,4)	2 (2,8)										3 (4,2)
Sauerbruch ^{349*} (1988)	53			1 (1,9)				1 (1,9)		1 (1,9)				3 (5,7)
Russo ^{323*} (1989)	21			2 (9,5)	1 (4,7)									2 (9,5)
Pötzi ^{300*} (1989)	45									1 (2,4) [‡]				1 (2,2)
PROVA study group ^{390*} (1991)	73			10 (13,7)					1 (1,4)	1 (1,4)		1 (1,4)	1 (1,4)	13 (17,8)
Paquet ^{288*} (1994)	44		1 (2,3)		1 (2,3)			6 (13,6)						8 (18,2)
Svoboda ^{376**} (1998)	72													0

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) betroffener Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. *prospektiv randomisiert kontrollierte Studie; **retrospektive nicht randomisierte Studie; ¹Ulcus oesophagi; ²Ulcus oesophagi mit Blutung; ³Ösophagusstenose; ⁴Ösophagusstenose mit Bougierung; ⁵heftige retrosternale Schmerzen; ⁶weitere Maßnahmen erfordernde blutende Nekrose; ⁷Pleuraerguß; ⁸Ösophagusperforation; ⁹Mediastinitis; ¹⁰Empyem; ¹¹Sepsis; ¹²Lungenembolie; [†]mit pulmonalem Infarkt; Kursivdruck: bei jeweils einem Patienten parallel aufgetretene und in Verbindung stehende Komplikation; [‡]tödlicher Verlauf

gering von der mittleren Komplikationsrate nach therapeutischer Sklerosierung. Sie liegt damit nach Svoboda *et al.*³⁷⁶ in dem für Zentren mit ausreichend erfahrenen Endoskopikern zu fordernden Bereich von maximal 10-20%, eine unverzichtbare Voraussetzung für prophylaktische Therapien, die generell nur dann akzeptabel sind, wenn sie einen großen therapeutischen Benefit bei niedriger Komplikationsrate haben.

Eine differenzierte Bewertung, warum die jeweiligen Komplikationen aufgetreten sind und welche Vermeidungsstrategien zu möglicherweise besseren Ergebnissen führen könnten, lassen die Studien wegen der großen formalen Unterschiede nicht zu. Es ist naheliegend, dass die völlig unterschiedlich gehandhabten Details zur lokalen Polidocanoltherapie von allergrößter Bedeutung sind.

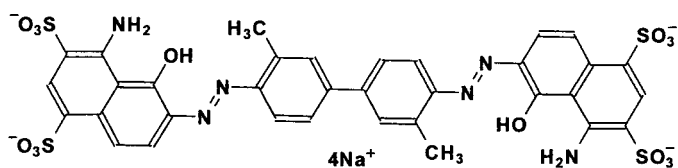
3.3.2 Evans Blue (Evans-Blau)

3.3.2.1 Chemische Struktur und Physiologie

Evans Blue (CI 23860) gehört, wie die Strukturformel in Abbildung 4 erkennen lässt, zu den Diazofarbstoffen und wird ebenso wie sehr viele andere Farbstoffe mit ganz unterschiedlichen Grundstrukturen zur Anfärbung biologischer Materialien verwendet. Evans Blue ist relativ hochmolekular (MG 960,81) und sehr hydrophil¹⁵⁷.

Nach intravenöser Injektion wird Evans Blue fest an Albumin gebunden und verläßt nur sehr langsam die Blutbahn, initial infolge Transsudation von Albumin durch die Gefäßwand, um nach wenigen Stunden über den Lymphzufluß wieder in der Blutbahn zu erscheinen. Es penetriert nicht ins ZNS, passiert nicht die Placenta-Schranke^{107,394} und erscheint auch nicht bei intakter Nierenfunktion im Urin³²², sondern lediglich bei Proteinurie zusammen mit Albumin⁶⁹. Die eigentliche Ausscheidung erfolgt über die Leber in die Galle²⁵⁸.

Abbildung 4 Strukturformel Evans Blue



6,6'-[(3,3'-Dimethyl-1,1'-biphenyl)-4,4'-diyl]bis(azo[4-amino-5-hydroxy-1,3-naphthalenedisulfonic acid])Tetranatriumsalz;
 $C_{34}H_{24}N_6Na_4O_{14}S_4$; Löslichkeit: 6,5% in Wasser, 0,5% in Äthanol^{157,388}

3.3.2.2 Allgemeine Verwendung

Evans Blue gilt als unschädlicher Farbstoff, der seit mehr als 50 Jahren in der Medizin verwendet wird: für die histologische Färbung¹⁵⁷ und insbesondere als Vitalfarbstoff in der experimentellen und klinischen Medizin. Hier wird der Farbstoff, wie aktuelle Publikationen^{75,84,109,121,157,388} und Lehrbuchbeiträge^{192,350} belegen, in erster Linie im Rahmen der sog. „indicator dilution technique“ zur Bestimmung der wichtigen Kreislaufgrößen Herz-Zeit-Volumen, Plasma- und Gesamtblutvolumen benutzt.

Weiterhin wird Evans Blue u.a. auch zur Lymphangiographie¹⁹⁸, zur Lokalisation des Sentinel Lymphknotens beim Melanom und Mammakarzinom³¹, zur Messung der kapillären Permeabilität sowie bei vielfältigen anderen wissenschaftlichen Indikationsbereichen eingesetzt¹⁵⁷.

3.3.2.3 Spezifische Verwendung

Um eine sichere intravariköse Position der Sklerosierungsnadel bei der Varizensklerosierung mit Ethanolamin zu gewährleisten, wurde von Martin *et al.*²⁴³ das Sklerosierungsmittel mit Evans blue in einer Konzentration von 40 µg/ml markiert, eine Modifikation, die sich offensichtlich bewährte und deshalb auch in der Folgezeit beibehalten wurde²³².

Während die kanadische Arbeitsgruppe diese Modifikation einführte, um mit unerwünschten Ulcera oder sogar Ösophagusperforationen einhergehende mucöse/submucöse Fehlinjektionen bei der intravarikösen Sklerosierung zu vermeiden, wurde von der Gießener Arbeitsgruppe diese Methode 1984 eingeführt, um eine überschießende murale oder eventuell sogar transmurale Entzündungsreaktion zu vermeiden. Da bei aktiver Ösophagus-Varizenblutung die Übersicht im Ösophagus oftmals eingeschränkt ist, besteht erfahrungsgemäß besonders dann das Risiko, dass das wasserklare Aethoxysklerol fehlerhaft mehrfach an identische Positionen paravasal injiziert wird. Dieses Risiko ist am größten, wenn trotz vermeintlich ausreichender Sklerosierung, der erwartete Blutungsstillstand nicht eintritt. Durch die Färbung des Aethoxysklerols mit Evans blue werden die gesetzten Depots so intensiv blau markiert, dass irrtümliche Mehrfachdepots an identische Stellen verhindert werden können und zudem potentielle Überlappungsbereiche grenzscharf angezeigt werden.

Evans Blue wurde, in Anlehnung an das Vorgehen der kanadischen Arbeitsgruppe^{232,243}, in einer Menge von 36mg 900ml Aethoxysklerol 1%® in der Apotheke des Klinikums, entsprechend einer Konzentration von 40µg/ml (4mg/100ml), zugesetzt. Diese Konzentration wurde unverändert beibehalten. Auf Grund der damit gemachten ausschließlich positiven Erfahrungen wurden weitere Vitalfarbstoffe nicht getestet. In Frage gekommen wären Methylenblau^{182,204,205,371,417} und Fluoreszein¹⁵⁶, die in Studien mit jeweils geringer Probandenzahl Natriumtetradecylsulfat beigemischt wurden, um die Rate erwünschter intravariköser Injektionen bei der Sklerosierung zu erhöhen, was, bei guter Verträglichkeit, mit Ausnahme einer Studie⁴¹⁷ erreicht werden konnte.

Weitere Autoren, die ihr Sklerosierungsmittel farbig markiert haben, ließen sich bei intensivem Literaturstudium nicht eruieren.

3.3.2.4 Menge

Aus der Konzentration von 40µg Evans Blue/ml Aethoxysklerol® errechnet sich für eine erforderliche Gesamtmenge von 100ml, die bis zur Eradikation der Varizen notwendig ist, verteilt auf in der Regel 4-6 Sitzungen, eine Belastung des Patienten von 4mg Evans Blue, die sich auf einen Zeitraum von ca. 1-2 Monate verteilt bei einer nur selten erforderlichen maximalen Einzeldosis (40ml) von 1,6mg.

Zur Erstellung von Farbstoffverdünnungskurven werden vielfach wesentlich größere Mengen Evans Blue injiziert, so beispielsweise 16mg²⁵⁷, 0,2mg/kg Körpergewicht¹⁵², 13-19mg (sowohl in die a. pulmonalis wie in die Armvene)⁷⁶, 2 x 12,5mg im Abstand weniger Tage⁸⁴, ca. 3 x 10mg im Abstand von jeweils 30 Minuten¹²¹ sowie 4-5mg direkt in den linken Ventrikel²²⁴ oder 15mg²³⁷ und 25mg¹⁰⁷ bei Schwangeren.

3.3.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Nach der Einführung des Evans Blue von Dawson, Evans und Whipple (1920) - die chemischen Eigenschaften von Evans Blue sind bereits 1876 von Friedländer beschrieben worden - schloß sich eine langjährige Diskussion an (Lit. bei 191). Diese ergab u.a., dass Evans Blue in den zur Messung des Blutvolumens notwendigen Dosen nicht toxisch ist. In der Literatur bis heute finden sich damit übereinstimmend - mit einer Ausnahme - keine Angaben über unerwünschte Wirkungen, sieht man von einer länger anhaltenden Blaufärbung der Haut ab, die auftreten kann, wenn drei oder mehr Injektionen innerhalb von drei Tagen erfolgen³²² oder 0,6mg/kg Körpergewicht überschritten werden¹⁵².

Die einzige Mitteilung über schwerwiegende potentielle Risiken von Evans Blue wurde 1953 von Marshall publiziert²⁴². Danach führte die chronische intraperitoneale Injektion des Diazofarbstoffes Evans-Blau (10mg als wässrige Lösung alle 14 Tage über 8 Monate) bei 10 von 40 männlichen und weiblichen Ratten über eine fast regelmäßig auftretende Proliferation reticulären Gewebes der Leber und des peribronchialen Lungengewebes zur Bildung multifokaler benigner Tumoren von Leber und anderen Geweben (Lunge, Lymphknoten, Milz, Peritoneum) und in einem Fall zur Entwicklung eines Reticulumzellsarkoms. Grundsätzlich gleichartige Veränderungen wurden auch nach subcutaner Injektion des chemisch sehr ähnlichen Diazofarbstoffes Trypanblau¹⁵⁷ (gleiche Dosierung und Expositionsdauer) beobachtet. 9 von insgesamt 45 Ratten entwickelten benigne histiocytäre Lebertumore, je zwei ein Reticulumzellsarkom bzw. ein Lymphosarkom. Bei weiteren 22 Ratten, die insgesamt nur vier Trypanblau-Injektionen erhalten hatten, fand sich bei zwei am Ende des ersten Monates getöteten Ratten die typische Proliferation reticulären Gewebes im periportal Lebergewebe. Bei 19 Ratten zeigte sich fünf Monate oder ein Jahr nach Beginn der Injektionsbehandlung eine nahezu komplette Remission der frühen Proliferation. Bei einer Ratte kam es nach ca. 8 Monaten zur Ausbildung eines typischen histiocytären Lebertumors. Keines der Tiere, die den Vitalfarbstoff subcutan erhalten hatten, entwickelte eine Neoplasie an der Injektionsstelle.

Obwohl diese Studie zweifelsfrei gezeigt hatte, dass über 8 Monate regelmäßig wiederholte Injektionen von Evans Blue mit der Entstehung von Neoplasien des reticulären Gewebes assoziiert sind, wurden die Ergebnisse dieser Studie seither nicht kontrolliert. In weiteren Versuchen mit 40 200g schweren weißen Ratten, die alle zwei Wochen 1ml 2%iges wässriges, kommerziell erhältliches Evans Blue maximal 17mal injiziert bekamen, trat während einer Verlaufskontrolle von 475 Tagen nach der Erstinjektion kein Tumor auf³²⁴. Evans Blue erwies sich als teratogen bei Ratten, wenn diesen die extrem hohe Dosis von 50–250mg/kg Körpergewicht am 8. Tag der Gravidität intraperitoneal injiziert wurde^{17,18,426}.

Verglichen mit den Ratten, die während der 8-monatigen Studie mit insgesamt 174mg Evans Blue intraperitoneal exponiert wurden, erhielten die Patienten dieser Studie bei Injektion von maximal 100ml Aethoxysklerol® 1% bis zur vollständigen Beseitigung der Varizen, verteilt auf ca. 6-8 Wochen, lediglich insgesamt 4mg Evans Blue, also nur 2,3% der bei Ratten verabreichten Dosis und weniger als die Hälfte der zur Bestimmung des Blutvolumens üblichen Dosen.

Speziell in Anbetracht dessen, dass Evans Blue für die Bestimmung des Plasmavolumens eine sehr hohe Wertigkeit besitzt, weil es im Vergleich mit anderen Indikatoren viele methodische Vorteile hat, nicht radioaktiv ist und einfach mittels überall verfügbarer Spektralphotometrie zu messen ist, erfolgte eine kritische Bewertung des Evans Blue durch die International Agency for Research On Cancer der WHO⁴²⁴. Diese kam zu der Bewertung, dass die Evidenz für Carcinogenität beim Menschen „inadequate“ und für die Carcinogenität beim Tier „limited“ sei. „Inadequate“ besagt, dass die derzeitige Studienlage keine Beurteilung zulässt, die eine Carcinogenität bestätigt oder ausschließt. Mit „limited evidence of carcinogenicity“ wird definiert, dass die Daten zwar einen carcinogenen Effekt nahe legen, aber nicht ausreichen, um eine definitive Beurteilung zu ermöglichen. Darüber hinaus ergaben sich im Ames Assay weder toxische noch mutagene Effekte²⁶⁶. Zusammenfassend ergibt sich aus der aktuellen Datenlage, dass die Verwendung von Evans Blue beim Menschen mit keinem messbaren Risiko assoziiert werden kann.

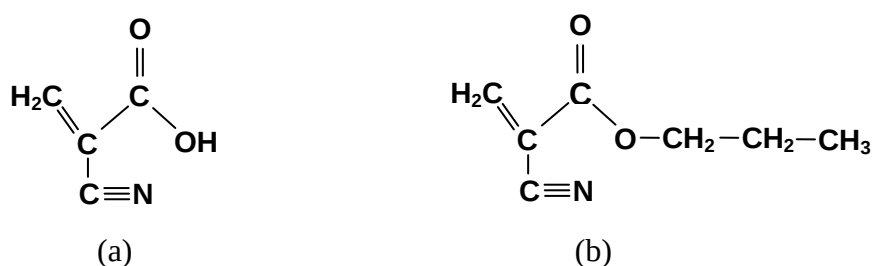
3.3.3 N-butyl-2-cyanoacrylat

3.3.3.1 Chemische Struktur, Eigenschaften und Verwendung

Unter Cyanoacrylat, Cyanacrylat oder Alkylcyanoacrylat versteht man bei Raumtemperatur flüssige chemische Verbindungen, die als Monomere vorliegen. Chemisch handelt es sich um Derivate der Acrylsäure ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$), nämlich Ester der Cyanoacrylsäure (a) mit unterschiedlich langen n-Alkylketten (Abbildung 5) wie N-methyl-2-cyanoacrylat, N-butyl-2-cyanoacrylat (b) und N-octyl-2-cyanoacrylat. Die spezielle Eigenschaft dieses Acrylharzes ist die Polymerisation zu sehr langem Polyalkylcyanoacrylat. Dabei wandelt sich flüssiger Wirkstoff unter Wärmeentwicklung in eine harte, spröde Masse. Der Abbau des Polymerisates durch Hydrolyse führt zur Bildung kleinerer Oligomere und zur Bildung von Formaldehyd, woraus sich möglicherweise die Histotoxizität ergibt⁴¹⁵, die über Nekrose und Ulceration den Ausstoß des Acrylats aus der Schleimhaut erst möglich macht.

Abbildung 6 zeigt schematisch Ablauf und Endprodukt der Polymerisation, die durch sehr schwache Basen bei niedrigen Temperaturen gestartet wird. Dabei wirkt der basische Katalysator als Elektronendonator⁸². Für die Polymerisation reicht die minimale Hydroxidkonzentration von normalem Wasser (Autoprotolyse) aus.

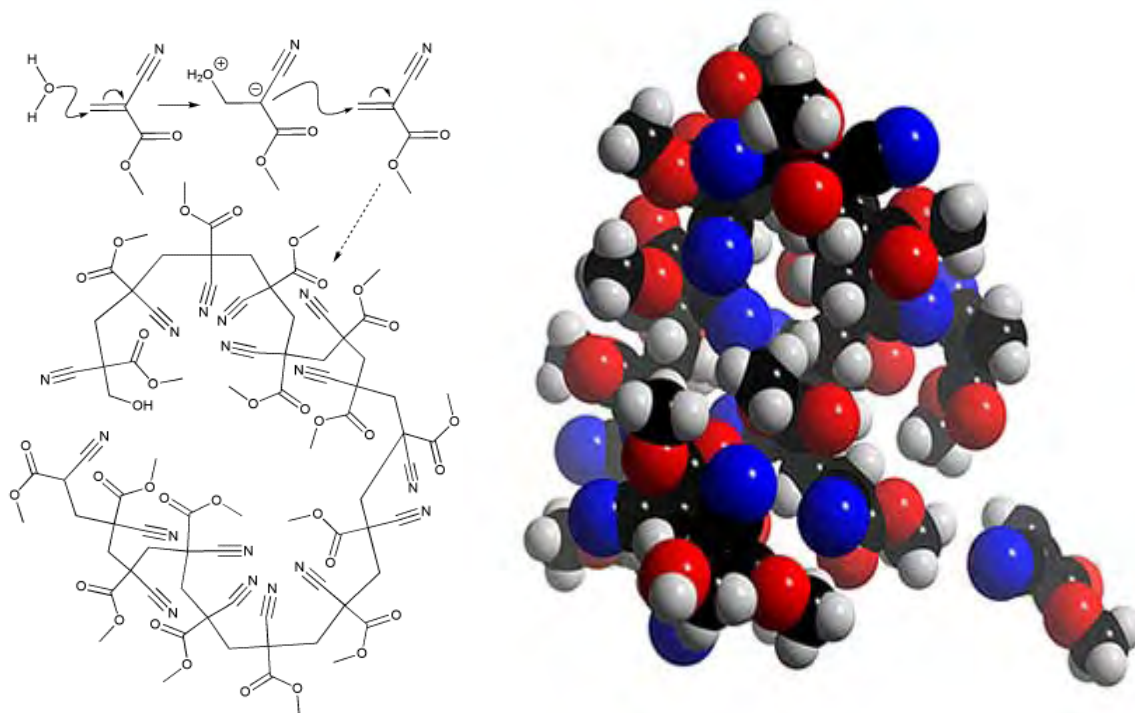
Abbildung 5 Strukturformeln Cyanoacrylsäure (a) und N-butyl-2-cyanoacrylat (b)



Schon normale Luftfeuchtigkeit genügt, um die Reaktion zu starten. Ein CA-Polymer ist eine sehr lange, feste Kette, die sehr gut an Oberflächen haftet und wasserfest ist. Die Polymerisation ist bereits nach weniger als einer Minute abgeschlossen. Aufgrund der sehr hohen Adhäsivität finden CA seit ihrer Patentierung 1956 und seit ihrer kommerziellen Verfügbarkeit 1958 als sofort wirkende Superkleber („Superglue“) in großer Vielzahl industrielle Verwendung.

Wegen der speziellen Polymerisationsreaktion werden Cyanoacrylate auch in verschiedenen Bereichen der praktischen Medizin erfolgreich eingesetzt, in erster Linie zur nahtfreien, atraumatischen Wundversorgung, wegen der ausgezeichneten kosmetischen Effekte speziell in der Gesichtschirurgie

Abbildung 6 Chemische Formel der Polymerisatbildung von N-butyl-2-cyanoacrylat und 3-D-Modell des Polymers



(plastischen Chirurgie). Durch die Zugabe eines blauen Farbstoffes wurde sein Einsatz optimiert, weil dadurch Homogenität und Dicke der Kleberschicht besser beurteilbar werden.

Andere Indikationsbereiche finden sich in der allgemeinen und Gefäßchirurgie, in der Orthopädie und nicht zuletzt auch in der interventionellen Radiologie, in der CA zur Embolisation, z.B. von intracraniellen Aneurysmen, von Angiomen und arterio-venösen Fisteln eingesetzt wird⁵². Auf Grund der besseren Gewebeverträglichkeit werden anstelle der ursprünglich kurzkettigen Cyanoacrylat-Monomere die weniger gewebetoxischen langkettigen Monomere wie Isobutyl-2-Cyanoacrylat (Bucrylat) und N-butyl-2-cyanoacrylat entwickelt. Letzteres ist seit langem in Deutschland als Histoacryl® (Aesculap AG/Tuttingen) verfügbar, während in den USA, wo N-butyl-2-cyanoacrylat nicht verfügbar ist, weil vom Hersteller nicht beantragt²⁷⁰, 1998 N-octyl-2-cyanoacrylat durch die FDA für die Versorgung von Hautwunden zugelassen wurde.

Zwischenzeitlich liegen auch erste Ergebnisse über die Behandlung von 25 Patienten mit MV mit dieser Cyanoacrylat-Verbindung vor³¹². Dabei wurden eine akute Hämostaserate von 100% und eine Rezidiv-Blutungsrate von 4% innerhalb einer mittleren Beobachtungsdauer von 11 Monaten beobachtet. In einer jüngst veröffentlichten prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie erwies sich eine perkutan-transhepatische Embolisation mit N-octyl-2-cyanoacrylat bei Zirrhosepatienten (52 Patienten) mit ÖV einer Ligaturbehandlung (50 Patienten) während einer medianen Beobachtungszeit von 24 bzw. 25 Monaten signifikant überlegen in Hinblick auf Rezidivblutungen aus ÖV und aus dem oberen Intestinaltrakt bei gleicher Überlebensrate⁴³⁹. Berichtet wurde auch über einen, klinisch blande verlaufenden, ersten Fall von pulmonal-arterieller Octyl-2-cyanoacrylat-Embolie nach endoskopischer Therapie wegen blutender Fundusvarikose. Dabei fand sich zusätzlich ein Milzinfarkt als Hinweis auf eine weitere Cyanoacrylat-Embolie in die Milz³¹⁵. Tierversuche haben Hinweise darauf gegeben, dass die benötigte Äquivalenzdosis größer ist als für Histoacryl®, was aber keine definitive Aussage erlaubt, weil die Wirkstoffkonzentration beider Präparate nicht bekannt war. Histologische Unterschiede konnten beim Vergleich beider Cyanoacrylate nach Injektion in die Ohrvene von Kaninchen innerhalb einer Woche nach Injektion nicht nachgewiesen werden²⁷⁰.

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Gewebetoxizität mit steigender Alkylseitenkette abnimmt⁶², wodurch aber auch die erwünschte Bildung von kollagenem Bindegewebe negativ beeinflusst werden könnte. Darüber hinaus soll die Polymerisationsgeschwindigkeit mit steigender Kettenlänge abnehmen ebenso wie die Geschwindigkeit der Degradation im Gewebe^{62,415}.

Der in den Varizen verfestigte Gewebekleber wird in der Regel innerhalb von 6–8 Wochen aus der Varizenwand über entzündlich bedingte umschriebene Ulcera ausgestoßen^{163,240,364}. Ganz vereinzelt sollen Polymeriseinschlüsse auch mehr als ein Jahr bis zur Extrusion in Varizen verbleiben¹⁶³. Das CA-Polymerisat wird nicht phagocytiert, sondern dort, wo es nicht durch Ulceration an Körperoberflächen ausgestoßen werden kann, ganz allmählich depolymerisiert, was einige Monate dauern kann⁴¹⁵.

Bei Studien mit Ratten konnte gezeigt werden, dass N-butyl-2-cyanoacrylat nach intraperitonealer Applikation zur lokalen Sarkombildung führt³¹¹. Die Studie wurde jedoch heftig kritisiert, weil sie keine Kontrollgruppe aufwies, weil die verabreichte Wirkstoffmenge sehr groß war und weil Ratten gut dokumentiert zur Bildung von Sarkomen neigen³²⁸. Obwohl experimentell nicht weiter untersucht, gelten Cyanoacrylate aktuell als sicher, da trotz ihrer häufigen Anwendung in der klinischen Routine bisher kein Fall bekannt geworden ist, bei dem Cyanoacrylate in ursächliche Verbindung mit einer Tumorerkrankung gebracht wurden.

3.3.3.2 Sklerosierung von Ösophagusvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat

3.3.3.2.1 Therapeutische Ösophagusvarizen-Sklerosierung mit N-butyl-2-cyanoacrylat in nicht kontrollierten Studien

Der große therapeutische Fortschritt der CA-Injektion gegenüber der Sklerosierungstherapie ergibt sich daraus, dass intravarikös appliziertes CA in einer einzigen Sitzung durch den akut einsetzenden physikalischen Gefäßverschluß eine sofortige Blutstillung bewirkt, während die Sklerosierung viele,

über mehrere Wochen wiederholte Sitzungen erforderlich macht, bis eine Varizeneradikation erreicht wird. Innerhalb dieser Übergangsphase besteht das Risiko für Blutungsrezidive fort.

Nachdem schon 1974 von Lunderquist und Vang^{235,236} die Embolisation blutender ÖV auf perkutan-transhepatischem Weg empfohlen wurde, folgten viele Studien, in denen dieser Zugang oder der risikoärmere über die transjugulär-transhepatische Route oder vereinzelt auch über den chirurgisch-transumbilicalen Weg beschritten wurde¹⁵⁵, darunter auch mehrere Studien, in denen Bucrylat verwandt wurde, dem, um das Ergebnis der Therapie radiologisch objektivieren zu können, damals schon Lipiodol® beigemischt wurde³⁸¹.

Der transhepatische Zugang zur v. coronaria ventriculi, über die die ÖV gespeist werden, war technisch aufwendig und mit vielfältigen, teils ernsten Komplikationen behaftet. Zudem war die Rate der Blutungsrezidive nach Embolisation mit durchschnittlich 45% sehr hoch¹⁵⁵, so dass diese Methode zugunsten der endoskopischen Varizensklerosierung mit Cyanoacrylat verlassen wurde.

Tabelle 11 subsummiert die Ergebnisse prospektiver klinischer Studien zur endoskopischen Sklerosierung blutender Varizen des Ösophagus und Magens mit Cyanoacrylat im ersten Jahrzehnt nach Einführung der Methode durch Gotlib *et al.* 1984^{133,308}, während Fabiani *et al.* 1986 als Erste über die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Bucrylat-Therapie berichteten¹¹³. Die Ergebnisse zeigen, dass durch Cyanoacrylat-Therapie eine akut persistierende und mittelfristig anhaltende Stillung blutender Varizen in 93-100% erreicht werden konnte, während bei Studien zur therapeutischen Sklerosierung mit Polidocanol (Tabelle 7) ein primäres Therapieversagen bei im Mittel 15,5% (Streubreite 0-50%) der Patienten beschrieben wurde. Rezidivblutungen im Langzeitverlauf ließen sich mit zwei Ausnahmen^{309,411} nur dann erheblich reduzieren, wenn die Behandlung von ÖV mit N-butyl-2-cyanoacrylat mit einer paravarikösen Sklerosierung kombiniert wurde, während MV ausschließlich mit Cyanoacrylat behandelt wurden.

Tabelle 11 Ergebnisse der Cyanoacrylat-Therapie blutender Ösophagus- und Magenvarizen²⁹

Erstautor	Therapie	Patienten n	aktive Blutung n %		Hämostase %	Rezidivblutung Zeit
Gotlib ¹³⁴ (1984)	Cyanoacrylate Monotherapie	96	21	22	95	36% (9 Monate)
Ramond ¹³⁰⁸ (1986)	Cyanoacrylate Monotherapie	49	15	31	93	42% (1 Jahr)
Feretic ¹²⁰ (1990)	kombinierte Therapie	23	18	78	96	4% (2,4 Monate)
Rauws ^{309*} (1991)	kombinierte Therapie	39	27	69	100	41% (3 Monate)
Mostafa ^{262*} (1993)	kombinierte Therapie	100	100	100	100	10%
Pretis ^{302*} (1993)	kombinierte Therapie	29	18	62	100	6,1%
Dal Monte ^{87*} (1994)	kombiniert Therapie	71	36	51	94	10,6%
Thakeb ^{385*} (1995)	kombinierte Therapie	58	kA	kA	100	8,6%
Soehendra ⁴³⁹ (1995)	kombinierte Therapie	407	258	63	100	10,1%

*nur Abstract verfügbar; kombinierte Therapie: Cyanoacrylat- und herkömmliche Sklerotherapie; kA= keine Angaben

Die hohe Rezidiv-Blutungsrate von 36%¹³⁴ und 42%³⁰⁸ nach Monotherapie, vergleichbar mit den im Mittel 22,1% (Streubreite 6-61%) nach therapeutischer Sklerosierung mit Polidocanol (Tabelle 7), ist nach allgemeiner Ansicht darauf zurückzuführen, dass kleinere Varizen keine sichere intravariköse Injektion zulassen. Paravariköse Injektionen mit Cyanoacrylat führen jedoch zu erheblichen Ulcerationen und tagelang anhaltenden, heftigen, retrosternalen Schmerzen. Weiterhin fördert die paravasale

Injektion von Polidocanol die Bildung von Bindegewebe in der Ösophaguswand, was wünschenswert ist, um Varizenrezidive auch auf Dauer zu verhindern. Ganz besonders effektiv erwies sich die Therapie mit Gewebekleber für die bis dahin unbefriedigende Therapie von MV, was nachfolgend noch umfassend dargestellt wird. Solange nicht alle Varizen eradiziert sind, was einige Zeit in Anspruch nimmt, dauert ein zunehmend geringer werdendes Blutungsrisiko an, was die Rezidivblutungsraten von 6,1-10,6% in Tabelle 11 erklärt. Auch in weiteren nachfolgenden Studien^{101,240,273,411} wurden für die Cyanoacrylat-Therapie akuter Varizenblutungen Hämostaseraten von um und über 90% ermittelt.

Um den, wie es den Anschein hat, hohen Stellenwert der Cyanoacrylat-Therapie in der Varizen-therapie zu untermauern, sind kontrollierte, möglichst prospektiv randomisierte Studien im Vergleich mit herkömmlicher Sklerotherapie notwendig und ebenso der Nachweis, dass die Vorteile dieser Behandlungsoption nicht mit relevanten Risiken erkaufte werden.

3.3.3.2.2 Therapeutische Ösophagusvarizen-Sklerosierung mit N-butyl-2-cyanoacrylat in kontrollierten Studien

Tabelle 12 enthält die wichtigsten Ergebnisse der bei sorgfältiger Recherche im Schrifttum zu findenden kontrollierten Studien mit CA (N-butyl-2-cyanoacrylat) bei Patienten mit blutenden Ösophagus- oder gastro-ösophagealen Varizen. Ausgeschlossen wurden vergleichbare Studien zur alleinigen Therapie blutender MV, die separat besprochen werden. Von den 6 Studien sind vier prospektiv randomisierte Studien^{111,119,240,385}. Die Studie von Lux *et al.*²³⁸ ist zwar prospektiv kontrolliert, aber nicht randomisiert. In ihr wurden alle Patienten mit viertgradigen Varizen und mit Solitärvarizen, deren Dicke >5mm betrug, ausschließlich der Gruppe zugeordnet, die mit Histoacryl® und Polidocanol behandelt wurde. Die Studie der äußerst erfahrenen Arbeitsgruppe von Soehendra³⁶⁴ beinhaltet in einem Therapiearm alle Patienten, die während der Zeit von 1978 bis 1985 ausschließlich mit Polidocanol behandelt wurden, und im anderen Therapiearm alle Patienten aus der sich anschließenden Periode von 1985 bis 1987, die zusätzlich mit CA therapiert wurden; sie ist also weder eine prospektiv kontrollierte noch randomisierte Studie, sondern eine klinische Studie, in der zwei verschiedene Behandlungsstrategien miteinander verglichen wurden. Aufgenommen in die Tabelle wurde sie, weil sie bei weitem das größte Patientenkollektiv aufweist.

In drei Studien waren die behandelten Patienten ausnahmslos Lebercirrhotiker^{111,238,240}. In zwei weiteren Studien betrug der Anteil der Cirrhotiker 94%¹¹⁹ und 90%³⁶⁴. In der Studie aus Ägypten³⁸⁵ bestand das Hauptkontingent aus Patienten mit blutenden Varizen wegen Schistosomiasis. In allen Studien sind nur Patienten mit akuter Varizenblutung aufgenommen worden, die entweder aus ÖV^{119,238,240} oder aus ÖV (weit überwiegend) und MV bluteten^{111,364,385}. In zwei Studien^{111,364} wurden keine Angaben zur Child-Pugh Klassifikation gemacht. In der Studie von Soehendra³⁶⁴ fehlen auch Angaben zur Varizengröße. In Anbetracht der sehr großen Kollektive, die fortlaufend gleichartig behandelt wurden, ist jedoch davon auszugehen, dass die Verteilung innerhalb der beiden miteinander verglichenen Gruppen identisch war.

Die den Studien zugrunde liegenden Modalitäten der Behandlung mit CA und Polidocanol/Ethanolaminoleat sind recht uneinheitlich. Mit Ausnahme der Studie von Evrard *et al.*⁴¹¹ erfolgte die intravariköse CA-Therapie stets in Kombination mit einer typischen Sklerosierung unter Verwendung von Polidocanol oder Ethanolaminoleat, womit auch die Behandlung bis zur Varizeneradikation als Monotherapie fortgeführt wurde. CA wurde entweder nur einmalig bis zur Stillung akuter Erstblutungen oder Rezidivblutungen eingesetzt^{111,364} oder einmalig unter Mittherapie aller nicht blutenden großen und

mittelgroßen Varizen²⁴⁰ oder mehrmalig bis zur Okklusion aller großen Varizen^{119,238,385}. In den Kontrollgruppen wurde fast ausschließlich mit Polidocanol oder Ethanolaminoleat behandelt^{119,240,364,385}. Lediglich in zwei Studien wurde im Kontrollarm auch Histoacryl[®] eingesetzt: bei der Erstendoskopie einmalig in blutende Varizen¹¹¹ und ebenfalls einmalig, wenn eine Blutung mit der für die Gruppe typischen Behandlung nicht gestillt werden konnte²³⁸.

Die verschiedenen Studien hatten auch ganz unterschiedliche Fragestellungen. Soehendra *et al.*³⁶⁴ konnten anhand ihrer Ergebnisse eindrucksvoll belegen, dass die kombinierte Behandlung mit Gewebekleber und Polidocanol eine sichere und zuverlässige Kontrolle akuter Blutungen und früher Rezidivblutungen aus Ösophagus- und Fundusvarizen bewirkt und dadurch auch die Hospitalsterblichkeit drastisch senkt. Durch die Verwendung von Histoacryl[®] wurde der vorher oft erforderliche Einsatz von vasoaktiven Medikamenten oder Ballonkompression überflüssig. Die komplette Beseitigung von Ösophagus- und Magenvarizen, welche die Garantie für eine langfristige Verhinderung von späten Rezidivblutungen sei, erfordere jedoch auch zukünftig die klassische Sklerosierung, z.B. mit Polidocanol. Die Studie ist eine Kurzzeitstudie, die sich auf die Ergebnisse der Erstbehandlung im Krankenhaus beschränkt.

Einer gleichen Fragestellung folgten Feretis *et al.*¹¹⁹, deren Ergebnisse ebenfalls auf den Zeitraum während des primären Krankenhausaufenthaltes beschränkt sind. Patienten der Untergruppe mit initial aktiver ÖVB profitierten von der Kombinationstherapie besonders. Sie wiesen eine signifikant geringere Rezidivblutungsrate und Sterblichkeitsrate auf. Nur ein Patient dieser Untergruppe starb nach kombinierter Behandlung an einer unstillbaren Blutung gegenüber 6 Patienten in der Kontrollgruppe mit Sklerosierung.

In der Langzeitstudie aus Ägypten³⁸⁵ traten in der Gruppe der kombiniert Behandelten signifikant weniger Todesfälle auf. Auch unterschieden sich die Todesursachen wesentlich. Leberversagen war die Haupttodesursache in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Drei Patienten starben an Leberversagen und nur einer infolge einer Blutung, während in der Kontrollgruppe die Blutung in 6 von 10 Fällen die Todesursache war. In einem Fall kam es zu einer retrograden Verschleppung von Histoacryl[®] in die Pfortader mit hohem, trotz Antibiotikatherapie anhaltendem Fieber. Der Patient starb an Leberversagen. Das in dieser Studie übliche, hohe Cyanoacrylatvolumen von 1-10ml pro Varize, vermischt mit Lipiodol[®] (1:1, v/v), dürfte, wie auch durch das zugehörige Röntgenbild mit langstreckiger Kontrastmittelstraße belegt, dafür verantwortlich gewesen sein. Es bestätigt, dass es, um gefährliche Verschleppungen von Gewebekleber zu vermeiden, sinnvoll ist, u.a. das Cyanoacrylatvolumen zu begrenzen und die Injektion fortlaufend röntgenologisch zu kontrollieren.

In der prospektiv kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie von Lux *et al.*²³⁸ wurde untersucht, welche Ergebnisse eine wohl begründete, pragmatische Therapiegestaltung bei Lebercirrhotikern mit blutenden ÖV hatte. In dieser Studie wurden alle blutenden ÖV des Schweregrades 1-3 mit Polidocanol behandelt, während die besonders risikoreichen Varizen des Schweregrades 4 und große Solitärvarizen (>5mm) bis zur Abnahme ihrer ursprünglichen Größe mit Histoacryl[®] und Polidocanol behandelt wurden. Blutungen, die mit Polidocanol alleine nicht gestillt werden konnten, wurden ebenfalls einmalig – bis zur Blutstillung – kombiniert behandelt. Die Studie bestätigte, dass mit der Kombinationsbehandlung fast alle blutungsbedingten Todesfälle verhindert werden können. Dennoch wurde dadurch die Gesamtsterblichkeit über einen Zeitraum von fünf Jahren nur unwesentlich beeinflusst, weil diese überwiegend durch Leberversagen bestimmt wurde.

Patienten der Kontrollgruppe wurden von Maluf-Filho *et al.*²⁴⁰ ausnahmslos mit Ethanolaminoleat-50% Dextrose (1:1, v/v) behandelt. Konnte mit der jeweiligen Injektionstherapie, die im Wochenabstand weitergeführt wurde, im Einzelfall keine Stillung blutender ÖV bei Child C Cirrhotikern erreicht werden, so erfolgte vor weiteren Maßnahmen zunächst eine Ballontamponade über 12 Stunden. In der Studie, die nach dem intend-to-treat Prinzip ausgewertet wurde, reichte dies in einigen Fällen nicht aus, so dass zwei Patienten aus der Gruppe der kombiniert Behandelten und 7 Patienten aus der Kontrollgruppe chirurgisch oder mittels TIPS behandelt werden mußten, wodurch die Auswertung wesentlich beeinflusst wurde. Dennoch hatte die Kombinationstherapie eine signifikant geringere Rate an Rezidivblutungen und ebenfalls eine signifikant geringere Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes zur Folge.

Wiederholte Injektionen von Histoacryl[®] mit dem Ziel, initial blutende Varizen zu eradizieren, waren nach Evrard *et al.*¹¹¹ mit einer signifikant höheren Komplikationsrate assoziiert als bei einer Langzeitbehandlung mit β -Blockern bei vergleichbaren Überlebens- und Rezidivblutungsraten. In dieser Studie wurden alle Patienten mit blutenden ÖV (75%) oder MV (25%) initial mit Histoacryl[®] therapiert und daran anschließend in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden mit individuell angepaßter Dosis Propranolol weiterbehandelt, während im alternativen Arm eine alleinige Therapie mit CA bis zur vollständigen Varizenobliteration zügig fortgeführt wurde. Beim Vergleich beider Studienarme waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Bemerkenswert war jedoch, dass die späten Rezidivblutungen (>42 Tage) unter Therapie mit β -Blockern im Median nach 4,5 Monaten (Schwankungsbreite 4,3-4,6 Monate) aufgetreten sind, während sie sich in der Cyanoacrylat-Gruppe sehr viel später, nämlich nach im Median 31,9 Monaten (Schwankungsbreite 4,8-37,7 Monate) ereigneten. Zurückgeführt wurde dies darauf, dass die meisten Patienten mit Rezidivblutungen im Acrylatarm nicht zu vereinbarten Kontrollen erschienen waren. Im weiteren Verlauf wurden 7 Patienten dieser Gruppe nach Stillung der Rezidivblutung nicht mehr protokollgerecht weiterbehandelt. Sie wurden lebertransplantiert (n=2), mesocaval geshuntet (n=2), erhielten einen transjugulären, intrahepatischen, porto-systemischen Shunt (n=1) oder eine Ligaturtherapie (n=1) oder ab sofort eine fortlaufende Behandlung mit Propranolol (n=1). Nur einer dieser Patienten wurde auch weiterhin regelkonform mit Histoacryl[®] weiterbehandelt.

Trotz der vielfältigen Unterschiede zwischen den kontrollierten Studien zur Behandlung blutender ösophago-gastraler Varizen belegen die in Tabelle 12 zusammengestellten Ergebnisse, dass N-butyl-2-cyanoacrylat in Kombination mit einer typischen Sklerosierung hervorragend zur Stillung blutender

Tabelle 12 Kontrollierte Studien mit N-butyl-2-cyanoacrylat bei blutenden Ösophagus- und Magenvarizen

Erstautor	Therapie	Patienten	Studiendauer (Monate)	aktive VB ⁶	persist. Bltg.	Rezidivblutung			letale Rezidivbltg.	Mortalität	
						≤42 T	>42 T	k.A. ¹⁰		≤42 T	gesamt
Soehendra ^{364*} (1987)	Cya ¹ + Po ²	178		40 (22,5)	0	16 (9)			0	12 (6,7)	
	Po	658		168 (25,5)	4	112 (17)			27 (4,1)	82 (12,5)	
Feretis ^{119**} (1995)	Cya + Po	67	1	20 (29,9)	1	8 (11,9)			1 (1,5)	11 (16,4)	
	Po	59	1	18 (30,5)	4	15 (25,4)			6 (10,2)	17 (28,8)	
Thakeb ^{385**} (1995)	Cya + Eol ³	58	16,7±4 (12-32)	58 (100)	0			5 (3MV) ⁺⁺ (8,6)	1 (1,7)		4 ⁺ (6,9)
	Eol	56	16,7±4 (12-32)	56 (100)	2(MV) ¹ (3,6)			14(11 MV) (25)	6 (10,7)		10 (17,9)
Lux ^{238***} (1997)	Cya + Po	44	60	26 (59,1)	0	8 (18,2)	20 (45,5)		3 (2,7)	8 (18,2)	67 (59,8)
	Po	68	60	29 (42,6)	0	7 (10,3)	23 (33,8)			19 (27,9)	
Maluf-Filho ^{240**} (2001)	Cya + Eol ⁴	18	1,5	10 (55,6)	0	2 ⁺⁺⁸ (11,1)			2 (11,1)	6 ⁺ (33,3)	
	Eol	18	1,5	9 (50)	4 (44,4)	10 (55,6)			10 (55,6)	13 (72,2)	
Evrard ^{111**} (2003)	Cya	21	31,9 (Median) (4,8-74,7)	7 (33,3)	0	5 (2ÖV ⁹) (23,8)	6 (4ÖV) (28,6)		2 (9,5)	3 (14,3)	9 (42,9)
	Prop ⁵	20	23,2 (Median) (3,0-70,0)	8 (40)	1 (12,5)	3 (ÖV) (15)	2(ÖV) (10)		1 (5)	6 (30)	9 (45)
Gesamt	Cya + X	386		161	1 (0,6)		70 (18,1)		6+x ¹⁰ (1,6+x)		
	Kontrollen	879		288	15 (5,2)		186 (21,2)		50+x ¹⁰ (5,7+x)		

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) der Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. *vergleichende, klinische Studie; **prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie; ***prospektiv kontrollierte, nicht randomisierte Studie; ¹N-butyl-2-cyanoacrylat; ²Polidocanol 1%; ³Ethanolaminoleat 5%; ⁴Ethanolaminoleat 3% + 50% Dextrose; ⁵Propranolol; ⁶Ösophagus- und Magenvarizenblutung; ⁷Magenvarizen; ⁸signifikanter Unterschied mit prognostisch besseren Ergebnissen zugunsten des Cyanoacrylatarmes mit Signifikanzniveau: ⁺p≤0,05, ⁺⁺p≤0,01; ⁹Ösophagusvarizen; ¹⁰Zeitpunkt nicht angegeben

Varizen geeignet ist und die Rate tödlicher Rezidivblutungen drastisch senkt. Nur bei einem von 161 Patienten (0,6%), die anlässlich der ersten Endoskopie aktiv bluteten, konnte die Blutung durch den Gewebekleber zunächst nicht kontrolliert werden, während dies im Kontrollarm bei 15 von 288 Patienten (5,2%) der Fall war. Obgleich die Gesamtzahl weit überwiegend früher, d.h. während des Krankenhausaufenthaltes auftretender, Rezidivblutungen durch die Therapie mit Gewebekleber nur gering gesenkt werden konnte (von 21,2% auf 18,1%), bewirkte die Behandlung mit Histoacryl[®], anders als die alleinige Sklerosierung, eine massive Abnahme der Rate tödlicher Rezidivblutungen, von 17,4% in der Kontrollgruppe auf 3,7% aller Varizenbluter im Cyanoacrylatarm. Die Ergebnisse dokumentieren eindrucksvoll, dass N-butyl-2-cyanoacrylat, vorausgesetzt, diese Therapie ist risikoarm, zur Behandlung akuter Varizenblutungen unverzichtbar ist, insbesondere dann, wenn die Blutung aus großen Varizen resultiert, was der Regelfall ist. In Ermangelung randomisierter Prospektivstudien im Vergleich mit der Ligaturbehandlung kann derzeit nicht entschieden werden, welche Therapieoption die besten Akut- und Langzeitergebnisse hat und präferiert werden sollte.

Eine weitgehend einheitliche Therapieempfehlung besteht, wie nachfolgend beschrieben, für die Behandlung blutender gastraler Varizen.

3.3.3.3 Therapie blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat

3.3.3.3.1 Nicht kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat

Neben der ÖVB gehört auch die Magenvarizenblutung (MVB) zu den bedeutenden Komplikationen bei Patienten mit Pfortaderhochdruck. Obwohl die Prävalenz von MV mit 18-70%^{336,419} geringer ist als die von ÖV, und obwohl MV mit 10-36%³³⁶ auch seltener bluten als ÖV, stellen sie dennoch eine besondere Gefahr dar, weil sie im Falle einer Blutung besonders bei GOV2 und IGV1 mit einer Sterblichkeit von 45% einhergehen³³⁹. Ziel jeder Therapie muß es deshalb sein, eine schnelle, effektive und möglichst dauerhafte Hämostase durch Obliteration der Varizen bei geringer Komplikationsrate zu erreichen, was zur Zeit, nachdem die traditionelle Sklerotherapie für blutende MV keine befriedigenden Ergebnisse gebracht hat^{149,352,401}, am besten durch die intravariköse Injektion von N-butyl-2-cyanoacrylat möglich ist. Die nachfolgenden zwei Tabellen beschreiben, welche Ergebnisse in klinischen Studien mit Histoacryl[®] bei therapeutischer Sklerosierung erreicht werden konnten. Tabelle 13 enthält die Ergebnisse von fünf nicht kontrollierten, klinischen Studien. Zwei weitere Studien wurden in der Übersicht nicht berücksichtigt, weil die eine Patienten mit therapeutischer und prophylaktischer Sklerosierung enthält und die Ergebnisse nicht gruppenspezifisch präsentiert wurden⁹⁹ und die andere, weil zur Sklerosierung Histoacryl[®] mit Ethanolaminoleat (ohne sonstige Angaben) kombiniert wurde⁵. Die Vergleichbarkeit auch dieser Studien wird durch die große Heterogenität in der Definition mitgeteilter Parameter erschwert.

Der den MV zugrunde liegende Pfortaderhochdruck war weit überwiegend auf Fälle mit Lebercirrhose zurückzuführen vor einer zahlenmäßig wesentlich kleineren Gruppe von Fällen mit prähepatischem Block vielfältiger Ursachen. Nur in drei Studien wurde der anatomische Typus der MV in Anlehnung an das international übliche Schema nach Sarin und Kumar³³⁶ angegeben. In die Bewertung der Rezidivblutungsrate, der Rate tödlicher Blutungen und der Mortalität geht entscheidend die Studiendauer ein, die sehr unterschiedlich war und in der Studie von Mumtaz *et al.*²⁶³ auf nur „wenige Tage“ beschränkt wurde. Das Ziel der Behandlung mit N-butyl-2-cyanoacrylat wurde ebenfalls uneinheitlich definiert. Während in der Studie von Kind *et al.*¹⁸⁷ alle MV bis zur Obliteration behandelt wurden, erfolgte die Injektion in den übrigen vier Studien nur in die blutende Varize^{263,274} bzw. zusätzlich in die Varizen der unmittelbaren Umgebung der blutenden Varize¹⁶³ oder zusätzlich nur in große Varizen³⁰⁷. Dort, wo unterschiedliche Bolusdosen in Tabelle 13 angegeben werden, erfolgte die Dosierung je nach Varizengröße. Dicke Varizen wurden mit größeren Volumina behandelt. Durch die rational nur bedingt nachvollziehbare Beschränkung der Injektionsbehandlung auf einzelne MV, die sich formal oftmals als größere Geflechte darstellen¹⁴⁹, sollte das applizierte Cyanoacrylatvolumen gering gehalten werden, um das Risiko gefährlicher Cyanoacrylat-Embolien möglichst gering zu halten³⁵². Mit Ausnahme der Kurzzeitstudie von Mumtaz *et al.*²⁶³ fanden in allen Studien routinemäßige endoskopische Kontrollen statt, um bei Varizenrezidiven diese umgehend zu resklerosieren. Die Zahl während der Erstbehandlung noch blutender MV wurde in zwei Studien beeinflusst durch eine vorhergehende Infusion von Octreotid²⁶³ oder von Vasopressin oder Somatostatin (bei 70-80% der Varizenbluter)¹⁶³. In der Studie von Noophun *et al.*²⁷⁴ wurde nicht differenziert zwischen aktiv blutenden Patienten und solchen, die kurz vorher geblutet hatten und inzwischen zum Stillstand gekommen waren, so dass die Rate persistierender akuter Blutungen offen bleiben muß. Die Gesamtzahl tödlich verlaufender Blutungen ist kleiner als die Anzahl der Fälle mit Versagen der Histoacryl®-Therapie, weil in vier^{163,187,263,274} der fünf Studien insgesamt 18 Patienten chirurgisch (Devaskularisations- und Resektionsverfahren) und 7 Patienten mit TIPS versorgt wurden mit je zwei postoperativen Todesfällen.

In der Studie von Ramond *et al.*³⁰⁷ wurde über drei Todesfälle durch Verbluten berichtet. Für keinen dieser Fälle konnte eine Blutung aus MV gesichert werden. Einer dieser Patienten verblutete in einem auswärtigen Hospital, ohne dass die Blutungsquelle gesichert worden war. Ein anderer Patient starb an einer Blutung „of undetermined origine“ und der dritte aus ÖV.

Die exzellente Studie von Kind *et al.*¹⁸⁷ ist eine nicht kontrollierte, retrospektive Studie, in der über die umfangreichen Ergebnisse der Sklerosierung anhand eines sehr großen Patientenkollektivs berichtet wird. Die Gesamtzahl der Patienten mit Rezidivblutungen enthält auch vier Fälle mit Blutungen infolge hämorrhagischer, hypertensiver Gastropathie sowie fünf Fälle, bei denen das Rezidiv auf Ulcusblutungen zurückging, die beim Ausstoß des Gewebeklebers aus der Schleimhaut entstanden waren. Die Überlebensrate, wie immer wieder bestätigt, wurde negativ beeinflusst durch höhere Schweregrade der zugrunde liegenden Lebererkrankung und in dieser Studie, auch von einer nicht erreichten Varizenobliteration. Von den 5 Patienten, bei denen sekundär keine definitive Blutstillung erreicht werden konnte, wurden drei operativ („devascularization surgery“) und zwei mittels TIPS behandelt. Je ein Patient aus diesen beiden Gruppen starb postoperativ. Das Blutungsrisiko ließ sich weder mit Hilfe der Zuordnung nach Child-Pugh noch mit der Blockform des Pfortaderhochdrucks (intrahepatisch/prähepatisch) assoziieren.

In der retrospektiven Studie von Noophun *et al.*²⁷⁴ konnte bei 7 Patienten trotz multipler Sitzungen keine definitive Hämostase erreicht werden. Nur einer dieser Patienten, der als einziger kein zusätzliches primäres Leberzellkarzinom aufwies, wurde erfolgreich mit TIPS behandelt. Ein Patient dieser Studie starb nach einer Cyanoacrylat-Embolie in die v. mesenterica sup. an den Folgen eines Mesenterialinfarktes mit Peritonitis. Welche der möglichen 2,6-5,2ml Bolusdosis diesem Patienten verabreicht wurde, wurde nicht beschrieben. Auch durch eine zusätzliche, fortlaufende Röntgenkontrolle während der Injektion, wie von vielen gefordert, wurde die Embolie nicht verhindert.

Die Ergebnisse der Tabelle 13 zeigen, dass die Behandlung blutender MV hervorragende Kurzzeit- und Langzeitergebnisse liefert. Abgesehen von Einzelfällen gelang es mit CA sowohl akute Varizenblutungen wie auch Rezidivblutungen bleibend zum Stillstand zu bringen, so dass blutungsbedingte Todesfälle mit insgesamt 3,8% des Gesamtkollektivs die Ausnahme blieben. Dabei wird diese zuletzt genannte Zahl etwas beschönigt, weil insgesamt 18 Patienten wegen konservativ nicht beherrschbarer Blutung chirurgisch und 7 mit TIPS behandelt werden mussten, von denen aus jeder Gruppe zwei postoperativ verstarben. Diese Zahlen belegen aber auch, dass in Einzelfällen alternative Blutstillungsverfahren unverzichtbar bleiben. Die ausgezeichneten Ergebnisse wurden nicht erkauft durch eine erhöhte Komplikationsrate. Vielmehr sind ernste Komplikationen wie Cyanoacrylat-Embolien die große Ausnahme, wie nachfolgend noch detailliert ausgeführt. Unbefriedigend ist die große Anzahl rezidivierender Blutungen. Ob man durch eine aggressivere Initialtherapie, also durch höhere Bolusdosen von Histoacryl® und durch die regelmäßige Einbeziehung aller Varizen eines Konvolutes

Tabelle 13 Nicht-kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl®)

Erstautor	Patienten	Diagnosen	GOV1/ GOV2/ IGV1/ IGV2	Studien- dauer (Monate)	Histoacryl		aktive GVB	persist. GVB	Rezidiv- blutung	letale Rezidivblutung			Gesamtzahl tödliche Blutungen	Mortalität	
					HA ¹⁴ ; Lipiodol	Einzel- depot ¹⁵ (ml)				≤ 42 T	> 42 T	k.A. ¹⁷		≤ 42 T	gesamt
Ramond ³⁰⁷ (1989)	27	C ¹ (81,5) PVT ² , SM ³ , LVT ⁴ , M ⁵ , I ⁶ (jeweils 3,7)		14,7 (Median) (1-38)	1:1	1	6 (22,2)	0	7 (25,9)				3 ¹⁸ (11,1)		8 (29,6)
Kind ¹⁸⁷ (2000)	174	C(85,7), CFI ⁷ (2,2), SPMT ⁸ (10,4), CA ⁹ (1,7)	66/ 79/ 21/ 8	36 (̄) (9 - 90)	1:1	<3	174 (100)	5 (2,9)	53 ¹⁶ (30,5)	3 (1,7)			3 (1,7)	34 (19,5)	79 (45,7)
Huang ¹⁶³ (2000)	90	C(97,8), KT ¹⁰ (1,1), I(1,1)		13 ± 2 (1T ¹³ -67)	1:1	1-2	5 (5,6)	0	21 (23,3)	1 (1,1)	1 (1,1)		2 (2,2)	1 (1,1)	35 (38,9)
Noophun ²⁷⁴ (2005)	24	C(87,5) iPHD ¹¹ (12,5)	1/ 17/ 6/ 0	8,3 (̄) 1-34	1:1,6	1-2	9 (37,5)		10 (41,7)				3 (12,5)		6 (25)
Mumtaz ²⁶³ (2007)	50	C(98) nicht-C ¹² (2)	16/ 15/ 22/ 0 3 (GOV 1,2)	wenige T	2:1	2	43 (86)	0	7 (14)	3 (6)			3 (6)	3 (6)	
Gesamt	365						237 (64,9)		98 (26,8)				14 (3,8)		

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) der Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. Offene Felder besagen, dass entsprechende Angaben in den Studien fehlen.

¹Zirrhose; ²Portalvenenthrombose; ³systemische Mastocytose; ⁴Lebervenenenthrombose; ⁵Myelofibrose; ⁶idiopathische Cirrhose; ⁷cystische Fibrose; ⁸spleno-porto-mesenteriale Thrombose; ⁹prähepatischer Verschluss durch Cavernom; ¹⁰Klatskin Tumor; ¹¹idiopathischer Pfortaderhochdruck; ¹²Nicht-Cirrhose; ¹³Tag(e); ¹⁴Histoacryl®; ¹⁵entspricht Bolusdosis unvermisches Histoacryl®, größerer Bolus in große Varizen; ¹⁶enthält 4 Fälle mit Blutung infolge hämorrhagischer, hypertensiver Gastropathie und 5 Fälle mit Ulcusblutung nach Cyanoacrylat-Ausstoß; ¹⁷Zeitpunkt nicht angegeben; ¹⁸exakte Angaben zur Blutungsquelle fehlen

in die Sklerosierung sowie sehr kurze Intervalle bis zur Obliteration aller Varizen, die Rezidivblutungsrate senken kann, ohne das Komplikationsrisiko zu steigern, muß offen bleiben.

3.3.3.3.2 Kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat

Tabelle 14 faßt die wesentlichen Ergebnisse der nach intensivem Literaturstudium gefundenen 7 kontrollierten Studien über die Behandlung der akuten Magenvarizenblutung mit N-butyl-2-cyanoacrylat im Vergleich mit alternativen Behandlungsmaßnahmen zusammen. Ebenso wie in vorhergehenden Tabellen wurden, um das „intend-to-treat“-Prinzip zu gewährleisten, einzelne Ergebnisse dieser Studien umgerechnet. Auch diese Studien weisen in typischer Weise teils erhebliche Unterschiede hinsichtlich Studienplanung und -ablauf auf, von denen einige besprochen werden, weil sie die Ergebnisse beeinflussen dürften.

Vier dieser 7 Studien waren prospektiv randomisierte, kontrollierte Studien^{228,227,338,379}. In einer Studie hatten die Patienten zwischen Histoacryl® und Ethanolaminoleat als Sklerosat zu wählen. Dementsprechend war diese Studie eine nicht randomisierte Prospektivstudie²⁷⁷. In den beiden übrigen Studien wurden die mit Ethanolaminoleat²⁷⁶ bzw. Histoacryl® „on demand“ (Kontrollarm)²²² erzielten retrospektiven Ergebnisse zurückliegender Epochen aktuellen, prospektiv erstellten Ergebnissen mittels Histoacryl®^{222,276} gegenüber gestellt. „On demand“ besagt, dass bei Rezidivblutungen erneut jeweils einmalig bis zum Blutungsstillstand behandelt wurde, während im Therapiearm die Sklerosierung bis zur Eradikation der Magenvarikose, endosonographisch kontrolliert, weitergeführt wurde.

Das in den Studien der Tabelle 14 untersuchte Kollektiv bestand in beiden Behandlungsarmen zu >96% aus Patienten mit Lebercirrhose, die relativ häufig (80/237 = 33,8% vs 65/221 = 21,4%) ein begleitendes primäres Leberzellkarzinom (HCC) aufwiesen. Nur in zwei dieser kontrollierten Studien wurden Fälle mit HCC ausgeschlossen²²⁷ oder nicht erwähnt³³⁸. Die Behandlungszeiträume variieren zwischen 14 und 60 Monaten, wodurch die Ergebnisse zu den Studienendpunkten Rezidivblutungen, Mortalität und Varizenrezidive beeinflusst werden.

In fünf Studien war das Therapieziel die Varizeneradikation^{222,227,228,338,379}. Dementsprechend wurde nach der Ersttherapie, die teils als Notfall teils als Elektivmaßnahme im Blutungsintervall erfolgte und bei der mit einer Ausnahme³³⁸ keine primäre vollständige Obliteration der Magenvarikose angestrebt wurde, die Histoacryl®-Therapie in regelmäßigen Zeitabständen weitergeführt. Nach eingetretener Varizenobliteration erfolgten in beiden Behandlungsarmen klinische und endoskopische Kontrollen im Abstand von 3-6 Monaten bzw. sonographische Kontrollen im Abstand von drei Monaten²²⁷. In zwei Studien^{276,277} sowie im Kontrollarm einer weiteren Studie²²² wurde stets nur einmalig sklerosiert, um eine akute Erst- oder Rezidivblutung zu stillen. Eine Eradikation der Varikose wurde nicht angestrebt. Danach wurden in einer dieser Studien²⁷⁷ beide Kollektive alle 3-4 Monate reendoskopierte, während in der anderen Studie²⁷⁶ Angaben zum „Follow-up“ fehlen.

Als „aktive Blutung“ wurde übereinstimmend eine Blutung definiert, die sich während der Erstendoskopie als spritzend oder sickernd erwies. Eine „persistierende Blutung“ lag vor, wenn eine Blutung aus einer Magenvarize nicht mit der vorgesehenen Therapiemethode gestillt werden konnte oder innerhalb von 48 Stunden^{222,277} oder 72 Stunden^{222,276} erneut auftrat. In der Studie von Lo *et al.*²²⁷ wurden alle Probanden beider Studienarme zunächst initial mit Histoacryl® behandelt. Hielt die Blutstillung mindestens drei Tage an, erfolgte nach Randomisierung die vorgesehene Therapie. Trat innerhalb von drei Tagen die Blutung erneut auf, wurde der Patient nicht in die Studie aufgenommen. Ebenso wurden alle Patienten mit initial unstillbarer Blutung aus MV ausgeschlossen. Somit entfällt in dieser Studie der Endpunkt persistierende Blutung. Die Studie von Lo *et al.*²²⁷ ist deshalb nur bedingt mit den anderen Studien vergleichbar. Da sie aber die erste kontrollierte Studie mit CA im Vergleich mit TIPS ist, wurde sie hier dennoch gelistet.

Nur 7,2% der aktiv blutenden MV konnten nach Histoacryl®-Applikation nicht oder nicht ausreichend lange andauernd gestillt werden. Unter den aktiv Blutenden der Kontrollarme mit unterschiedlichen Therapie-Optionen lag der Anteil therapierefraktärer Akutblutungen bei 25,5%, also 3,5mal höher.

In drei Studien war die Rate persistierender Blutungen nach CA signifikant geringer. In keiner Studie hatte eine alternative Therapie bessere Ergebnisse als der Gewebekleber.

Tabelle 14 Kontrollierte Studien zur Sklerosierung blutender Magenvarizen mit N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl®)

Erstautor	Therapie	Patienten	Diagnosen	GOV1/ GOV2/ IGV1/ IGV2 (%)	Studien- dauer (Monate)	Histoacryl			aktive GVB	persist. GVB	Rezidiv- blutung	letale Rezidivblutung		Gesamtzahl tödliche Blutung	Mortalität		Eradikation	Rezidiv- varizen
						HA: Lipiodol	Einzel- depot (ml)	Sitzung (ml)				≤ 42 T	> 42 T		≤ 42 T	gesamt		
Oho ^{277*} (1995)	HA ¹	29	C ⁴	GOV1+ GOV2 45,3	14 (x) (2T) ⁷ 37,5 M)	1:1	0,5-2	1,3(x) (0,5-3)	29 (100)	2 ¹⁹ (6,9)	8 (27,6)	1 (3,5)	2 (6,9)	3 (10,3)	5 (17,2)	11 [†] (37,9)		
	EO ²	24	C	IGV1 54,7			2-10	12,8(x) 3,6-7	24 (100)	8 (33,3)	4 (16,7)	1 (4,2)	1 (4,2)	5 (20,8)	10 (41,7)	16 (66,7)		
Ogawa ^{276**} (1999)	HA	17	C		60	2,3:1		≤ 3	17 (100)	0 ^{10††} (5,9)	1 ^{††} (5,9)			0 [†]		11 (64,7)		
	EO	21	C				5-10	≤ 25	21 (100)	4 (19)	21 (100)			5 (23,8)		21 (100)		
Lee ^{228**} (2000)	HA	54	C	37/33,3/ 29,6/0	14,8±10	1:1,4		2Median 1-4	26 (48,1)	2 (3,7)	14 ^{††} (25,9)			6 (11,1)	5 (9,3)	28 (51,9)	43 (79,6)	10 (23,3)
	HA on- demand	47	C	34/42,6/ 23,4/0		1:1,4		2Median 1-5	23 (48,9)	2 (4,3)	27 (57,5)			8 (17)	10 (21,3)	35 (74,5)		
Lo ^{228**} (2001)	HA	31	C	67,7/19,4/ 12,9/0	14x	1:3		2-4	15 (48,4)	2 [†] (6,5)	9 ^{†††} (29)			4 (12,9)		9 [†] (29)	16 (51)	
	Ligatur	29	C	69/27,6/ 3,4/0	9x				11 (37,9)	6 (20,7)	14 (48,3)			9 (31)		14 (48,3)	13 (44,8)	
Sarin ^{338***} (2002)	HA	20	C(55), NPF [†] (20), EVO [†] (25)	0/0/100/0	15,1±3,8 (Mean)	1:1,4	1,2-4,6		9 (45)	1 (5)	5 (25)			2 (10)		2 (10)	11/11 ^{13*} (100)	0
	aÄol ³	17	C(41,2) NPF(23,5) EVO(35,3)	0/0/100/0	15,9±4,7 (Mean)				8 (47,1)	3 (17,6)	5 (29,4)			4 (23,5)		5 (29,4)	4/9 (44,4)	0
Tan ^{379***} (2006)	HA	49	C	55,1/18,4/ 26,5/0	681± 711 T	1:1	1	max.6	15 (30,6)	1 (2)	11 ^{1††} (22,4)			5 (10,2)	8 (16,3)	27 (55,1)	31 (63,3)	7 ^{14††} (22,6)
	Ligatur	48	C	54,2/33,3/ 12,5/0	611± 603 T				15 (31,3)	1 (2,1)	21 (43,8)			4 (8,3)	7 (14,6)	33 (68,8)	32 (66,7)	19 (59,4)
Lo ^{227***} (2007)	HA	37	C	45,9/51,4/ 2,7/0	32 (Median) (1-50)	1:3			0 ⁸		14 [†] (37,8)			3 (8,1)		9 (24,3)	19 [†] (51,4)	
	TIPS	35	C	54,3/40/ 5,7/0	33 (Median) (3-46)				0 ⁸		4 (11,4)			1 (2,9)		13 (37,1)	7 (20)	
gesamt	HA	237							111 (46,8)	8 (7,2)	62 (26,2)		18 (7,6)	23 (9,7)	18 (14,6)	97 (40,9)	120 (62,8)	
	Kon- trollen	221							102 (46,2)	24 (25,5)	96 (43,4)		31 (14,0)	36 (16,3)	27 (22,7)	137 (62)		

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) der Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. Offene Felder besagen, dass entsprechende Angaben in den Studien fehlen. * nicht randomisierte Studie; ** vergleichende Studie mit retrospektivem (historischem) und aktuell prospektivem Behandlungsgang; *** retrospektive, randomisierte Studie; ¹Histoacryl; ²Ethanolaminoleat 5%; ³absoluter Äthanol; ⁴Zirrhose; ⁵nicht zirrhothetische, portale Fibrose; ⁶extrahepatische Obstruktion der v. portae; ⁷Tag(e); ⁸bei Erstendoskopie 14 Patienten (Histoacryl-Gruppe) und 13 Patienten (TIPS-Gruppe) mit Cyanoacrylat behandelt, Randomisierung 3 Tage später, falls persistierende Blutungsstillstand; ⁹signifikanter Unterschied mit prognostisch besseren Ergebnissen zugunsten des Cyanoacrylatarmes mit Signifikanzniveau: [†]p<0,05, ^{††}p<0,01, ^{†††}p<0,001; ¹⁰nach 3-6 Tagen; ¹¹nach 1 Jahr, alternative Werte 39/48 bzw. 13/49 nach 4 Jahren; ¹²Zeitpunkt nicht angegeben; ¹³nur Fälle mit elektiver Behandlung gelistet; ¹⁴bezogen auf die Anzahl Eradizierter

In beiden Therapiearmen der kontrollierten Studien fand sich eine unerwartet hohe mittlere Rezidivblutungsrate: 26,2% (Schwankungsbreite 5,9-37,8%) im Histoacrylarm und 43,4% (Schwankungsbreite 11,4-100%) in den Kontrollarmen. Auch im Histoacryl[®]-Arm der nicht kontrollierten Studien der Tabelle 13 ließ sich mit 26,8% (Schwankungsbreite 14-41,7%) eine fast identische mittlere Häufigkeit von Blutungsrezidiven errechnen. In fünf der 7 Studien von Tabelle 14 traten beim Vergleich der Therapiearme signifikant unterschiedliche Rezidivraten auf mit besseren Ergebnissen zugunsten der Cyanoacrylatarme in vier Studien^{222,228,276,379}. Die einzige Ausnahme von der Regel stellte die alternative Behandlung mittels TIPS dar, die mit signifikant weniger Blutungsrezidiven assoziiert war als die mit N-butyl-2-cyanoacrylat²²⁷. Auch in den Studien der Tabelle 14 wurde die Rate rezidivierender Blutungen unterschätzt, da nur Erstrezidive gezählt wurden, etliche Patienten aber mehrere Rezidive erlitten haben.

Rezidivblutungen stellen also das entscheidende Problem der Behandlung mit Gewebekleber dar: von vier Patienten mit blutenden MV blutet einer nach Vorbehandlung mit Histoacryl[®] zu irgendeinem Zeitpunkt, bevor die Varikose eradiziert worden ist. Auch eine begleitende Behandlung mit vasoaktiven Medikamenten scheint keinen zusätzlichen Effekt auf die Rezidivhäufigkeit zu haben. Dafür sprechen zumindest die Ergebnisse von zwei Studien, in denen zusammen mit der Erstsclerosierung alle Patienten beider Arme zusätzlich während der ersten beiden Tage mit Somatostatin oder Octreotid behandelt wurden²²² bzw. nur alle initial blutenden Patienten während der ersten 2-5 Tage³³⁸.

Um die inakzeptabel hohe Rezidivblutungsrate zu senken, ist es höchstwahrscheinlich unverzichtbar, zumindest bei gastro-ösophagealen Varizen (GOV1,2) anlässlich der ersten Sklerosierung mit N-butyl-2-cyanoacrylat nicht nur die blutende Varize zu obliterieren, sondern das gesamte Varizenkonvolut. Ob durch diese Strategie die Komplikationsrate, insbesondere die Häufigkeit von Gewebekleber-Embolien zunehmen würde, zum jetzigen Zeitpunkt der entscheidende Grund für die protrahierte Therapie, ist im Moment in Ermangelung entsprechender Studien offen, aber für diesen MV-Typ höchst unwahrscheinlich. Für isolierte Fundusvarizen (IGV1) sollte nach einer ersten Sklerosierung zur Blutstillung zügig abgeklärt werden, ob ein gastro-renal Shunt vorliegt. Bei einer 2-3 Tage später folgenden weiteren Sklerosierungssitzung sollte dann nach retrograder transvenöser Ballon-Okklusion des Shunts die vollständige Histoacryl[®]-Okklusion angeschlossen werden. In die Gesamtzahl tödlicher Varizenblutungen fließen neben Magenvarizenblutungen, zu denen auch Blutungen aus Therapiebedingten Ulcera auf den MV gehören, insgesamt fünf Fälle mit unstillbarer akuter Magenvarizenblutung ein, davon drei²⁷⁷ und ein Fall³⁷⁹ in den Histoacryl[®]-Gruppen und einer in einem Kontrollarm³⁷⁹. Weitere fünf Patienten starben an Ösophagusvarizenblutungen, vier in den Histoacryl[®]-Armen^{222,227,228} und einer in einer Kontrollgruppe²²². Trotz der Überzahl von vier versus einem Patienten, die durch Verbluten zu Tode kamen, das nicht aus MV resultierte, lag die mittlere Gesamtsterblichkeit der Kontrollgruppen in den Studien der Tabelle 14 mit 16,3% (jeder 6. Patient) wesentlich über der in den

Histoacryl®-Armen mit 9,7% (jeder 10. Patient). Dies lag daran, dass die meisten tödlichen Blutungen aus nicht stillbaren Rezidivblutungen von MV mit im Mittel 7,6% in den Histoacryl®-Armen gegenüber 14,0% in den Kontrollarmen resultierten. Die Zahl tödlich verlaufender Varizenblutungen wäre noch wesentlich höher gewesen, wenn nicht in drei Studien^{222,277,338} in beiden Therapie-Armen bei Therapieversagen operative Notfallmaßnahmen eingesetzt worden wären. Insgesamt erfolgte dies in den Histoacryl®-Armen 9mal und in den Kontrollarmen 19mal (Histoacryl-Arme: viermal TIPS, zweimal spleno-renaler Shunt nach Warren, dreimal Operation ohne Angabe des Verfahrens; Kontrollarme: viermal TIPS, zweimal spleno-renaler Shunt nach Warren, zweimal Übernähung, zehnmal Operation ohne Angabe des Verfahrens). Als weitere erwähnenswerte Notfallmaßnahme bei Therapieversagen wurde vereinzelt auch ein cross-over von einem Therapie-Arm in den anderen vorgenommen. Keine Korrelation ließ sich zwischen anatomischem Typ der Magenvarikose und Häufigkeit bzw. tödlichem Verlauf der Rezidivblutung ermitteln.

In den kontrollierten Studien verbluteten nach Therapie mit CA wesentlich mehr Patienten als in den nicht kontrollierten Studien (Tabelle 13). Dies unterstreicht die Unverzichtbarkeit kontrollierter Studien, um Therapieentscheidungen zu determinieren.

Die mittlere Gesamtsterblichkeit ist in Übereinstimmung mit allen 7 kontrollierten Studien in den Histoacryl®-Armen mit 40,9% deutlich niedriger als in den Kontrollarmen mit 62%. Dies spricht dafür, dass die Histoacryl®-Therapie nicht nur die Rate der persistierenden akuten Blutungen, die Rate der rezidivierenden Blutungen und die Gesamtzahl tödlicher Blutungen reduziert, sondern auch die Überlebensrate verbessert trotz langfristig schicksalhafter Zunahme von Todesfällen infolge Leberversagens oder Cirrhose assoziierter Erkrankungen wie HCC.

Die Magenvarikose zu eradizieren, wurde in fünf der 7 Studien als Therapieziel angegeben. Die mittlere Eradikationsrate von 62,8% in den summierten Histoacryl®-Armen beweist jedoch, dass dieses Ziel verfehlt wurde, auch dann, wenn man berücksichtigt, dass bei einer „intend-to-treat“-Auswertung der Studien durch vorzeitiges Versterben und unzureichende Compliance von Patienten kein 100%-Wert erreichbar gewesen ist. Ursächlich für die unzureichende Eradikationsrate dürfte die Entscheidung gewesen sein, die Varikose anlässlich der Ersttherapie nicht vollständig, sondern nur partiell, also protrahiert zu obliterieren. Dabei verbleiben dann höchstwahrscheinlich unvermeidbar kleine, umschriebene, unverschlossene Varizenareale, die nicht mehr zuverlässig identifiziert und/oder punktiert werden können. Der Verweis auf die Bedeutung einer endosonographischen Kontrolle zur zuverlässigen Sklerosierung^{222,379} untermauert diese Annahme.

Ob Varizenrezidive, also das Wiederauftreten von Varizen nach vorheriger Eradikation, auch bei „perfekter“ Histoacryl®-Therapie auftreten, wofür Rezidivraten von 23,3%²²² und 22,6%³⁷⁹ sprechen könnten, müsste in zukünftigen Studien mit dem Behandlungskonzept eines vollständigen Varizenverschlusses bei Ersttherapie untersucht werden.

3.3.3.3.3 Klinische Studien zur therapeutischen Sklerosierung von Magenvarizen mit sonstigen Sklerosantien

Neben N-butyl-2-cyanoacrylat, das sich inzwischen als Mittel der Wahl zur endoskopischen Therapie von MV durchgesetzt hat, existiert auch ein vergleichsweise beschränktes Schrifttum zur Wirkung anderer Sklerosantien, wie Tetradecylsulfat, Ethanolaminoleat, reiner Äthylalkohol und Polidocanol, bei gleicher Indikation. In Tabelle 15 sind dazu die wichtigsten Ergebnisse von drei kontrollierten und fünf nicht kontrollierten Studien, sowohl prospektiv wie retrospektiv, randomisiert und nicht randomisiert dokumentiert. Mit Ausnahme einer Studie³³⁴, die auch 18 Patienten enthält, die prophylaktisch sklerosiert wurden, handelt es sich um therapeutische Sklerosierungen, also um ein Patientenkollektiv, das akut blutete oder kurze Zeit zuvor geblutet hatte. Bei der Interpretation der Studien wird auf eine detaillierte Beschreibung dieser alternativen Sklerosantien verzichtet, weil diese in Deutschland nicht verfügbar sind und somit nicht benutzt werden. Die Studie zu Polidocanol⁴⁰ liegt nur als Abstract vor. Ebenso wird auf eine detaillierte Besprechung der auch in diesen Studien vorhandenen, erheblich voneinander abweichenden Modalitäten verzichtet, da die Ergebnisse der entscheidenden Endpunkte - Gesamtzahl tödlicher Blutungen, Blutungsstillstand nach Therapie wegen aktiver Blutung und Häufigkeit von Rezidivblutungen - weitgehend übereinstimmen. So verbluteten von den 239 Patienten der Tabelle 15 nach Sklerosierung mit anderen Sklerosantien als Histoacryl® 43 (18%). Diese Zahl unterschätzt die Rate therapierefraktärer, potentiell tödlicher Blutungen erheblich, weil weitere 36 Patienten (15,1%) elektiv oder als Notfall operiert wurden (porto-cavaler Shunt⁴⁰, percutan-transhepatische Obliteration²⁷⁷, Devaskularisation³³⁴, keine spezifischen Angaben^{276,277,338}). In den drei kontrollierten Studien, in denen im Alternativarm mit Histoacryl® behandelt wurde, verstarben von insgesamt 66 nur fünf Patienten (7,6%) an einer Blutung, drei weitere (4,5%) mußten als Notfall operiert werden. Diese Ergebnisse sowie die aus Tabelle 13 und 14 belegen, dass die Behandlung mit Histoacryl® zu Recht als Methode der Wahl gilt.

Tabelle 15 Studien zur Sklerosierung von Magenvarizen mit verschiedenen Sklerosantien

Erstautor	Therapie	Patienten	Diagnosen	Studien- dauer (Monate)	aktive GVB	persist. GVB	Rezidiv- blutung	letale Rezidivblutung ¹⁷			Gesamt- zahl tödliche Blutung	Mortalität		Eradi- kation	Rezidiv- varizen
								≤ 42 T	> 42 T	kA ¹⁸		≤ 42 T	gesamt		
Trudeau ^{401**} (1986)	STD ¹ 1,5% (i ²)	9	C	12	9 (100)	0	8 (88,9)	5 (55,6)			5 (55,6)		5 (55,6)		
Bretagne ^{40***} (1986)	Pol ³ 1,5% (i)	19			10 (52,6)	6 (31,6)					6 (31,6)				
Sarin ^{341**} (1988)	aÄol ⁴ (i, p ⁵)	48	C ⁸ (50), NPF ⁹ (29,2) EVO ¹⁰ (20,8)	45	8 (16,7)	2 ¹⁴ (4,2)	11 (22,9)			6 (12,5)	8 (16,7)		11 (22,9)	12 (25)	
Oho ^{277**} (1995)	EO ⁶ 5%(i)	24	C	14($\bar{x}$) (2T ¹²)	24 (100)	8 (33,3)	4 (16,7)	1 (4,2)	1 (4,2)		5 (20,8)	10 (41,7)	16 (66,7)		
	HA ⁷	29	C	37,5 M ¹³	29 (100)	2 (6,9)	8 (27,6)	1 (3,5)	1 (3,5)		3 (10,3)	5 (17,2)	11 (37,9)		
Sarin ^{334**} (1997)	aÄol (i, p)	71	C(46,5), NPF(19,7) EVO(33,8)	24,2±22,9	18 (25,4)	5 (7,0)	14 (19,7)	6 (8,5)			6 (8,5)		18 (25,4)	43 (60,6)	0
Ogawa ^{276***} (1999)	EO 5% (i)	21	C	60	21 (100)	17 ¹⁵ (80,9)	21 (100)	5 (23,8)			5 (23,8)		21 (100)		
	HA	17	C		17 (100)	0 ¹⁶	1 (5,9)	1 (4,8)			0		11 (64,7)		
Sarin ^{338*} (2002)	aÄol (i, p)	17	C(41,2) NPF(23,5) EVO(35,3)	15,9±4,7	8 (47,1)	3 (17,7)	5 (29,4)				4 (23,5)		5 (29,4)	4 (23,5)	0
	HA	20	C(55), NPF(20), EVO(25)	15,1±3,8	9 (45)	1 (5)	5 (25)				2 (10)		2 (10)	11 (55)	0
Kojima ^{200**} (2005)	EO 5% (i)	30	C(96,7) IPH ¹¹ (3,3)	38,1±37	18 (60)	2 (6,7)	5 (16,7)	2 (6,7)		2 (6,7)	4 (13,3)		20 (66,7)	16 (53,3)	

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) der Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. Offene Felder besagen, dass entsprechende Angaben in den Studien fehlen.
 *prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie; **prospektive, nicht randomisierte Studie; ***retrospektive, nicht randomisierte Studie; ¹Natriumtetradecylsulfat; ²intravaskös;
³Polidocanol; ⁴absoluter Äthanol; ⁵paravarikös; ⁶Ethanolaminoleat; ⁷Histoacryl[®]; ⁸Zirrhose; ⁹nicht zirrhatische, portale Fibrose; ¹⁰extrahepatische, portale Venenobstruktion;
¹¹idiopathische, portale Hypertension; ¹²Tage; ¹³Monate; ¹⁴tödlich; ¹⁵nach 6 Tagen; ¹⁶nach 14 Tagen; ¹⁷umfasst Anzahl Patienten mit Rezidivblutungen aus Magenvarizen und
 therapiebedingten gastralen Ulcera; ¹⁸Zeitpunkt nicht angegeben

3.3.3.4 Komplikationen der Therapie mit N-butyl-2-cyanoacrylat und alternativen Therapien

3.3.3.4.1 Allgemeine Komplikationen in den dokumentierten Studien zur therapeutischen Sklerosierung

In Tabelle 16 sind alle beobachteten Komplikationen zusammengefaßt, gegliedert in drei Untergruppen, entsprechend ihrem Auftreten in den Studien zu Tabelle 12, 13 und 14. Wie auch bei den Analysen zu Polidocanol wurden leichtere und transiente Komplikationen wie nicht blutende Ulcera, flüchtige Dysphagien, kurzzeitige retrosternale oder abdominelle Schmerzen ohne weiteren Handlungsbedarf sowie Fieber (ohne Leukozytose), die als zu erwartende Begleiterscheinung der Therapie betrachtet werden, nicht in der Auswertung berücksichtigt.

In den 18 aufgeführten Publikationen wurde ein sehr breites Spektrum von Komplikationen dokumentiert, das mit der N-butyl-2-cyanoacrylat-Therapie assoziiert wurde. Insgesamt traten in den Histoacryl®-Gruppen bei 94 von 1035 beobachteten Patienten unerwünschte Wirkungen auf (9,2%) (Schwankungsbreite: 0-39,7%). Art und Häufigkeit der Komplikationen waren von Studie zu Studie sehr unterschiedlich, ohne dass dafür eine hinreichende Erklärung möglich ist. Die häufigsten Komplikationen waren blutende Sklerosierungsulcera und bougieungsbedürftige Ösophagusstenosen. Vier Patienten (0,4%) starben an einer Komplikation: zwei an einer unbeherrschbaren Blutung aus einem Sklerosierungsulcus²⁷⁷ und zwei an den Folgen einer Cyanoacrylat-Embolie^{228,274}. In 6 Studien traten überhaupt keine Komplikationen auf.

In 13 Studien, in denen die Histoacryl®-Therapie mit einer alternativen Behandlung verglichen wurde, traten bei 110 von 1053 Patienten, entsprechend einer mittleren Häufigkeit von 10,6% (Schwankungsbreite 0-75%), vergleichbare Komplikationen auf. Wie schon durch die nahe beieinander liegenden mittleren Komplikationsraten zu vermuten, ergibt sich auch aus dem direkten Vergleich, insgesamt bewertet, für keinen der beiden Therapiearme ein Vorteil. Vielmehr sind Art und Häufigkeit der Komplikationen ziemlich homogen verteilt. In drei dieser Studien wurden keine Komplikationen registriert. Auch in den Kontrollarmen starben zwei Patienten (0,19%) an einer Komplikation²⁷⁷, auch hier an Blutungen aus einem Sklerosierungsulcus.

Für die Therapie ösophagealer und gastraler Varizen läßt sich somit die Erkenntnis ableiten, dass bei Einsatz von Histoacryl® bei etwa jedem 10. Patient mit einer behandlungsbedingten Komplikation zu rechnen ist, die aber nur in Ausnahmefällen lebensbedrohlich ist oder tödlich verlaufen kann. Nach Art und Häufigkeit vergleichbare Risiken treten, mit Ausnahme der Cyanoacrylat-Embolie, aber auch bei Anwendung alternativer Behandlungsmodalitäten auf. Die relativ große Zahl der Studien, in denen überhaupt keine Therapie assoziierten Komplikationen aufgetreten sind, läßt vermuten, dass Art und Häufigkeit der Komplikationen durch procedurale Modifikationen beeinflusbar sind.

Eine spezifische und prognostisch bedeutsame Komplikation der Therapie mit Histoacryl® ist die Embolie von Anteilen polymerisierten Gewebeklebers. Sie läßt sich wegen der Markierung mit dem

Tabelle 16 Komplikationen der N-butyl-2-cyanoacrylat-Therapie und alternativer Therapien bei Ösophagus- und Magenvarizen (Teil 1)

Erstautor	Therapie	Patienten	lokale Komplikationen				regionale Komplikationen				systemische Komplikationen								Gesamt	
			SU+ BL ⁷	ÖST+ Bou ⁸	RS ⁹	ÖV ¹⁰	PT ¹¹	ÖBF ¹²	MED ¹³	PE ¹⁴	FI ¹⁶	HI ¹⁷	AS ¹⁸	SEP ¹⁹	EM ²⁰	CVA ²³	ES ²⁴	BA ²⁵		BAP ²⁶
Soehendra ³⁶⁴ (1987)	Cya ¹⁺ Po ²	178		6 (3,4)																6 (3,4)
	Po	658		23 (3,5)																23 (3,5)
Feretis ¹¹⁹ (1995)	Cya + Po	67									7 ¹⁵ (10,4)									7 (10,4)
	Po	59									6 ¹⁵ (10,1)									6 (10,1)
Thakeb ³⁸⁵ (1995)	Cya + Eol ³	58		3 (5,2)	17 (29,3)	2 (3,4)											1 (1,7)			23 (39,7)
	Eol	56		4 (7,1)	38 (67,9)															42 (75)
Lux ²³⁸ (1997)	Cya + Po	44																		0
	Po	68							1 (1,5)											1
Maluf-Filho ²⁴⁰ (2001)	Cya + Eol ⁴	18																		0
	Eol	18																		0
Evrard ¹¹¹ (2003)	Cya	21		1 (4,8)					1 (4,8)											2 (9,5)
	Prop ⁵	20																		0
Ramond ³⁰⁷ (1989)	Cya	27																		0
Kind ¹⁸⁷ (2000)	Cya	174	5 (2,9)																	5 (2,9)
Huang ¹⁶³ (2000)	Cya	90															1 (1,1)			1 (1,1)
Noophun ²⁷⁴ (2005)	Cya	24													2 (8,3)	1 ²¹ (4,2)				4 (16,7)
Muntaz ²⁶³ (2007)	Cya	50																		0

Tabelle 16 Komplikationen der N-butyl-2-cyanoacrylat-Therapie und alternativer Therapien bei Ösophagus- und Magenvarizen (Teil 2)

Erstautor	Therapie	Patienten	lokale Komplikationen			regionale Komplikationen			systemische Komplikationen								Gesamt			
			SU+ BL ⁷	ÖST+ Bot ⁸	RS ⁹	ÖV ¹⁰	PT ¹¹	ÖBF ¹²	MED ¹³	PE ¹⁴	FI ¹⁶	HI ¹⁷	AS ¹⁸	SEP ¹⁹	EM ²⁰	CVA ²³		ES ²⁴	BA ²⁵	BAP ²⁶
Oho ²⁷⁷ (1995)	Cya	29	2† (6,9)		1 (3,5)															3 (10,3)
	Eol	24	2† (8,3)		2 (8,3)															4 (16,7)
Ogawa ²⁷⁶ (1999)	Cya	17																		0
	Eol	21																		0
Lee ²² (2000)	Cya	54	6 (11,1)											1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)				9 (16,7)
	Cya on-demand	47	5 (10,6)												1 (2,1)					6 (12,8)
Lo ²²⁸ (2001)	Cya	31	2 (6,5)													1† (3,2)			1 (3,2)	4 (12,9)
	Ligatur	29	8 (27,6)																1 (3,5)	9 (31,0)
Sarin ³³⁸ (2002)	Cya	20																		0
	aÄol ⁶	17																		0
Tan ³⁷⁹ (2006)	Cya	49					1 (2)					7 (14,3)	1 (2)		1 (2)				1 (2)	11 (22,4)
	Ligatur	48										7 (14,6)	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,1)				1 (2,1)	11 (22,9)
Lo ²²⁷ (2007)	Cya	37													2 (5,4)			10 (27)	1 (2,7)	13 (35,1)
	TIPS	35													3 (8,6)			5 (14,3)		8 (22,9)

Alle Angaben beziffern die Anzahl (n) betroffener Patienten mit zugehörigem Prozentanteil in Klammern. ¹Cyanoacrylat; ²Polidocanol; ³Ethanolaminoleat 5%; ⁴Ethanolaminoleat 3% + 50% Dextrose; ⁵Propranolol; ⁶absoluter Äthanol; ⁷blutendes Sklerosierungsschleim; ⁸bougierungsbefürdigte Ösophagusstenose; ⁹starke retrosternale Schmerzen; ¹⁰Ösophagusverschluss durch Histoacryl[®]; ¹¹Portalvenenthrombose; ¹²Ösophago-bronchiale Fistel; ¹³Mediastinitis; ¹⁴Pleuraerguß; ¹⁵Fälle mit kombinierter Mediastinitis und Pleuraerguß; ¹⁶Fieber mit Leukozytose; ¹⁷Harnwegsinfekt; ¹⁸Aspirationspneumonie; ¹⁹Sepsis; ²⁰Embolie durch Cyanoacrylat; ²¹pulmonaler Embolus; ²²mesenterialer Embolus; ²³„cerebral vascular accident“; ²⁴heftige epigastrische Schmerzen; ²⁵Bakteriämie; ²⁶spontan- bakterielle Peritonitis; [†]tödliche Komplikation

Kontrastmittel Lipiodol® leicht mittels Röntgenuntersuchung diagnostizieren. Wegen ihrer besonderen Bedeutung wird diese Komplikation nachfolgend umfassend dargestellt. In den Studien der Tabelle 16 ereignete sich diese Komplikation bei fünf Patienten (0,5%). Sie machte sich in zwei Fällen lediglich durch intensives Husten schon während der Histoacryl®-Therapie bemerkbar²²² und in einem weiteren Fall mit Lungenembolie durch Thoraxschmerzen und Tachypnoe, die zwei Stunden nach Therapie auftraten²⁷⁴. Alle drei Patienten überlebten. Zwei weitere Patienten verstarben an den Folgen der Embolie: an einem Hirninfarkt, der sich 12 Stunden nach Behandlung entwickelt hatte²²⁸ bzw. infolge Dünndarminfarkt und Peritonitis wegen Embolie in die v. mesenterica superior²⁷⁴.

3.3.3.4.2 Spezielle Risiken der Cyanoacrylat-Therapie

3.3.3.4.2.1 Cyanoacrylat-Embolie

Die Embolie gehört zusammen mit der Rezidivblutung zu den bedeutendsten Komplikationen der Cyanoacrylat-Therapie. In Tabelle 17 sind die in der Literatur mitgeteilten 19 Fallberichte, die 26 Patienten umfassen, mit den wichtigsten klinischen Parametern zusammengefasst. Wie die Tabelle zeigt, ist diese Komplikation weit überwiegend bei der Therapie von MV aufgetreten und nur in Ausnahmefällen bei der Ösophagusvarizen-Sklerosierung. Auch in der Notfalltherapie eines blutenden, therapierefraktären Magenulcus, bei der die Histoacryl®-Injektion eine sinnvolle alternative Therapieoption sein kann²²⁰, wurden zwei Fälle mit CA-Embolie berichtet²¹⁹. Dort, wo eine genaue Topographie der Varikose mitgeteilt wurde, handelte es sich stets um eine isolierte Fundusvarikose (IGV1).

Die CA-Embolie ist ein seltenes Ereignis mit einer Inzidenzrate zwischen 1,9% und 4,3%^{164,274,222}. Zusätzlich dürfte eine nicht abschätzbare Dunkelziffer bestehen von nicht publizierten Fällen und von Fällen mit klinisch asymptomatischem Verlauf und mit subklinischem Verlauf infolge Mikroembolien, die sich einer radiologischen Diagnose (Thorax/Abdomen-Röntgenaufnahme, CT) entziehen können und erst mittels Perfusionsszintigraphie und/oder Angio-CT zu diagnostizieren sind³¹⁵.

In erster Linie wurden Lungenembolien^{7,164,201,315,380,402,403,408,427} und Embolien in die Milzvene^{67,315,344,360,380} beschrieben, darunter ein Fall, der sich bis in die v. portae erstreckte³⁶⁰. In einem weiteren Einzelfall erfolgte die CA-Embolie in die linke v. renalis und von dort in die v. cava inferior⁴⁰³. Relativ häufig wurden auch arterielle CA-Embolien diagnostiziert, die einzelne³¹⁷ oder mehrere Organe betrafen, darunter das Gehirn^{149,333,405} und die Coronarien^{317,333}. Bei 6 (23%) der beschriebenen 26 Fälle führte die CA-Embolie zum Tode der Patienten.

Als Risikofaktoren für eine Embolie gelten individuelle pathologisch-anatomische Besonderheiten einerseits und technische Details im Ablauf der Sklerosierung andererseits. Da systematische Untersuchungen fehlen, ist die Validisierung aller Faktoren verbesserungsbedürftig. Die unabdingbaren, Personen bezogenen ursächlichen Faktoren sind durch den erhöhten portalen Druck sich ausbildende

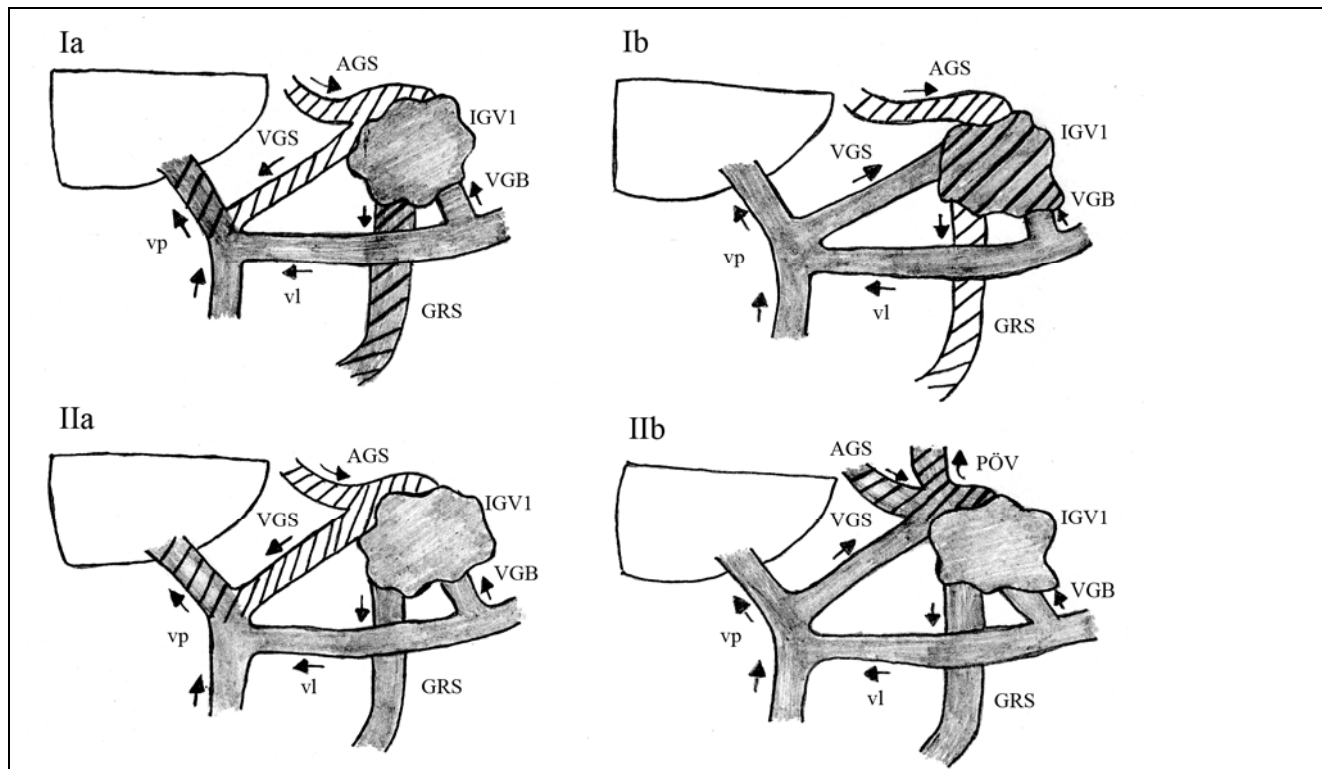
Tabelle 17 Fallberichte zu Embolie-Komplikationen bei der Therapie gastraler und ösophagealer Varizen mit Cyanoacrylat

Autor	Patienten	Blutungs- ursache	Cyanoacrylat/ Lipiodol®			Komplikationen	vermeintliche Risikofaktoren
			Mischungs- verhältnis	Einzel-dosis (ml)	Gesamtdosis (ml)		
Sée ³⁵¹ (1986)	1†	ÖV ^a	1:1	3	6	art. ^k Hirninfarkt	Injektion in a. pulmonalis/rechtes Atrium, porto-pulmonaler Shunt, verzögerte Polymerisation
	1	ÖV	1:1	2	4		
Shim ³⁶⁰ (1996)	1	GV ^b	1:1,6	0,7-1	3,5/2,1/2 ⁱ	Portal- und Milzvenenthrombose	Injektionsvolumen, hohe CA-Verdünnung
Tsokos ⁴⁰² (1998)	1†	ÖV ^c	1:0	0,5	0,5	ausgedehnte Lungenembolie mit Rechtsherzversagen	geringer Abstand Blutungsquelle zur v. azygos
Cheng ⁶⁷ (1998)	1	IGV1 ^d	1:1	2	8 ^j	multiple Milzinfarkte, CA ⁱ in vv.gastricae breves bis Milzhilus	Injektionsvolumen und -geschwindigkeit, mehrere Sitzungen, gastro-renal Shunt
Rösch ³¹⁷ (1998)	1	IGV1	1:1	1	3	multiple Embolien in Lunge, Gehirn, Milz und Coronarien ^k mit Myocardinfarkt	arterio-venöser pulmonaler Shunt, (geschlossenes Foramen ovale)
Lee ²¹⁹ (2000)	1	GU ^e	1:1,6	1,3	1,3	multifocale Milzinfarkte, CA in: Truncus coeliacus, a. hepatica (mit multiplen Leberinfarkten) und a. gastrica sinistra	intraarterielle Injektion wegen Winkel zwischen Arterie und Injektionsnadel, starke Verdünnung mit Lipiodol®
	1†	GU	1:1,6	1,3	1,3	CA in: a. hepatica, a. gastrica sin. und a. lienalis, Infarkte in Leber (multiple), Gallenblase, Pankreaskopf und Milz	
Türler ⁴⁰³ (2001)	1	IGV1	1:1	2-2,5	5/2 ^g	Embolien in: aa. pulmonales post. bds. mit Infarktpneumonie, v. renalis sin. u. v. cava inf.; rezidiv. Retroperitonealabszess oberhalb linke Niere mit CA-Einschlüssen (jeweils nach 5 Monaten)	gastrospleno-renal Shunt, Varizengröße
	6	GV	1:1		4,16±1,03	multiple kleine Lungenembolien	
Hwang ^{164,*} (2001)		GV	1:1			multiple kleine Lungenembolien	Injektionsvolumen >3ml, gastro-renal Shunt
Tan ³⁸⁰ (2002)	1	IGV1	1:1,4	0,5-1,2	4,8/1 ^g	multiple pulmonale Embolie, Milzinfarkt; Sepsis, septischer Schock	gastro-renal Shunt
Witthöft ⁴²⁷ (2004)	1	IGV1	1:1	1	2	multiple pulmonale Embolien bds.mit Infarktpneumonien	Vorfüllung und Nachspülen mit Lipiodol®
Rickman ³¹⁵ (2004)	1	IGV1	1:1 ^f	2+4	6	linksseitige pulmonale Embolie, Milzinfarkt	grosser gastro-renal Shunt und spleno-renal Shunt,
Kok ²⁰¹ (2004)	1†	IGV1	1:1/ 1:2 ^g	2/7 ^g	9 ^g	pulmonale Embolie	Shunts, Varizengröße, Injektionsvolumen, hohe CA-Verdünnung
Sato ³⁴⁴ (2004)	1	IGV1	1:0,4		4	Entzündungstumor oberhalb Pankreasschwanz mit CA-Einschlüssen und Milzvenenthrombose	extravaskuläre CA-Injektion
van Beek ⁴⁰⁸ (2005)	1†	IGV1	1:1,6	1	1/2 ^g	multiple pulmonale Embolien bds.	hohe CA-Verdünnung
Upadhyay ⁴⁰⁵ (2005)	1	GV	1:1,4	3,6		cerebrale Embolien mit Infarkten ^k , temporäre corticale Blindheit; Myocardinfarkt	offenes Foramen ovale
Yu ⁴³⁷ (2005)	1	IGV1	1:2(?)			Embolie der Milzarterie mit Milzinfarkt	Injektionsvolumen, hohe CA-Verdünnung, schnelle Injektion, Injektion in a. gastrica oder veno-arterieller Shunt
Alexander ⁷ (2006)	1	IGV1	1:3	2/4 ^g	2/4 ^g	ausgedehnte Lungenembolie	gastro-renal Shunt, Injektionsvolumen, hohe CA-Verdünnung
Santos ³³⁰ (2007)	1†	ÖV	1:1	1	1	Embolie der a. lienalis mit grossem Milzinfarkt; septischer Schock	arterio-venöser Shunt
Saracco ³³³ (2007)	1†	IGV1	1:0 ^b	1	2	Embolien in aa. von Leber, Herz ^k , Lunge, Gehirn ^k , Milz und Niere ^m	gastro-renal Shunt, arterio-venöser pulm. Shunt

Offene Felder besagen, dass entsprechende Angaben in den Berichten fehlen. *Retrospektive Studie mit 6 Embolien bei 140 Patienten; ^aÖsophagusvarizen; ^bgastrale Varizen ohne Angabe der Lokalisation; ^cDownhill-Varizen; ^disolierte Fundusvarizen; ^egastrolas, blutendes Ulcus; ^fÖsophagusvarizen; ^gÖsophagusvarizen; ^hÖsophagusvarizen; ⁱÖsophagusvarizen; ^jÖsophagusvarizen; ^kÖsophagusvarizen; ^lÖsophagusvarizen; ^mÖsophagusvarizen; ⁿÖsophagusvarizen; ^oÖsophagusvarizen; ^pÖsophagusvarizen; ^qÖsophagusvarizen; ^rÖsophagusvarizen; ^sÖsophagusvarizen; ^tÖsophagusvarizen; ^uÖsophagusvarizen; ^vÖsophagusvarizen; ^wÖsophagusvarizen; ^xÖsophagusvarizen; ^yÖsophagusvarizen; ^zÖsophagusvarizen; ^{aa}Ösophagusvarizen; ^{ab}Ösophagusvarizen; ^{ac}Ösophagusvarizen; ^{ad}Ösophagusvarizen; ^{ae}Ösophagusvarizen; ^{af}Ösophagusvarizen; ^{ag}Ösophagusvarizen; ^{ah}Ösophagusvarizen; ^{ai}Ösophagusvarizen; ^{aj}Ösophagusvarizen; ^{ak}Ösophagusvarizen; ^{al}Ösophagusvarizen; ^{am}Ösophagusvarizen; ^{an}Ösophagusvarizen; ^{ao}Ösophagusvarizen; ^{ap}Ösophagusvarizen; ^{aq}Ösophagusvarizen; ^{ar}Ösophagusvarizen; ^{as}Ösophagusvarizen; ^{at}Ösophagusvarizen; ^{au}Ösophagusvarizen; ^{av}Ösophagusvarizen; ^{aw}Ösophagusvarizen; ^{ax}Ösophagusvarizen; ^{ay}Ösophagusvarizen; ^{az}Ösophagusvarizen; ^{ba}Ösophagusvarizen; ^{bb}Ösophagusvarizen; ^{bc}Ösophagusvarizen; ^{bd}Ösophagusvarizen; ^{be}Ösophagusvarizen; ^{bf}Ösophagusvarizen; ^{bg}Ösophagusvarizen; ^{bh}Ösophagusvarizen; ^{bi}Ösophagusvarizen; ^{bj}Ösophagusvarizen; ^{bk}Ösophagusvarizen; ^{bl}Ösophagusvarizen; ^{bm}Ösophagusvarizen; ^{bn}Ösophagusvarizen; ^{bo}Ösophagusvarizen; ^{bp}Ösophagusvarizen; ^{bq}Ösophagusvarizen; ^{br}Ösophagusvarizen; ^{bs}Ösophagusvarizen; ^{bt}Ösophagusvarizen; ^{bu}Ösophagusvarizen; ^{bv}Ösophagusvarizen; ^{bw}Ösophagusvarizen; ^{bx}Ösophagusvarizen; ^{by}Ösophagusvarizen; ^{bz}Ösophagusvarizen; ^{ca}Ösophagusvarizen; ^{cb}Ösophagusvarizen; ^{cc}Ösophagusvarizen; ^{cd}Ösophagusvarizen; ^{ce}Ösophagusvarizen; ^{cf}Ösophagusvarizen; ^{cg}Ösophagusvarizen; ^{ch}Ösophagusvarizen; ^{ci}Ösophagusvarizen; ^{cj}Ösophagusvarizen; ^{ck}Ösophagusvarizen; ^{cl}Ösophagusvarizen; ^{cm}Ösophagusvarizen; ^{cn}Ösophagusvarizen; ^{co}Ösophagusvarizen; ^{cp}Ösophagusvarizen; ^{cq}Ösophagusvarizen; ^{cr}Ösophagusvarizen; ^{cs}Ösophagusvarizen; ^{ct}Ösophagusvarizen; ^{cu}Ösophagusvarizen; ^{cv}Ösophagusvarizen; ^{cw}Ösophagusvarizen; ^{cx}Ösophagusvarizen; ^{cy}Ösophagusvarizen; ^{cz}Ösophagusvarizen; ^{da}Ösophagusvarizen; ^{db}Ösophagusvarizen; ^{dc}Ösophagusvarizen; ^{dd}Ösophagusvarizen; ^{de}Ösophagusvarizen; ^{df}Ösophagusvarizen; ^{dg}Ösophagusvarizen; ^{dh}Ösophagusvarizen; ^{di}Ösophagusvarizen; ^{dj}Ösophagusvarizen; ^{dk}Ösophagusvarizen; ^{dl}Ösophagusvarizen; ^{dm}Ösophagusvarizen; ^{dn}Ösophagusvarizen; ^{do}Ösophagusvarizen; ^{dp}Ösophagusvarizen; ^{dq}Ösophagusvarizen; ^{dr}Ösophagusvarizen; ^{ds}Ösophagusvarizen; ^{dt}Ösophagusvarizen; ^{du}Ösophagusvarizen; ^{dv}Ösophagusvarizen; ^{dw}Ösophagusvarizen; ^{dx}Ösophagusvarizen; ^{dy}Ösophagusvarizen; ^{dz}Ösophagusvarizen; ^{ea}Ösophagusvarizen; ^{eb}Ösophagusvarizen; ^{ec}Ösophagusvarizen; ^{ed}Ösophagusvarizen; ^{ee}Ösophagusvarizen; ^{ef}Ösophagusvarizen; ^{eg}Ösophagusvarizen; ^{eh}Ösophagusvarizen; ^{ei}Ösophagusvarizen; ^{ej}Ösophagusvarizen; ^{ek}Ösophagusvarizen; ^{el}Ösophagusvarizen; ^{em}Ösophagusvarizen; ^{en}Ösophagusvarizen; ^{eo}Ösophagusvarizen; ^{ep}Ösophagusvarizen; ^{eq}Ösophagusvarizen; ^{er}Ösophagusvarizen; ^{es}Ösophagusvarizen; ^{et}Ösophagusvarizen; ^{eu}Ösophagusvarizen; ^{ev}Ösophagusvarizen; ^{ew}Ösophagusvarizen; ^{ex}Ösophagusvarizen; ^{ey}Ösophagusvarizen; ^{ez}Ösophagusvarizen; ^{fa}Ösophagusvarizen; ^{fb}Ösophagusvarizen; ^{fc}Ösophagusvarizen; ^{fd}Ösophagusvarizen; ^{fe}Ösophagusvarizen; ^{ff}Ösophagusvarizen; ^{fg}Ösophagusvarizen; ^{fh}Ösophagusvarizen; ^{fi}Ösophagusvarizen; ^{fj}Ösophagusvarizen; ^{fk}Ösophagusvarizen; ^{fl}Ösophagusvarizen; ^{fm}Ösophagusvarizen; ^{fn}Ösophagusvarizen; ^{fo}Ösophagusvarizen; ^{fp}Ösophagusvarizen; ^{fq}Ösophagusvarizen; ^{fr}Ösophagusvarizen; ^{fs}Ösophagusvarizen; ^{ft}Ösophagusvarizen; ^{fu}Ösophagusvarizen; ^{fv}Ösophagusvarizen; ^{fw}Ösophagusvarizen; ^{fx}Ösophagusvarizen; ^{fy}Ösophagusvarizen; ^{fz}Ösophagusvarizen; ^{ga}Ösophagusvarizen; ^{gb}Ösophagusvarizen; ^{gc}Ösophagusvarizen; ^{gd}Ösophagusvarizen; ^{ge}Ösophagusvarizen; ^{gf}Ösophagusvarizen; ^{gg}Ösophagusvarizen; ^{gh}Ösophagusvarizen; ^{gi}Ösophagusvarizen; ^{gj}Ösophagusvarizen; ^{gk}Ösophagusvarizen; ^{gl}Ösophagusvarizen; ^{gm}Ösophagusvarizen; ^{gn}Ösophagusvarizen; ^{go}Ösophagusvarizen; ^{gp}Ösophagusvarizen; ^{gq}Ösophagusvarizen; ^{gr}Ösophagusvarizen; ^{gs}Ösophagusvarizen; ^{gt}Ösophagusvarizen; ^{gu}Ösophagusvarizen; ^{gv}Ösophagusvarizen; ^{gw}Ösophagusvarizen; ^{gx}Ösophagusvarizen; ^{gy}Ösophagusvarizen; ^{gz}Ösophagusvarizen; ^{ha}Ösophagusvarizen; ^{hb}Ösophagusvarizen; ^{hc}Ösophagusvarizen; ^{hd}Ösophagusvarizen; ^{he}Ösophagusvarizen; ^{hf}Ösophagusvarizen; ^{hg}Ösophagusvarizen; ^{hh}Ösophagusvarizen; ^{hi}Ösophagusvarizen; ^{hj}Ösophagusvarizen; ^{hk}Ösophagusvarizen; ^{hl}Ösophagusvarizen; ^{hm}Ösophagusvarizen; ^{hn}Ösophagusvarizen; ^{ho}Ösophagusvarizen; ^{hp}Ösophagusvarizen; ^{hq}Ösophagusvarizen; ^{hr}Ösophagusvarizen; ^{hs}Ösophagusvarizen; ^{ht}Ösophagusvarizen; ^{hu}Ösophagusvarizen; ^{hv}Ösophagusvarizen; ^{hw}Ösophagusvarizen; ^{hx}Ösophagusvarizen; ^{hy}Ösophagusvarizen; ^{hz}Ösophagusvarizen; ^{ia}Ösophagusvarizen; ^{ib}Ösophagusvarizen; ^{ic}Ösophagusvarizen; ^{id}Ösophagusvarizen; ^{ie}Ösophagusvarizen; ^{if}Ösophagusvarizen; ^{ig}Ösophagusvarizen; ^{ih}Ösophagusvarizen; ⁱⁱÖsophagusvarizen; ^{ij}Ösophagusvarizen; ^{ik}Ösophagusvarizen; ^{il}Ösophagusvarizen; ^{im}Ösophagusvarizen; ⁱⁿÖsophagusvarizen; ^{io}Ösophagusvarizen; ^{ip}Ösophagusvarizen; ^{iq}Ösophagusvarizen; ^{ir}Ösophagusvarizen; ^{is}Ösophagusvarizen; ^{it}Ösophagusvarizen; ^{iu}Ösophagusvarizen; ^{iv}Ösophagusvarizen; ^{iw}Ösophagusvarizen; ^{ix}Ösophagusvarizen; ^{iy}Ösophagusvarizen; ^{iz}Ösophagusvarizen; ^{ja}Ösophagusvarizen; ^{jb}Ösophagusvarizen; ^{jc}Ösophagusvarizen; ^{jd}Ösophagusvarizen; ^{je}Ösophagusvarizen; ^{jf}Ösophagusvarizen; ^{jj}Ösophagusvarizen; ^{jk}Ösophagusvarizen; ^{jl}Ösophagusvarizen; ^{jm}Ösophagusvarizen; ^{jn}Ösophagusvarizen; ^{jo}Ösophagusvarizen; ^{jp}Ösophagusvarizen; ^{jq}Ösophagusvarizen; ^{jr}Ösophagusvarizen; ^{js}Ösophagusvarizen; ^{jt}Ösophagusvarizen; ^{ju}Ösophagusvarizen; ^{jv}Ösophagusvarizen; ^{jw}Ösophagusvarizen; ^{jx}Ösophagusvarizen; ^{jy}Ösophagusvarizen; ^{jz}Ösophagusvarizen; ^{ka}Ösophagusvarizen; ^{kb}Ösophagusvarizen; ^{kc}Ösophagusvarizen; ^{kd}Ösophagusvarizen; ^{ke}Ösophagusvarizen; ^{kf}Ösophagusvarizen; ^{kg}Ösophagusvarizen; ^{kh}Ösophagusvarizen; ^{ki}Ösophagusvarizen; ^{kj}Ösophagusvarizen; ^{kk}Ösophagusvarizen; ^{kl}Ösophagusvarizen; ^{km}Ösophagusvarizen; ^{kn}Ösophagusvarizen; ^{ko}Ösophagusvarizen; ^{kp}Ösophagusvarizen; ^{kq}Ösophagusvarizen; ^{kr}Ösophagusvarizen; ^{ks}Ösophagusvarizen; ^{kt}Ösophagusvarizen; ^{ku}Ösophagusvarizen; ^{kv}Ösophagusvarizen; ^{kx}Ösophagusvarizen; ^{ky}Ösophagusvarizen; ^{kz}Ösophagusvarizen; ^{la}Ösophagusvarizen; ^{lb}Ösophagusvarizen; ^{lc}Ösophagusvarizen; ^{ld}Ösophagusvarizen; ^{le}Ösophagusvarizen; ^{lf}Ösophagusvarizen; ^{lg}Ösophagusvarizen; ^{lh}Ösophagusvarizen; ^{li}Ösophagusvarizen; ^{lj}Ösophagusvarizen; ^{lk}Ösophagusvarizen; ^{ll}Ösophagusvarizen; ^{lm}Ösophagusvarizen; ^{ln}Ösophagusvarizen; ^{lo}Ösophagusvarizen; ^{lp}Ösophagusvarizen; ^{lq}Ösophagusvarizen; ^{lr}Ösophagusvarizen; ^{ls}Ösophagusvarizen; ^{lt}Ösophagusvarizen; ^{lu}Ösophagusvarizen; ^{lv}Ösophagusvarizen; ^{lw}Ösophagusvarizen; ^{lx}Ösophagusvarizen; ^{ly}Ösophagusvarizen; ^{lz}Ösophagusvarizen; ^{ma}Ösophagusvarizen; ^{mb}Ösophagusvarizen; ^{mc}Ösophagusvarizen; ^{md}Ösophagusvarizen; ^{me}Ösophagusvarizen; ^{mf}Ösophagusvarizen; ^{mg}Ösophagusvarizen; ^{mh}Ösophagusvarizen; ^{mi}Ösophagusvarizen; ^{mj}Ösophagusvarizen; ^{mk}Ösophagusvarizen; ^{ml}Ösophagusvarizen; ^{mm}Ösophagusvarizen; ^{mn}Ösophagusvarizen; ^{mo}Ösophagusvarizen; ^{mp}Ösophagusvarizen; ^{mq}Ösophagusvarizen; ^{mr}Ösophagusvarizen; ^{ms}Ösophagusvarizen; ^{mt}Ösophagusvarizen; ^{mu}Ösophagusvarizen; ^{mv}Ösophagusvarizen; ^{mw}Ösophagusvarizen; ^{mx}Ösophagusvarizen; ^{my}Ösophagusvarizen; ^{mz}Ösophagusvarizen; ^{na}Ösophagusvarizen; ^{nb}Ösophagusvarizen; ^{nc}Ösophagusvarizen; ndÖsophagusvarizen; ^{ne}Ösophagusvarizen; ^{nf}Ösophagusvarizen; ^{ng}Ösophagusvarizen; ^{nh}Ösophagusvarizen; ⁿⁱÖsophagusvarizen; ^{nj}Ösophagusvarizen; ^{nk}Ösophagusvarizen; ^{nl}Ösophagusvarizen; ^{nm}Ösophagusvarizen; ⁿⁿÖsophagusvarizen; ^{no}Ösophagusvarizen; ^{np}Ösophagusvarizen; ^{nq}Ösophagusvarizen; ^{nr}Ösophagusvarizen; ^{ns}Ösophagusvarizen; ^{nt}Ösophagusvarizen; ^{nu}Ösophagusvarizen; ^{nv}Ösophagusvarizen; ^{nw}Ösophagusvarizen; ^{nx}Ösophagusvarizen; ^{ny}Ösophagusvarizen; ^{nz}Ösophagusvarizen; ^{oa}Ösophagusvarizen; ^{ob}Ösophagusvarizen; ^{oc}Ösophagusvarizen; ^{od}Ösophagusvarizen; ^{oe}Ösophagusvarizen; ^{of}Ösophagusvarizen; ^{og}Ösophagusvarizen; ^{oh}Ösophagusvarizen; ^{oi}Ösophagusvarizen; ^{oj}Ösophagusvarizen; ^{ok}Ösophagusvarizen; ^{ol}Ösophagusvarizen; ^{om}Ösophagusvarizen; ^{on}Ösophagusvarizen; ^{oo}Ösophagusvarizen; ^{op}Ösophagusvarizen; ^{oq}Ösophagusvarizen; ^{or}Ösophagusvarizen; ^{os}Ösophagusvarizen; ^{ot}Ösophagusvarizen; ^{ou}Ösophagusvarizen; ^{ov}Ösophagusvarizen; ^{ow}Ösophagusvarizen; ^{ox}Ösophagusvarizen; ^{oy}Ösophagusvarizen; ^{oz}Ösophagusvarizen; ^{pa}Ösophagusvarizen; ^{pb}Ösophagusvarizen; ^{pc}Ösophagusvarizen; ^{pd}Ösophagusvarizen; ^{pe}Ösophagusvarizen; ^{pf}Ösophagusvarizen; ^{pg}Ösophagusvarizen; ^{ph}Ösophagusvarizen; ^{pi}Ösophagusvarizen; ^{pj}Ösophagusvarizen; ^{pk}Ösophagusvarizen; ^{pl}Ösophagusvarizen; ^{pm}Ösophagusvarizen; ^{pn}Ösophagusvarizen; ^{po}Ösophagusvarizen; ^{pp}Ösophagusvarizen; ^{pq}Ösophagusvarizen; ^{pr}Ösophagusvarizen; ^{ps}Ösophagusvarizen; ^{pt}Ösophagusvarizen; ^{pu}Ösophagusvarizen; ^{pv}Ösophagusvarizen; ^{pw}Ösophagusvarizen; ^{px}Ösophagusvarizen; ^{py}Ösophagusvarizen; ^{pz}Ösophagusvarizen; ^{qa}Ösophagusvarizen; ^{qb}Ösophagusvarizen; ^{qc}Ösophagusvarizen; ^{qd}Ösophagusvarizen; ^{qe}Ösophagusvarizen; ^{qf}Ösophagusvarizen; ^{qg}Ösophagusvarizen; ^{qh}Ösophagusvarizen; ^{qi}Ösophagusvarizen; ^{qj}Ösophagusvarizen; ^{qk}Ösophagusvarizen; ^{ql}Ösophagusvarizen; ^{qm}Ösophagusvarizen; ^{qn}Ösophagusvarizen; ^{qo}Ösophagusvarizen; ^{qp}Ösophagusvarizen; ^{qq}Ösophagusvarizen; ^{qr}Ösophagusvarizen; ^{qs}Ösophagusvarizen; ^{qt}Ösophagusvarizen; ^{qu}Ösophagusvarizen; ^{qv}Ösophagusvarizen; ^{qw}Ösophagusvarizen; ^{qx}Ösophagusvarizen; ^{qy}Ösophagusvarizen; ^{qz}Ösophagusvarizen; ^{ra}Ösophagusvarizen; ^{rb}Ösophagusvarizen; ^{rc}Ösophagusvarizen; rdÖsophagusvarizen; ^{re}Ösophagusvarizen; ^{rf}Ösophagusvarizen; ^{rg}Ösophagusvarizen; ^{rh}Ösophagusvarizen; ^{ri}Ösophagusvarizen; ^{rj}Ösophagusvarizen; ^{rk}Ösophagusvarizen; ^{rl}Ösophagusvarizen; ^{rm}Ösophagusvarizen; ^{rn}Ösophagusvarizen; ^{ro}Ösophagusvarizen; ^{rp}Ösophagusvarizen; ^{rq}Ösophagusvarizen; ^{rr}Ösophagusvarizen; ^{rs}Ösophagusvarizen; ^{rt}Ösophagusvarizen; ^{ru}Ösophagusvarizen; ^{rv}Ösophagusvarizen; ^{rw}Ösophagusvarizen; ^{rx}Ösophagusvarizen; ^{ry}Ösophagusvarizen; ^{rz}Ösophagusvarizen; ^{sa}Ösophagusvarizen; ^{sb}Ösophagusvarizen; ^{sc}Ösophagusvarizen; ^{sd}Ösophagusvarizen; ^{se}Ösophagusvarizen; ^{sf}Ösophagusvarizen; ^{sg}Ösophagusvarizen; ^{sh}Ösophagusvarizen; ^{si}Ösophagusvarizen; ^{sj}Ösophagusvarizen; ^{sk}Ösophagusvarizen; ^{sl}Ösophagusvarizen; smÖsophagusvarizen; ^{sn}Ösophagusvarizen; ^{so}Ösophagusvarizen; ^{sp}Ösophagusvarizen; ^{sq}Ösophagusvarizen; ^{sr}Ösophagusvarizen; ^{ss}Ösophagusvarizen; stÖsophagusvarizen; ^{su}Ösophagusvarizen; ^{sv}Ösophagusvarizen; ^{sw}Ösophagusvarizen; ^{sx}Ösophagusvarizen; ^{sy}Ösophagusvarizen; ^{sz}Ösophagusvarizen; ^{ta}Ösophagusvarizen; ^{tb}Ösophagusvarizen; ^{tc}Ösophagusvarizen; ^{td}Ösophagusvarizen; ^{te}Ösophagusvarizen; ^{tf}Ösophagusvarizen; ^{tg}Ösophagusvarizen; thÖsophagusvarizen; ^{ti}Ösophagusvarizen; ^{tj}Ösophagusvarizen; ^{tk}Ösophagusvarizen; ^{tl}Ösophagusvarizen; tmÖsophagusvarizen; ^{tn}Ösophagusvarizen; ^{to}Ösophagusvarizen; ^{tp}Ösophagusvarizen; ^{tq}Ösophagusvarizen; ^{tr}Ösophagusvarizen; ^{ts}Ösophagusvarizen; ^{tt}Ösophagusvarizen; ^{tu}Ösophagusvarizen; ^{tv}Ösophagusvarizen; ^{tw}Ösophagusvarizen; ^{tx}Ösophagusvarizen; ^{ty}Ösophagusvarizen; ^{tz}Ösophagusvarizen; ^{ua}Ösophagusvarizen; ^{ub}Ösophagusvarizen; ^{uc}Ösophagusvarizen; ^{ud}Ösophagusvarizen; ^{ue}Ösophagusvarizen; ^{uf}Ösophagusvarizen; ^{ug}Ösophagusvarizen; ^{uh}Ösophagusvarizen; ^{ui}Ösophagusvarizen; ^{uj}Ösophagusvarizen; ^{uk}Ösophagusvarizen; ^{ul}Ösophagusvarizen; ^{um}Ösophagusvarizen; ^{un}Ösophagusvarizen; ^{uo}Ösophagusvarizen; ^{up}Ösophagusvarizen; ^{uq}Ösophagusvarizen; ^{ur}Ösophagusvarizen; ^{us}Ösophagusvarizen; ^{ut}Ösophagusvarizen; ^{uu}Ösophagusvarizen; ^{uv}Ösophagusvarizen; ^{uw}Ösophagusvarizen; ^{ux}Ösophagusvarizen; ^{uy}Ösophagusvarizen; ^{uz}Ösophagusvarizen; ^{va}Ösophagusvarizen; ^{vb}Ösophagusvarizen; ^{vc}Ösophagusvarizen; ^{vd}Ösophagusvarizen; ^{ve}Ösophagusvarizen; ^{vf}Ösophagusvarizen; ^{vg}Ösophagusvarizen; ^{vh}Ösophagusvarizen; ^{vi}Ösophagusvarizen; ^{vj}Ösophagusvarizen; ^{vk}Ösophagusvarizen; ^{vl}Ösophagusvarizen; ^{vm}Ösophagusvarizen; ^{vn}Ösophagusvarizen; ^{vo}Ösophagusvarizen; ^{vp}Ösophagusvarizen; ^{vq}Ösophagusvarizen; ^{vr}Ösophagusvarizen; ^{vs}Ösophagusvarizen; ^{vt}Ösophagusvarizen; ^{vu}Ösophagusvarizen; ^{vv}Ösophagusvarizen; ^{vw}Ösophagusvarizen; ^{vx}Ösophagusvarizen; ^{vy}Ösophagusvarizen; ^{vz}Ösophagusvarizen; ^{wa}Ösophagusvarizen; ^{wb}Ösophagusvarizen; ^{wc}Ösophagusvarizen; ^{wd}Ösophagusvarizen; ^{we}Ösophagusvarizen; ^{wf}Ösophagusvarizen; ^{wg}Ösophagusvarizen; ^{wh}Ösophagusvarizen; ^{wi}Ösophagusvarizen; ^{wj}Ösophagusvarizen; ^{wk}Ösophagusvarizen; ^{wl}Ösophagusvarizen; ^{wm}Ösophagusvarizen; ^{wn}Ösophagusvarizen; ^{wo}Ösophagusvarizen; ^{wp}Ösophagusvarizen; ^{wq}Ösophagusvarizen; ^{wr}Ösophagusvarizen; ^{ws}Ösophagusvarizen; ^{wt}Ösophagusvarizen; ^{wu}Ösophagusvarizen; ^{wv}Ösophagusvarizen; ^{wx}Ösophagusvarizen; ^{wy}Ösophagusvarizen; ^{wz}Ösophagusvarizen; ^{xa}Ösophagusvarizen; ^{xb}Ösophagusvarizen; ^{xc}Ösophagusvarizen; ^{xd}Ösophagusvarizen; ^{xe}Ösophagusvarizen; ^{xf}Ösophagusvarizen; ^{xg}Ösophagusvarizen; ^{xh}Ösophagusvarizen; ^{xi}Ösophagusvarizen; ^{xj}Ösophagusvarizen; ^{xk}Ösophagusvarizen; ^{xl}Ösophagusvarizen; ^{xm}Ösophagusvarizen; ^{xn}Ösophagusvarizen; ^{xo}Ösophagusvarizen; ^{xp}Ösophagusvarizen; ^{xq}Ösophagusvarizen; ^{xr}Ösophagusvarizen; ^{xs}Ösophagusvarizen; ^{xt}Ösophagusvarizen; ^{xu}Ösophagusvarizen; ^{xv}Ösophagusvarizen; ^{xw}Ösophagusvarizen; ^{xx}Ösophagusvarizen; ^{xy}Ösophagusvarizen; ^{xz}Ösophagusvarizen; ^{ya}Ösophagusvarizen; ^{yb}Ösophagusvarizen; ^{yc}Ösophagusvarizen; ^{yd}Ösophagusvarizen; ^{ye}Ösophagusvarizen; ^{yf}Ösophagusvarizen; ^{yg}Ösophagusvarizen; ^{yh}Ösophagusvarizen; ^{yi}Ösophagusvarizen; ^{yj}Ösophagusvarizen; ^{yk}Ösophagusvarizen; ^{yl}Ösophagusvarizen; ^{ym}Ösophagusvarizen; ^{yn}Ösophagusvarizen; ^{yo}Ösophagusvarizen; ^{yp}Ösophagusvarizen; ^{yq}Ösophagusvarizen; ^{yr}Ösophagusvarizen; ^{ys}Ösophagusvarizen; ^{yt}Ösophagusvarizen; ^{yu}Ösophagusvarizen; ^{yv}Ösophagusvarizen; ^{yw}Ösophagusvarizen; ^{yx}Ösophagusvarizen; ^{yy}Ösophagusvarizen; ^{yz}Ösophagusvarizen; ^{za}Ösophagusvarizen; ^{zb}Ösophagusvarizen; ^{zc}Ösophagusvarizen; ^{zd}

Kollateralen, die u.a. die aus den vv. gastricae breves und der v. gastroepiploica gespeisten Fundusvarizen als gastro-renal Shunt mit zentrifugaler Flussrichtung mit der linken Nierenvene verbinden. Abbildung 7 zeigt schematisch, wie ein gastro-renal Shunt die Hämodynamik des Pfortaderkreislaufes verändern kann²⁴⁹.

Abbildung 7 Hämodynamische Varianten bei Patienten mit isolierter Fundusvarikose und gastro-renalem Shunt²⁴⁹



vp vena portae; vl vena lienalis; VGS vena gastrica sinistra; AGS arteria gastrica sinistra; IGV1 isolierte Fundusvarizen; VGB venae gastricae breves; PÖV periösophageale Venen; GRS gastro-renal Shunt

Dokumentiert über die venöse Phase eines Arteriogramms der a. gastrica sinistra ließen sich zwei verschiedene Typen der venösen Durchblutung darstellen. Bei Patienten mit Typ I besteht eine funktionelle Kommunikation zwischen dem venösen Blutfluß in den Gefäßen der Magenwand und dem des gastro-renal Shunts, d.h. venöses portales Blut floß aus der Magenvarikose über den Shunt in die systemische Zirkulation. Bei Patienten mit Typ II ließ sich keine funktionelle Kommunikation sichtbar machen. Patienten mit Shunt vom Typ I wiesen keine anderen Kollateralen als den gastro-renal Shunt auf. Der Blutstrom in der v. gastrica sinistra war entweder hepato-pedal (Typ Ia) oder hepato-fugal (Typ Ib) gerichtet, was in gleicher Weise auch für die Typ II Hämodynamik beobachtet wurde. Patienten mit hepato-fugalem Abstrom (Typ IIb) entwickelten aus der v. gastrica sinistra gespeiste paraösophageale Venen²⁴⁹.

Um das Risiko pulmonaler und - bei offenem foramen ovale - arterieller CA-Embolien über gastro-renal Shunts zu minimieren, die bei fast allen Zirrhosepatienten mit endoskopisch fortgeschrittener Magenvarikose und großvolumigen Varizen nachgewiesen werden konnten⁴¹⁸, wird die CA-Sklerosierung nach retrograder transvenöser Ballon-Okklusion¹⁸⁴ des Shunts empfohlen^{168,247}. Dabei sollte der Ballonkatheter möglichst magennahe positioniert werden, um den gastro-renal Shunt als solchen

zu erhalten, da bei Verschluß des Shunts einschließlich der MV infolge Wiederherstellung der hepatoportalen Flußrichtung zwar Parameter der Leberfunktion - auch bei Child C Patienten - unbeeinflusst bleiben^{199,249} oder sogar verbessert werden^{4,434}, aber sich gleichzeitig infolge Anstiegs des portalen Druckes⁴ zeitnah Hochrisiko-ÖV, speziell beim Typ Ib Shunt, ausbilden^{199,249}. Ein gleichzeitiger Verschluß des Shunts sollte bei Bestehen einer hepatischen Enzephalopathie erwogen werden⁴³⁴.

Bei Notfallsklerosierung blutender Fundusvarizen sollte zur Vermeidung von CA-Embolien primär keine vollständige Obliteration der Varikosis einschließlich ihrer Zuflüsse angestrebt werden. Vielmehr sollte nur so viel Histoacryl®-Lipiodol® injiziert werden, wie erforderlich ist, um die Blutung zum Stillstand zu bringen. Die Injektion sollte grundsätzlich röntgenologisch kontrolliert werden, um ein unerwünschtes Abfließen des Sklerosierungsgemisches über mögliche Kollaterale frühzeitig zu erkennen.

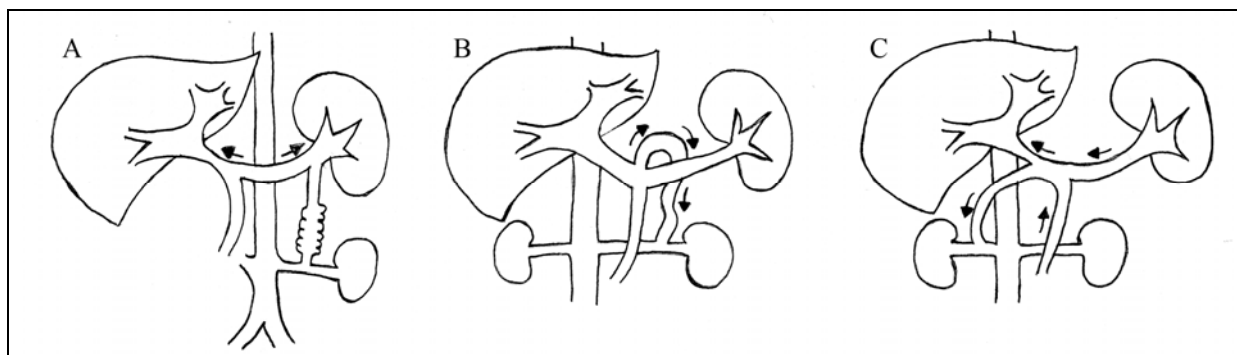
Witthöft *et al.*⁴²⁷ diskutieren bei Sklerosierung unter Notfallbedingungen im hypovolämischen Schock, den zum Schutz intubierten Patienten während der Injektion mit positivem endexpiratorischen Druck zu beatmen, weil im hypovolämischen Schock das Shuntvolumen durch Senkung des portal-venösen Drucks, Abnahme des zentralen Venendrucks und verminderte kardiale Vorlast erhöht sein könnte

Neben dem Injektionsvolumen^{67,164,360} gelten der Verdünnungsgrad des Histoacryl® mit dem Kontrastmittel Lipiodol®^{360,380} und die Injektionsgeschwindigkeit zu den beeinflussbaren Risikofaktoren der CA-Embolie. Die in Tabelle 17 zusammengefaßten Ergebnisse zum Mischungsverhältnis von Histoacryl® und Lipiodol®, zur Einzeldosis und zur Gesamtdosis des Sklerosierungsmittels pro Sitzung belegen, dass auch ein Mischungsverhältnis von 1:1 und geringe Einzeldosen/Gesamtdosen keineswegs vor einer CA-Embolie schützen^{61,201}. Nur in einer einzigen Studie, einer Retrospektivstudie mit insgesamt 140 Patienten¹⁶⁴, konnte ein eindeutiger Volumeneffekt nachgewiesen werden. In dieser Studie hatten die 6 Patienten mit CA-Embolie mit im Mittel 4,2ml signifikant größere Volumina Sklerosierungsmittel erhalten als die 134 Sklerosierten ohne Embolie mit im Mittel 1,8ml. Das nur 3-4 Tage dauernde Intervall bis zur möglichen Rezidivblutung, meist induziert durch ein Sklerosierungsulcus auf einer noch nicht vollständig verschlossenen Varize, sollte unbedingt genutzt werden, um abzuklären, ob ein gastro-renal Shunt vorliegt. Goldstandard der Diagnostik extrahepatischer portosystemischer Shunts ist die Multi-Slice-CT-Angiographie über die a. lienalis mit und ohne Ballon-Okklusion des Shunts⁴³⁴. Bestätigt sich der Verdacht, dann sollte ohne weitere Zeitverzögerung die vollständige endoskopische Varizenokklusion einschließlich der varizennahen zuführenden Venen in einer Sitzung nach retrograder transvenöser Ballon-Okklusion angeschlossen werden. Dabei empfiehlt sich ein Mischungsverhältnis mit Lipiodol® von 1:1 oder 1:0,6⁶¹ und eine langsame Injektionsgeschwindigkeit, um ein Abströmen noch nicht polymerisierten Cyanoacrylats zu verhindern, was insbesondere bei Varizen mit >12mm Durchmesser vorkommen soll. Zur Kontrolle der Vollständigkeit der Varizenokklusion, die für den Langzeiterfolg notwendig ist, wird die Endosonographie empfohlen, die zuverlässiger als die Palpation behandelter Varizen sein soll²²². Ob dieses vermeintlich plausible

Vorgehen zur Behandlung von Fundusvarizen zur Verbesserung der Prognose beitragen wird, kann erst durch zukünftige kontrollierte Studien entschieden werden.

In der Diagnostik verwandte alternative bildgebende Verfahren zum Nachweis atypischer portosystemischer Kollateralen waren: CT mit Kontrastmittelinjektion über die Armvene^{248,249}, die perkutan-transhepatische Portographie^{199,433}, die perkutane Splenoportographie¹⁰⁰ und die Farbdoppler-Sonographie⁴³³. Dabei konnten als weitere atypische Kollateralen die in Abbildung 8 dargestellten verschiedenartigen spleno-renal Shunts¹⁸⁴ nachgewiesen werden, weiterhin spleno-adreno-renal Shunts¹⁰⁰, gastro-cavale Shunts¹⁹⁹ sowie gastro-gonadale¹⁹⁹, gastro-phrenische und gastro-phreno-perikardiale Kollateralen²⁴⁸, von denen die größeren eine hepatische Enzephalopathie verursachen können.

Abbildung 8 Sonographisch dokumentierte spleno-renal Shunts⁴³³



Arterielle (paradoxe) CA-Embolien können Folge eines offenen Foramen ovale sein⁴⁰⁵, dessen Prävalenz bei routinemäßiger Echocardiographie mit 19%⁴¹ oder 20-30%²¹⁴ angegeben wird. Sowohl bei Elektivsklerosierung als auch nach initialer Notfallsklerosierung im Intervall von Risiko-Fundusvarizen sollte deshalb vor einer definitiven Varizenokklusion mit Histoacryl®-Lipiodol® eine echocardiographische Untersuchung und ggf. ein Verschluß des Foramens angestrebt werden. Arterielle CA-Embolien bei nachweislich geschlossenem Foramen ovale werden auf im Einzelfall nur postulierbare arterio-venöse Shunts^{317,330,333,351,437} oder auf eine fehlerhafte intraarterielle Injektion^{219,351,437} zurückgeführt.

Um eine arterielle Embolie bei CA-Sklerosierung einer nicht stillbaren Magenblutung zu vermeiden, empfehlen Lee *et al.*²¹⁹, unverdünntes oder nur gering verdünntes Histoacryl® zu benutzen, das Injektionsvolumen kleinstmöglich zu halten und eine zur betroffenen Arterie parallele Nadelführung zu vermeiden.

3.3.3.4.2.2 Rezidivblutung

Das spezielle Ziel der CA-Therapie ist die schnelle Obliteration der Varize. Besonders bei der akuten Blutung ist die unverzügliche Wirkung des Histoacryl® (HA) von Bedeutung. Gegenüber anderen Sklerosierungsverfahren kann der vollständige Verschluß des Gefäßes unmittelbar erreicht werden,

was die Zahl der Sklerosierungstermine und der Rezidivblutungen reduziert. Eine unvollständige Obliteration birgt dagegen die Gefahr erneuter Rezidivblutungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich nach etwa 3-4 Tagen, hervorgerufen durch das CA, am Applikationsort Nekrosen bilden, die die Gefäßwand schwächen und so bei Restzirkulation Prädispositionsstellen für erneute Blutungen darstellen³⁵². Der möglichst anlässlich der ersten Sklerosierung vollständigen Obliteration des Varizenlumens steht ein potentiell erhöhtes Risiko einer CA-Embolie entgegen, so dass von vielen Autoren, wie nachfolgend noch ausführlich diskutiert, ein eher modifiziertes Vorgehen empfohlen wird.

Rezidivblutungen gehören in kontrollierten Studien mit durchschnittlich 26% (Schwankungsbreite 5,9-37,8%) (Tabelle 14) zu den häufigsten Komplikationen der HA-Therapie und können zum Verbluten der Patienten führen.

3.3.3.4.2.3 Fieber – Bakteriämie – Sepsis

Bei Fieber als Begleiterscheinung der HA-Therapie handelte es sich überwiegend um eine transiente, nicht Therapie bedürftige Temperaturerhöhung über einen Zeitraum von ca. 2-3 Tagen^{62,352}. Systematische Untersuchungen belegen, dass Zirrhosepatienten mit CA-Therapie (N-butyl-2-cyanoacrylat: Lipiodol®, 1:1, v/v) wegen blutender MV signifikant häufiger eine postprocedurale Bakteriämie aufweisen als vergleichbare, nicht akut blutende Zirrhosepatienten (15/47 versus 1/47, $p < 0,0001$)⁶². Betroffen waren in erster Linie Patienten mit weit fortgeschrittener Leberschädigung und massiver Blutung, die à priori eine gestörte Immunabwehr aufweisen.

Trotz subtiler Beachtung hygienischer Notwendigkeiten fand sich an den unmittelbar nach Endoskopie-Ende untersuchten Katheterenden eine bakterielle Kontamination (24/47), die meist identisch war mit denen der Blutkultur und des Instrumentierkanals (42/47). Nur 18 dieser Patienten entwickelten Fieber, das maximal 36 Stunden andauerte. Ein Patient entwickelte jedoch eine tödlich verlaufende Sepsis.

Auch in den nicht kontrollierten Studien der Tabelle 16 wurden einige Fälle mit Bakteriämie^{227,385} sowie 6 Fälle mit Sepsis^{222,227,274,379} oder Abszedierung^{271,344} beschrieben. Kontaminiertes CA bietet nach Polymerisation aufgrund seiner Oberflächenstruktur ideale Voraussetzungen für eine bakterielle Kontamination, die zu einem Fokus einer (rezidivierenden) Sepsis werden kann⁴¹⁶. Als Quelle der Infektion kommt eine primäre oder sekundäre Infektion des Injektionskatheters oder Sklerosierungsmittels infrage oder die direkte bakterielle Migration aus dem mikrobiellen Milieu des proximalen Intestinums, insbesondere bei gastraler bakterieller Überwucherung infolge chronischer Therapie mit Protonenpumpenhemmern⁴³⁵. Da es nicht möglich ist, bei der Notfallendoskopie eine sekundäre bakterielle Kontamination zu vermeiden, stellt sich somit die Frage nach einer Antibiotikaprophylaxe, insbesondere bei Patienten mit erheblich reduzierter Leberfunktion und massiver Blutung⁶².

3.3.3.4.2.4. Paravariköse Injektion

CA muß strikt intravarikös injiziert werden. Eine fehlerhafte, irrtümliche Injektion kann zu tiefen Ulcerationen, perigastrischer²⁷¹/perigastrisch-peripankreatischer³⁴⁴ Abszedierung, Mediastinitis¹¹⁹,

Perikarditis^{52,64,193}, ösophago-bronchialer Fistel¹¹¹, gastro-pleuraler Fistel¹⁶ und gedeckter Perforation in die freie Bauchhöhle⁶⁶ führen.

Die akute und chronische Entzündungsreaktion ist zurückzuführen auf einen zytotoxischen Effekt der Cyanoacrylate und auf eine lokale Hitzeentwicklung, die als Folge des Polymerisierungsvorganges entsteht⁴¹⁵.

Cyanoacrylate induzieren eine sehr starke akute Entzündungsreaktion, gefolgt von einer chronischen, granulomatösen Reaktion mit Bildung von kollagenem Bindegewebe und Neovaskularisation innerhalb eines Monats. Die Länge der Alkyl-Seitenkette bestimmt den Grad der Gewebetoxizität⁶² und ebenso die Polymerisationsgeschwindigkeit. Mit zunehmender Kettenlänge nehmen die Toxizität und die Polymerisationsgeschwindigkeit ab. Da polymerisiertes Cyanoacrylate nicht phagocytiert werden kann, kann sich der Organismus des Polymerisates nur durch Perforation in das Intestinallumen oder durch eine sehr langsam ablaufende Degradation entledigen, deren Geschwindigkeit mit steigender Kettenlänge des Alkylrestes zunimmt. Bis das erfolgt ist, wird das Polymerisat von einer Zone nekrotischen Materials und darum von einem chronisch-granulomatösem Entzündungswall mit Fremdkörperriesenzellen umhüllt. Zuletzt verbleibt eine Bindegewebsnarbe⁴¹⁵.

Die Risiken der paravarikösen Injektion von Cyanoacrylat weisen auf die Bedeutung einer sicheren intravarikösen Katheterlage vor Sklerosierung hin. Man benötigt dazu einen Katheter, der nach dem Ausfahren der nicht zu langen Nadel ausreichend in der Katheterhülle fixiert ist, so dass die Nadel beim Einstechen durch die Magenschleimhaut nicht unbemerkt zurückfedert, die Varize also noch nicht erreicht oder - alternativ - diese rückseitig perforiert hat. Seewald et al.³⁵² empfehlen, um sicher zu sein, dass die Nadelspitze intravarikös platziert wurde, zuerst einige Milliliter destilliertes Wasser zu injizieren. Bei paravariköser Injektion käme es dabei als Hinweis auf eine Fehllage der Katheterspitze zu einer Schleimhautvorwölbung. Träte diese nicht auf, könne von einer sicheren intravarikösen Positionierung ausgegangen werden und die Injektion des Histoacryl[®] erfolgen.

3.3.3.4.2.5 Impaktation der Katheternadel

Über die äußerst problematische Impaktierung der Katheternadel in polymerisiertem CA und den Versuch, diese frei zu bekommen, gibt es nur wenige Fallberichte^{27,101,231}. Die Gefahr besteht dann, wenn die Injektionsnadel nach der Applikation des Cyanoacrylats zu lange im Gefäß verbleibt.

Nach Erfahrungen der eigenen und anderer Arbeitsgruppen^{27,352} bleiben nach der Gabe eines Histoacryl[®]- Lipiodol[®]-Gemisches im Verhältnis 1:1 etwa 20 Sekunden, um die Nadel ohne Komplikationen aus der Varize herauszuziehen. Diese Zeit sollte allerdings auch abgewartet werden, um ein Austreten des HA aus der Injektionsstelle zu vermeiden. Bei unverdünntem CA ist die Polymerisationszeit entsprechend kürzer. Eine vereinheitlichte Methode zur sicheren Entfernung der impaktierten Nadel gibt es nicht. Bhasin *et al.* beschrieben zwei Fälle mit fixierter Nadel, wobei dem ersten Patient unverdünntes und dem zweiten verdünntes HA in eine Magenvarize appliziert worden war. Danach wurde die Nadel mit einer 25%igen Dextroselösung gespült. Im ersten Fall schlug der Versuch, die Nadel mittels einer Biopsiezange zu entfernen, fehl. Erst mit einer Polypektomieschlinge konnte der Fremdkörper unter vorsichtigem Ziehen entfernt werden. Zusammen mit der Nadel wurde dabei auch etwas HA und Gewebe entfernt. Eine auftretende Blutung wurde durch Applikation von 1ml HA auf den Defekt gestillt. Beim zweiten Patienten löste sich die Nadel beim Versuch des Herausziehens aus ihrer Befestigung und verblieb in der Gefäßwand. In diesem Fall konnte sie mit einem Biopsiezange erfolgreich und ohne Blutung entfernt werden²⁷. Lorenz *et al.* berichteten dagegen von einem Fall, bei dem die Nadel mit einem Nd:YAG Laser entfernt werden konnte, nachdem das Lösen der Nadel durch vorsichtigen Zug fehlgeschlagen war²³¹. Bei einem anderen Patienten wurde die Nadel gekappt und im Cyanoacrylatclot belassen, bis sie folgenlos zusammen mit dem HA extrudiert wurde. Allerdings wurde auch über einen Fall berichtet, bei dem der Versuch, die Nadel zu entfernen, mit einer letalen Blutung endete¹⁰¹.

3.3.3.4.2.6 Geräteschäden

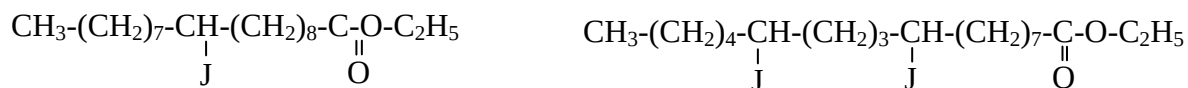
Bei der Obliteration der Varize besteht die Gefahr, dass das Endoskop durch Kontakt mit dem Cyanoacrylat beschädigt wird.

So muss beim Entfernen der Nadel mit dem Austritt von noch nicht polymerisiertem HA aus der Punktionsstelle gerechnet werden. Seewald *et al.* empfehlen, den Magen während der Injektion permanent mit Luft gedehnt zu halten, um einen zufälligen Kontakt der Endoskopspitze mit HA beim Kollaps des Lumens zu vermeiden. Sollte die Linse des Endoskopes verschmutzt werden, muss das Endoskop umgehend herausgezogen und mit Ethanol gereinigt werden³⁵². Ein weiterer kritischer Punkt ist die Injektionsnadel. Nach jeder Injektion ist es wichtig, das Lumen der Nadel zu spülen, damit keine HA-Reste in ihr verbleiben und polymerisieren. Die eigene Arbeitsgruppe spült dazu die Nadel mit 0,7ml Lipiodol®, 0,1ml mehr als das Nadelvolumen ausmacht.

3.3.4 Lipiodol® Ultra-Fluid

Lipiodol® (Guerbet GmbH Sulzbach/Deutschland) gehört zur Gruppe der nicht wasserlöslichen, jodhaltigen Röntgenkontrastmittel. Es besteht zu 88% aus den Ethylestern der mono- und diiodierten Stearinsäure einschließlich einer geringen Menge triiodierter Stearinsäure (Abbildung 9), entstanden durch Jodaddition an die Doppelbindungen von Öl-, Linol- und Linolensäuren des an ungesättigten Fettsäuren besonders reichen Mohnöls. Die restlichen 12% sind nicht jodierte gesättigte und ungesättigte Fettsäuren. Der Gesamt-Jodgehalt beträgt 37%^{143,430}, entsprechend ca. 475mg/ml⁴³⁰. Im Ausland wird das ölige Lipiodol® auch unter dem Namen Ethiodol® vertrieben⁴³⁰.

Abbildung 9 Strukturformeln Äthylmonoiodstearat und Äthyldiiodstearat



1980 beschrieben Günther *et al.*¹⁴⁵ erstmalig den Einsatz des wasserunlöslichen Lipiodol® zur Verdünnung und radiologischen Darstellung von N-butyl-2-cyanoacrylat (in Kombination mit Tantalpulver, einem Schwermetall der Vanadiumgruppe) bei einem Patienten anlässlich einer Transkatheterembolisation der Milzarterie wegen rezidivierender Ösophagusvarizenblutungen.

Heute gehört Lipiodol® in Kombination mit N-butyl-2-cyanoacrylat zur Standardtherapie für die Sklerosierung von Ösophagus- und Magenvarizen, obwohl nicht für diese Indikation, sondern ausschließlich für die Lymphangiographie zugelassen¹⁴³. Das vollständige Fehlen von Angaben zu klinisch unerwünschten Reaktionen scheint dafür zu sprechen, dass Lipiodol® trotz seines hohen Jodgehaltes klinisch gut verträglich ist. Dennoch ist es sinnvoll bei Therapie mit Lipiodol® die Schilddrüsenfunktion im Auge zu behalten, insbesondere bei Patienten mit präexistenten Schilddrüsenerkrankungen.

3.4 Endoskopische Varizenligatur

Die endoskopische Varizenligatur (EVL), die der Hämorrhoidaltherapie entlehnt wurde, ist 1986 von Stiegmann *et al.*³⁷² als alternative Methode der Behandlung von ÖV eingeführt worden.

Die EVL verwendet kleine elastische Bänder, die gedehnt auf einen Zylinder aufgebracht werden, der auf das Ende eines normalen Gastroskopes geschoben wird. Die Varize wird in den Zylinder hinein gesaugt. Danach wird das elastische Band disloziert, wobei die eingesaugte Varize basisnah stranguliert wird. Dadurch wird ihr Blutfluß unterbrochen und eine Thrombose induziert. Die abgeschnürten, nekrotisch werdenden Gefäßwandareale einschließlich randnaher Anteile von Mukosa und Submukosa werden nach 5-7 Tagen zusammen mit dem Ring abgestoßen. Es entsteht ein kleines, flaches Ulcus, das vernarbt. In der Regel werden beginnend an der Kardie 6-8 Bänder im Bereich der aboralen 6-8 cm des Ösophagus appliziert.

Durch wiederholte Behandlungssitzungen kann eine Varizeneradikation erzielt werden. Varizen, die zu klein sind, um angesaugt zu werden, können jedoch verbleiben. Sie und die relativ geringe Vernarbung sind die Ursache dafür, dass die Varizenligatur zu einer vergleichsweise höheren Rezidivrate als die Sklerosierung führt.

Die Anwendung des Verfahrens, das eine zunehmend größere Akzeptanz im klinischen Alltag erfährt, ist durch die Entwicklung von „multiple-band“ Ligatoren erheblich vereinfacht worden. Durch die Verwendung von transparenten Kappen wurde zudem das beeinträchtigte Sichtfeld verbessert. Details der Technik und optionale Behandlungsvarianten der Methode, die nicht zum Kernthema dieser Dissertation gehört, sind der umfangreichen Literatur zu entnehmen.

3.4.1 Kontrollierte Studien zum Vergleich von Ligatur und Sklerosierung

Tabelle 18 enthält die wichtigsten Ergebnisse von 13 prospektiv randomisierten Studien, in denen die Effekte der Sklerosierungstherapie mit denen der Ligaturbehandlung bei Patienten mit ÖV untersucht wurden. Wie schon für die Studien mit Polidocanol und CA im Detail beschrieben, unterscheiden sich auch diese Studien hinsichtlich fast aller, hier nicht weiter abgehandelten Variablen (Auswahlkriterien, Therapiemodalitäten, Beobachtungszeiträume, Definitionen, klinische Endpunkte u.a.), wodurch ihre Vergleichbarkeit eingeschränkt wird. Ein besonderes Manko ist ihre limitierte Beobachtungsdauer, die überwiegend unter 2 Jahren liegt.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Ligaturbehandlung deutlich weniger, in den meisten Studien signifikant weniger, Rezidivblutungen und Komplikationen (Mittelwerte: 22,2% EVL versus 38,4% EIS) als nach Sklerosierungstherapie aufgetreten sind. Mit dem Terminus „Rezidivblutungen“ wurden dabei neben den weit überwiegenden Blutungen aus ÖV auch alle sonstigen Blutungsquellen im oberen Intestinum mit erfaßt. Weiterhin wurde durch die Ligaturtherapie das Behandlungsziel Varizeneradikation schneller und nach signifikant weniger Behandlungssitzungen erreicht. Dabei wurde in den Ligaturgruppen auch dann eine Eradikation angenommen, wenn nur noch kleine, nicht mehr ligierbare Varizen/Varizen 1. Grades vorlagen. Die Eradikationsraten in beiden Therapiearmen unterschieden sich mit Mittelwerten von 77,2% (EIS) und 80,1% (EVL) nicht wesentlich. Gleiches gilt für die Zahl der Überlebenden mit im Mittel 72,7% (EIS) versus 76,6% (EVL). Letzteres dürfte mit hoher Wahrscheinlichkeit auf zu kurze Beobachtungsdauern der Studien, weit überwiegend nur 1-2 Jahre, zurückzuführen sein. Da die Ligaturbehandlung nur kleine, sehr umschriebene Narben hinterläßt und zudem kleine Varizen nicht ligierbar sind, müssen bei fortbestehender portaler Hypertonie andere, nicht verödete peri- und paraösophageale Venen⁴¹² die Kollateralisation übernehmen. So kam es in der Studie von de la Peña *et al.*⁹⁸ nach Sklerosierungstherapie innerhalb von 1 und 3 Jahren in 23% und

47% zu Varizenrezidiven, nach Ligatur aber in 55% bzw. 92%. Patienten mit Zustand nach Ligaturbehandlung bedürfen im Gegensatz zu solchen mit Zustand nach Sklerosierungstherapie, die, wenn sie erfolgreich sein soll, mit zirkulären oberflächlichen Ulcerationen und somit reichlichem Narbengewebe einhergehen muß, auch im Langzeitverlauf einer regelmäßigen endoskopischen Langzeitkontrolle.

Tabelle 18 Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von endoskopischer Sklerosierung und Bandligatur bei Patienten mit Ösophagusvarizen^{208,209}

Studie	Patienten	Gruppe	Sitzungen	Studien-Dauer T/M/J ^a	Rezidivblutungen (%)	Komplikationen (%)	Rezidive (%)	Eradikation (%)	Überlebende (%)
Stiegmann ³⁷¹ (1992)	65	EIS	5±2	317±208T	48	22	50	56	55
	64	EVL	4±2	325±214T	36	2	33	55	72
Laine ²¹³ (1993)	39	EIS	6,2±0,4	310±105T	44	56		69	85
	38	EVL	4,1±0,3	295±120T	26	24		59	89
Gimson ¹³² (1993)	49	EIS	4,9	337T(2-1230)	53	57		55	37
	54	EVL	3,4	322T(2-1200)	30	67		59	52
Lo ²²⁹ (1995)	59	EIS	6,5±1,2	310±105T	51	19		63	68
	61	EVL	3,8±0,4	295±120T	33	3		74	84
Hou ¹⁵⁹ (1995)	67	EIS	4,6±1,6	10,5±6,3M	33	22	30	79	84
	67	EVL	3,5±1,6	9,7±6,4M	18	5	48	87	79
Sarin ³³⁵ (1997)	48	EIS	5,2±1,8	8,5±4,4M	21	50	8	94	94
	47	EVL	4,1±1,2		6	45	29	94	94
Baroncini ¹⁴ (1997)	54	EIS	4,0±0,1	496±40T	19	31	13	93	78
	57	EVL	3,5±0,1	534±42T	16	11	30	93	79
Avgerinos ¹² (1997)	40	EIS	5,8±2,7	15,6±7,3M	47	60	44	98	80
	37	EVL	3,7±1,9	15±7,4M	27	35	31	95	78
Hou ¹⁶⁰ (1999)	84	EIS	5,1±2,2	55,3±12,5M (17-75)	38			86	
	84	EVL	3,7±1,7		24			88	
Masci ²⁴⁴ (1999)	50	EIS	5,3	>1J	42	38	28	82	
	50	EVL	3,4		12	18	22	88	
de la Pena ⁹⁸ (1999)	46	EIS	5,3±1,6	16M(1-46)	50	41		71	78
	42	EVL	6,6±2,4	18M(1-48)	31	14		79	81
Fakhry ¹¹⁴ (2000)	41	EIS	4,8±10,9		15	65	20		
	43	EVL	2,8±0,5		16	2	21		
Zargar ⁴³⁸ (2005)	36	EIS	7,7±3,3	30,3±12,4M	19	22	9	92	
	37	EVL	3,7±1,2	28,6±13,7M	3	3	11	95	

Freie Felder besagen, dass keine Daten vorliegen. EIS endoskopische Sklerosierung; EVL endoskopische Varizenligatur; Fettdruck: signifikante Unterschiede zwischen EIS und EVL; ^aT Tage, M Monate, J Jahr

Auch in einer Metaanalyse²¹² der ersten sieben Studien der Tabelle 18 errechnete sich im Vergleich mit der Sklerosierungstherapie für die Ligaturbehandlung eine reduzierte Rezidivblutungsrate (OR (odds ratio) = 0,52; 95% CI = 0,37-0,74), eine reduzierte Gesamtsterblichkeit (OR = 0,67; 95% CI = 0,46-0,98) und eine reduzierte Sterblichkeit infolge Verblutens (OR = 0,49; 95% CI = 0,24-0,996). Ösophagusstrikturen traten sehr viel seltener auf (OR = 0,10; 95% CI = 0,03-0,29). Da zudem die Anzahl notwendiger endoskopischer Behandlungssitzungen geringer war, wurde empfohlen, die Ligatur als Methode der Wahl zur Therapie von ÖV zu verwenden.

Die Ergebnisse der in Tabelle 18 erfaßten Studien dürften wesentlich davon beeinflusst sein, dass die Ligaturmethode leichter und schneller als die Sklerosierungstechnik zu erlernen ist. Sie beweisen aber keineswegs, dass die Sklerosierungstechnik in der Hand von damit erfahrenen Untersuchern der Ligaturtechnik unterlegen ist.

Eine 1997 durchgeführte Befragung der Mitglieder des American College of Gastroenterology³⁶⁸ ergab, dass in den USA zur Therapie einer akuten Varizenblutung bzw. einer Rezidivblutung die Ligatur in 40,8% bzw. 18,5%, die Sklerosierung in 36,3% bzw. 30,4% (mit multiplen Sklerosantien, überwiegend mit Ethanolamonoleat in 48,7% bzw. 46,4% vor Polidocanol in 24,2% bzw. 25,0%) oder die

Kombination beider Methoden in 6,2% bzw. 7,6% verwandt wurden. Octreotid wurde zur Behandlung der akuten Blutung bei 52,6% der betroffenen Patienten und Vasopressin bei 9,6% der Varizenbluter eingesetzt.

3.4.2 Kontrollierte Studien zum Vergleich von Ligatur und Ligatur mit simultaner Sklerosierung

Tabelle 19 zeigt die wichtigsten Ergebnisse von sieben prospektiv randomisierten Studien, in denen die Ligaturtherapie mit der Bandligatur in Kombination mit simultaner Sklerosierung (Sandwich-Technik) verglichen wurde. Den Studien lag die Erwartung zugrunde, durch die Kombinationstherapie bessere Ergebnisse als durch die alleinige Ligaturbehandlung bei Patienten mit ÖV zu erzielen, insbesondere eine schneller eintretende und länger anhaltende Varizeneradikation.

Es wurden verschiedene Sklerosantien (Natriumtetradecylsulfat 1,5%²¹¹, Ethanolaminoleat 5%^{162,326,404}, Ethanolaminoleat 5% oder Polidocanol 1%⁴⁰⁴, Polidocanol 1%^{10,103,395}) verwandt, von denen jeweils 1ml ca. 1cm oberhalb jeder Ligatur intravarikös injiziert wurde, also maximal 8-10ml pro Sitzung.

Wie die Ergebnisse zeigen, ließen sich die Erwartungen an die Studien nicht bestätigen. Bis auf die höhere durchschnittliche Zahl der Komplikationen (EVL/EIS 32,9% versus EVL 19,0%) unterschieden sich die Ergebnisse nicht. Selbst die Häufigkeit der Varizenrezidive ließ sich durch die kombinierte Therapie nur in zwei Studien senken. Allerdings waren die mittleren Verlaufsdauern auch insgesamt zu kurz.

Tabelle 19 Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von Bandligatur und simultaner Sklerosierung mit alleiniger Bandligatur²⁰⁸

Studie	Patienten	Gruppe	Sitzungen (n)	Studien-Dauer T/W/M ¹	Rezidivblutungen (%)	Komplikationen (%)	Eradikation (Rezidive) (%)	Überlebende (%)
Laine ²¹¹ (1996)	20	EVL	2,7±0,4	27±6W	30	10	60	85
	21	EVL/ EIS	4,9±0,6	28±6W	29	29	71	86
Saeed ³²⁶ (1997)	25	EVL	3,3±0,4	bis 30M	25	25	64(16)	84
	22	EVL/ EIS	4,1±0,6		36	65	55(23)	64
Umehara ⁴⁰⁴ (1999)	26	EVL	2,3±0,5	20,8±6,2M		46	81(62) ³	91 ⁴
	25	EVL/ EIS	3,5±1,1	20,2±5,9M		68	84(10) ³	100 ⁴
Al Traif ³⁹⁵ (1999)	31	EVL	3,6±0,4	21,5±3,5M	23	34	81(6)	77
	29	EVL/ EIS	3,8±0,5	22±4M	17	29	86(21)	90
Djurdjevic ¹⁰³ (1999)	51	EVL	2,3±0,7	16,9±16,6M	14	2	92 (26)	88
	52	EVL/ EIS	2,4±0,7	11,7±10,2M	19	6	88 (24)	87
Argonz ¹⁰ (2000)	41	EVL	3,9±0,3	337±43T	32 ²	7	66(44)	61
	39	EVL/ EIS	3,8±0,3	386±40T	23 ²	31	74(45)	69
Hou ¹⁶² (2001)	47	EVL	3,7±1,2	11,6±6M	23		(40)	87
	47	EVL/ EIS	3,8±1,4	11,1±5,9M	28		(26)	85

Freie Felder besagen, dass keine Daten vorliegen. EVL endoskopische Bandligatur; EIS endoskopische Sklerosierung; ¹T Tage, W Wochen, M Monate; ²nur ÖV-Rezidivblutungen; ³nach 1 Jahr, Werte nach 3 Jahren 75% (EVL/EIS) und 79% (EVL); ⁴nach 1 Jahr, Werte nach 3 Jahren 22% (EVL/EIS) und 72% (EVL)

3.4.3 Kontrollierte Studien zum Vergleich von endoskopischer Ligatur mit Sklerosierung und alleiniger Sklerosierung

Zum Vergleich von alleiniger endoskopischer Sklerosierung und Bandligatur mit synchroner^{272,359} oder metachroner Sklerosierung (nach Erreichen eines niedrigen Varizengrades)^{129,172,245} zur Therapie von ÖV finden sich in Tabelle 20 die wichtigsten Befunde von fünf weiteren prospektiv randomisierten Studien. Die Autoren dieser Studien kommen zu dem Schluß, dass die kombinierte Therapie von ÖV

gegenüber der alleinigen Sklerosierungstherapie Vorteile hätte, da erstere mit weniger Komplikationen^{129,172,245}, einer geringeren Rate an Varizenrezidiven¹⁷² und Rezidivblutungen¹²⁹ einherginge.

Die beobachteten Unterschiede zwischen den Therapiearmen sind jedoch insgesamt uneinheitlich und nur ausnahmsweise signifikant, so dass daraus keineswegs allgemeine Therapieempfehlungen abgeleitet werden können.

Tabelle 20 Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich von endoskopischer Bandligatur mit Sklerosierung und alleiniger Sklerosierung²⁰⁸

Studie	Patienten	Gruppe	Sitzungen	Studien- dauer T/M ¹	Rezidiv- blutungen (%)	Komplika- tionen (%)	Eradikation (Rezidive) (%)	Überlebende (%)
Iso ¹⁷² (1997)	30	EIS	4,1±1,8	15,7M(5-22)	0		80(8)	
	31	EVL/ EIS	3,0± 0,5	10,1M(6-30)	3		74(39)	
Masumoto ²⁴⁵ (1998)	18	EIS	4,7±1,4	24M	0	50	95(10)	100
	21	EVL/ EIS	4,1±0,9		0	10	86(12)	100
Nishikawa ²⁷² (1999)	14	EIS	3,9±0,8	906±122T	14	14	50(50)	79
	14	EVL/ EIS	2,3±0,5	1046±138T	14	7	45(46)	64
Garg ¹²⁹ (1999)	34	EIS	6,6±2,9	15,9M(1-40)	18	20	85(5,8)	91
	35	EVL/ EIS	7,9±3,3	20,5M(2-40)	3	3	80(14,2)	89
Shigemitsu ³⁵⁹ (2000)	12	EIS	2,8±0,6	19,5±5,4M	0	41 ²	48	100
	12	EVL/ EIS	2,4±0,7	19,9±8,1M	0	83 ²	82	100

Freie Felder besagen, dass keine Daten vorliegen. EIS endoskopische Sklerosierung; EVL endoskopische Bandligatur; Fettdruck: signifikante Unterschiede; ¹T Tage, M Monate

3.5 Pharmakologische Senkung des Pfortaderhochdruckes

Die Behandlung der portalen Hypertonie ist indiziert zur Prävention der Varizenblutung bei Patienten, die bisher noch nicht geblutet haben, zur Behandlung der akuten Blutungsepisode und zur Prävention von Rezidivblutungen bei Patienten, die eine Blutungsepisode aus Ösophagus- oder Magenvarizen überlebt haben. Darüber hinaus ist diese Therapie auch indiziert zur Vermeidung von Varizen und Ascites bei Patienten mit kompensierter Grunderkrankung.

Die orale Therapie wird angewendet zur Primär- und Sekundärprävention, die parenterale Therapie zur Behandlung der akuten Blutung.

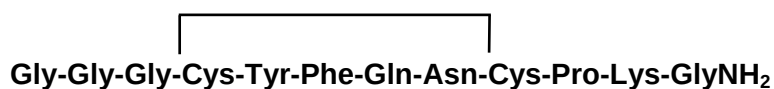
3.5.1 Vasopressin

Vasopressin war das erste Medikament, das zur Stillung akuter Varizenblutungen eingesetzt wurde. Wegen schwerwiegender kardiovaskulärer Effekte wird es, mit Ausnahme von Ländern, in denen auch heute noch weder Terlipressin noch Somatostatin verfügbar ist, seit mehr als 25 Jahren nicht mehr verwendet. In der Kombination von Vasopressin als Infusion (0,4U/min über 48h) mit transdermalem Nitroglycerin (20mg/24h) kam es in kontrollierten randomisierten Studien zu einer deutlichen Senkung des portalen Druckes mit weniger systemischen Nebeneffekten als mit alleiniger Vasopressin-Therapie⁸⁹.

3.5.2 Terlipressin

3.5.2.1 Chemische Struktur, Dosis, Wirkungsmechanismus und Nebeneffekte

Terlipressin (Glycylpressin[®], Ferring Arzneimittel/Kiel) ist ein synthetisches, um drei Glycylreste endständig verlängertes Lysin-Vasopressin (Abbildung 10), das durch langsame, sukzessive und durch Proteasen vermittelte Abspaltung der Glycylreste in das wirksame Nonapeptid Lysin-Vasopressin umgewandelt wird.



Durch die langsame Freisetzung des Vasopressinanalogs wird die biologische Wirksamkeit auf 4-6 Stunden verlängert, weshalb Terlipressin - anders als Vasopressin -, dessen Wirkung nach 15-30 Minuten abgeklungen ist, nicht als Dauerinfusion verabreicht werden muß, sondern als Bolus appliziert werden kann.

Zur Therapie einer akuten ÖVB wird eine initiale Dosis von 2mg/4h über 48 Stunden empfohlen, gefolgt, um eine Rezidivblutung zu verhindern, von 1mg/4h bis zu fünf Tagen oder sogar 7 Tagen^{34,88}. Terlipressin, das den Varizendruck bereits nach zwei Minuten²⁶⁹ reduziert und die Blutung innerhalb von 12 Minuten⁹¹ stoppt, ist die einzige verfügbare, effektive Therapie der akuten Varizenblutung in der Prähospitalphase⁷⁴.

Terlipressin bewirkt über eine Vasokonstriktion der Arteriolen speziell im Splanchnicusbereich eine Reduktion des portalen Druckes (um 5-35%) und eine Korrektur der hyperdynamen Kreislaufreaktion. Sein Einfluß beschränkt sich nicht auf die splanchnische und portale Hämodynamik, sondern schließt auch die zentralen Kreislaufverhältnisse mit Reduktion der erhöhten Herzfrequenz und des erhöhten Herzzeitvolumens ein und korrigiert die arterielle Hypotonie und systemische Vasodilatation¹⁰⁴. Es durchbricht bei hepatorenalem Syndrom das fortschreitende Nierenversagen und die therapierefraktäre progrediente Ascitesbildung⁴⁰⁶ und beschleunigt die Darmpassage, was bei Lebercirrhotikern, speziell bei ÖVB, zur Detoxikation erwünscht ist. Im Gegensatz zu Vasopressin bewirkt Terlipressin keine gesteigerte fibrinolytische Aktivität^{12,105,326}.

Unerwünschte Wirkungen sind bei sachgemäßer Anwendung selten. Zu den leichten Komplikationen zählen abdominelle Krämpfe, Diarrhoe, Bradykardie und geringe Hypertonie in ca. 25% der Fälle. Kardiovaskuläre Komplikationen, ähnlich denen bei Vasopressintherapie, wurden nur vereinzelt beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit wesentlichen kardialen Vorschäden (koronare Herzkrankheit mit Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt, alkoholische Kardiomyopathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit). Zur Verbesserung der Verträglichkeit kann Terlipressin mit Glyceryltrinitrat kombiniert werden. Die vasokonstriktorische Wirkung führt zu erheblicher Gesichts- und Körperblässe, worauf Angehörige vor dem Besuch betroffener Patienten hingewiesen werden sollten.

3.5.2.2 Klinische Studien

Ioannou *et al.*^{170,171} untersuchten in einem umfassenden Cochrane Review die Wirkung von Terlipressin im Vergleich zu Placebos, Ballontamponade, Sklerosierung, Octreotid, Somatostatin und Vasopressin bei akuter ÖVB.

Dabei wurden nach strengen Auswahlkriterien aus 346 Literaturbeiträgen zum Thema nur die Ergebnisse von 20 Studien mit insgesamt 1609 Patienten für die Metaanalyse ausgewählt. Die verbliebenen Studien mussten gemäß klarer Vorgaben randomisiert und doppelt-blind sein und mussten weiterhin Anzahl der Patienten und Gründe für einen Studienausschluss enthalten. Als Studienendpunkte wurden untersucht: die Gesamtsterblichkeit bis 42 Tage nach der Varizenblutung⁹⁴,

Therapieversagen, Rezidivblutungen und erforderliche Notfallmaßnahmen (Ballontamponade, Sklerotherapie, Operation, TIPS) wegen unkontrollierter Blutung oder Rezidivblutung.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Tabelle 21 zusammengestellt. Im Vergleich zu Placebos ließ sich für Terlipressin eine signifikant niedrigere Gesamtsterblichkeit, eine signifikant höhere Blutstillungsrate und eine signifikant geringe Häufigkeit unstillbarer Blutungen, die Notfalleingriffe erforderlich machten, errechnen. In drei der gelisteten Studien wurde Terlipressin adjuvant zu einer einmaligen Sklerotherapie anlässlich der initialen Endoskopie verwandt. Auch für diese Kombination konnten eine signifikant höhere Blutstillungsrate (RR 0,75, 95% CI 0,58-0,96) und annähernd signifikant geringere Mortalitätsraten (RR 0,74, 95% CI 0,53-0,96) und Raten wegen unstillbarer Blutungen erforderlicher Notfalleingriffe (RR 0,87, 95% CI 0,63-1,2) ermittelt werden.

Tabelle 21 Ergebnisse einer Metaanalyse zum Vergleich von Terlipressin mit anderen Therapien bei akuter Ösophagusvarizenblutung¹⁷⁰

	No. of high quality studies ¹	No. of low quality studies ¹	No. of patients	Combined relative risk ² (95% CI)	Number needed to treat ³ (95% CI)
Terlipressin compared with placebo					
Mortality	5	2	443	0,66 (0,49-0,88) ⁴	8 (5-25)
Failure of haemostasis	5	2	443	0,66 (0,53-0,82) ⁴	6 (4-11)
Rebleeding	3	1	196	0,99 (0,60-1,61)	NA
Proc. ¹ for uncontrolled bleeding	5	1	388	0,72 (0,55-0,93) ⁴	8 (5-33)
Terlipressin compared with balloon tamponade					
Mortality	0	3	141	0,94 (0,50-1,77)	NA
Failure of haemostasis	0	3	141	1,61 (0,69-3,74)	NA
Rebleeding	0	3	141	0,84 (0,46-1,55)	NA
Proc. for uncontrolled bleeding	NA	NA	NA	NA	NA
Terlipressin compared with sclerotherapy					
Mortality	1	0	219	1,49 (0,88-2,52)	NA
Failure of haemostasis	1	0	219	1,09 (0,62-1,90)	NA
Rebleeding	1	0	219	0,97 (0,62-1,54)	NA
Proc. for uncontrolled bleeding	1	0	219	0,88 (0,49-1,57)	NA
Terlipressin compared with octreotide					
Mortality	0	3	203	1,20 (0,66-2,15)	NA
Failure of haemostasis	0	3	203	1,62 (1,05-2,50) ⁴	7 (4-50) favours Octreotide
Rebleeding	0	2	147	0,52 (0,24-1,11)	NA
Proc. for uncontrolled bleeding	0	2	147	1,39 (0,90-2,12)	NA
Terlipressin compared with somatostatin					
Mortality	2	1	302	0,95 (0,62-1,48)	NA
Failure of haemostasis	2	2	302	1,05 (0,67-1,63)	NA
Rebleeding	2	1	302	1,20 (0,80-1,81)	NA
Proc. for uncontrolled bleeding	2	1	302	1,02 (0,63-1,64)	NA
Terlipressin compared with vasopressin					
Mortality	0	5	301	1,39 (0,96-2,00)	NA
Failure of haemostasis	0	5	301	0,85 (0,65-1,13)	NA
Rebleeding	0	4	256	1,44 (0,93-2,25)	NA
Proc. for uncontrolled bleeding	0	1	165	0,58 (0,30-1,11)	NA

¹Study quality was determined based on the Jadad scale¹⁷⁵ procedures.

²Values of relative risk less than 1 favour terlipressin.

³Calculated for relative risk values with a confidence interval that excludes 1;

⁴results with a p-value <0,05; NA= not applicable

Im Vergleich mit Ballontamponaden erweist sich eine zuverlässige Aussage als schwieriger, da alle bewerteten Studien nicht doppelt-blind durchgeführt wurden. Statistisch signifikante Ergebnisse konnten nicht ermittelt werden. Für den Vergleich von Terlipressin mit der Sklerosierung stand nur eine „high quality“ Studie mit 219 Patienten zur Verfügung, die keine signifikanten Unterschiede erbracht hatte.

Für Octreotid konnten nur qualitativ mindere Studien herangezogen werden. Dabei stellte die signifikant bessere primäre Blutstillung durch Octreotid den einzigen relevanten Unterschied dar.

Der Vergleich von Terlipressin mit Somatostatin und Vasopressin ergab ebenfalls keine Unterschiede.

Es konnte in dieser Metaanalyse nicht eindeutig geklärt werden, welche vasoaktive Substanz am effektivsten ist. Im Vergleich zwischen Vasopressin und Terlipressin mußte jedoch in der Vasopressin-gruppe die Therapie häufiger aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Für Octreotid verweisen die Autoren auf einen Cochrane Review¹³⁵, in dem Somatostatinanaloga mit Placebos verglichen wurden.

Terlipressin stellt also eine effektive (und sichere) Therapie der akuten ÖVB mit und ohne adjuvante Sklerotherapie dar, deren Nachteil der sehr hohe Preis ist (Rote Liste: 343,39€ für 5x1mg Glycylpressin® oder 281,64€ für 5x1mg des wirkstoffidentischen Haemopressin®).

3.5.3 Somatostatin – Octreotid

3.5.3.1 Struktur, Dosis, Wirkungsmechanismus und Verträglichkeit

Trotz ihrer häufigen Anwendung bei akuter ÖVB ist die rationale Basis für die Therapie mit Somatostatin (SST) und ganz besonders mit Octreotid (OCT) unzureichend.

SST, ein zyklisches Tetradecapeptid, das üblicherweise nach einem i.v. Bolus von 250µg wegen einer Halbwertszeit von 1-3 Minuten als Infusion mit 250µg/h über fünf und mehr Tage verabreicht wird, bewirkt - auch bei akuter ÖVB - eine geringe, anhaltende Reduktion des Lebervenenverschußdruckes (LVVD) von 6% und eine Abnahme der hepatischen Flußrate von 10%, während die nach Bolus reduzierte Flußrate in der v. azygos innerhalb von fünf Minuten wieder auf den Ausgangswert zurückgeht. Eine Dosis von 500µg/h hat günstigere hämodynamische Effekte (LVVD -13%, Abnahme des Azygosflußes -23%)⁷⁴. Seine Fähigkeit, frühe Varizenrezidivblutungen zu verhindern, basiert möglicherweise auch darauf, dass es den Anstieg des LVVD nach Bluttransfusion und nach Mahlzeiten verhindert²⁵². Im Gegensatz zu Terlipressin hat SST, das auch bei mehrtägigem Einsatz mit seltenen Ausnahmen gut verträglich ist, keine Auswirkungen auf die systemische Zirkulation.

Trotz der 40fach längeren Halbwertszeit ist die Wirkung von OCT, einem zyklischen Octapeptid, ebenso kurz wie die eines SST-Bolus. Dazu kommt ein schnell eintretender Wirkungsverlust. Eine kontinuierliche Infusion von OCT (50-250 µg/h) hat keinen Einfluß auf den portalen Druck. Der entscheidende Wirkungsmechanismus scheint die Hemmung der postprandialen Hyperämie mit Anstieg des Pfortaderdruckes zu sein^{6,44,225,251}.

SST und OCT rufen neben einer kurz dauernden, akuten, direkten systemischen und splanchnischen Vasokonstriktion eine splanchnische Vasokonstriktion über eine Freisetzungshemmung dilatierender gastrointestinaler Peptide (vor allem Glucagon) hervor⁸⁸. Insbesondere der Effekt auf die postprandiale Hyperämie scheint hierdurch bedingt zu sein¹¹⁰. Dazu konnten für OCT direkte vasokonstriktorische Effekte bei Lebercirrhotikern nachgewiesen werden⁵⁹.

Weiterhin wurde nur für SST bei Ratten eine Hemmung der über SST-1-Rezeptoren durch Endothelin-1 induzierten Kontraktion aktivierter hepatischer Stellatumzellen nachgewiesen, was eine Senkung des hepatischen Widerstandes zur Folge haben dürfte. Dies würde den unterschiedlichen Effekt von SST- und OCT-Infusionen auf den Pfortaderdruck erklären.

3.5.3.2 Klinische Studien

In einem aktuellen Cochrane Review wurde von Gøtzsche und Hrobjartsson¹³⁵ die Wirkung von SST und Analoga im Vergleich mit Placebo oder keiner Therapie bei akuter oder kurz zurückliegender ÖVB untersucht. Die Metaanalyse basierte auf 20 Studien mit 2518 Patienten, eingeteilt in hochqualitative (randomisiert, doppelt-blind) und niederqualitative Studien. Dabei zeigte sich, dass die Blutungsrate in den hochqualitativen Studien durch SST und Analoga nicht signifikant reduziert werden konnte (RR 0,82, CI 95% 0,45-1,49), während in den minderqualitativen Studien ein signifikanter Unterschied zugunsten der aktiven Therapie zu beobachten war (RR 0,35, CI 95% 0,74-1,24). Die medikamentöse Therapie hatte unabhängig von der Qualität der Studien keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität. Die Autoren konstatieren, dass es keine Notwendigkeit für weitere Placebo kontrollierte Studien gäbe. Wollte man einen möglicherweise dennoch vorhandenen Effekt von SST und Analoga auf die Mortalität sicher ausschließen, dann sei eine große, Placebo kontrollierte Studie mit tausenden Patienten erforderlich.

Im metaanalytischen Vergleich mit Terlipressin ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Endpunkte Mortalität, fortbestehende akute ÖVB, Rezidivblutung und Maßnahmen zur Notfalltherapie wegen unkontrollierter akuter oder rezidivierter Blutung^{170,171}. Da Terlipressin aber, wie in Tabelle 21 dokumentiert, diese Endpunkte im Vergleich mit Placebo oder keiner Therapie signifikant zu senken vermag, ist der Schluß gerechtfertigt, dass bei akuter oder rezidivierter ÖVB Terlipressin und nicht SST/OCT Verwendung finden sollte.

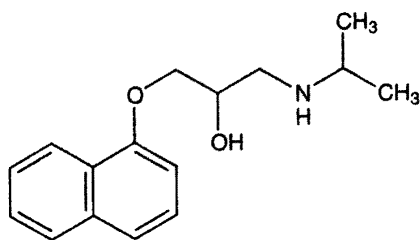
3.5.4 Nicht kardioselektive β -Blocker

3.5.4.1 Struktur, Wirkungsmechanismus, Dosis und Nebeneffekte

Das Ziel der einzigen, in klinischen Studien getesteten nicht kardioselektiven β -Blocker Propranolol (Dociton[®])(Abbildung 11) und Nadolol (Solgol[®]) ist die Senkung der portalen Hypertension, wodurch das Blutungsrisiko aus ÖV reduziert wird. Die Wirkung wird durch die Blockade der β_1 -Adrenozeptoren (Senkung des Herzminutenvolumens) und der gefäßdilatierenden β_2 -Adrenozeptoren (Vasokonstriktion im Splanchnikusbereich) und damit Senkung des Bluteinstromes in den portalen Kreislauf erzielt.

Die Folge ist ein verminderter Blutfluß durch die Vena azygos und die gastro-ösophagealen Kollateralen inklusive der ÖV. Daraus resultiert ein verminderter Varizendruck und eine geringere Varizengröße, die, wie bereits beschrieben, ausschlaggebende Faktoren für eine Ruptur des Gefäßes sind^{79,88,140}. β -Blocker können nur bedingt standardisiert dosiert werden. Da jeder Patient unterschiedlich auf den Wirkstoff anspricht, muß die Dosis schrittweise individuell angepaßt werden, bis eine Verminderung des Portaldruckes auf 12mm Hg oder um 20% des Ausgangswertes erreicht ist^{34,88}, was, wann immer möglich, mittels Messung des Lebervenenverschlussdruckes kontrolliert werden sollte. Die Titration bis zur Toleranzgrenze ist effektiver als die Dosierung bis zur Senkung der Herzfrequenz um 25%². Effizienzunterschiede zwischen Propranolol und Nadolol, den einzig getesteten nicht selektiven β -Blockern, sind nicht bekannt⁸⁹. Werden die Zielwerte nicht erreicht, sollte zusätzlich Isosorbitmononitrat verabreicht werden, wodurch bei einem Drittel der Nonresponder der Zielwert erreicht wird⁴⁶. Da nur etwa 30-40% der Patienten auf β -Blocker ansprechen, ist die Erhebung der Meßwerte von größter Bedeutung. Für die anderen Patienten müssen alternative Therapien herangezogen werden^{34,88,400,441}. Bei etwa 15-20% der Patienten ist aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen die Therapie nicht möglich oder muß abgebrochen werden²¹. Bei relevanten Nebeneffekten lohnt sich der Versuch, auf das alternative Präparat umzuwechseln.

Abbildung 11 Strukturformel Propranolol³⁸⁸



3.5.4.2 Klinische Studien

Tabelle 22 faßt die Ergebnisse von 12 prospektiv randomisierten Studien aus der Zeit bis 1991 zusammen, in denen β -Blocker mit Placebo oder keiner Behandlung zur Rezidivprophylaxe von gastrointestinalen Blutungen/Ösophagusvarizenblutungen bei Zirrhosepatienten mit ÖV verglichen wurden. Die Patienten wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 21 Monaten behandelt. Die Therapie mit β -Blockern bewirkte, dass signifikant weniger Patienten eine Rezidivblutung erlitten (48% vs 68%, $p \leq 0,01$; relatives Risiko (RR) ohne β -Blocker 1,42). Fünf Patienten mußten behandelt werden, um eine Rezidivblutung zu verhindern („number needed to treat“ (NNT) 5). β -Blocker bewirkten ebenfalls, dass im Mittel signifikant mehr Patienten frei von einer rezidierten ÖVB blieben (55% vs 37%, $p \leq 0,001$; RR ohne β -Blocker 1,40, NNT 6).

Die mittlere Überlebensrate der Indexpatienten nahm gering zu (74% vs 67%, $p = 0,05$; RR ohne β -Blocker 1,27, NNT 14) und ebenso die Wahrscheinlichkeit von einer tödlichen Blutung verschont zu bleiben (84% vs 76%, $p \leq 0,01$; RR ohne β -Blocker 1,50, NNT 13). Last but not least zeigte die Metaanalyse erwartungsgemäß, dass Patienten mit β -Blockertherapie häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen erlitten (78% vs 91%, $p \leq 0,001$).

In einer anderen Metaanalyse mit ebenfalls 12 kontrollierten, randomisierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch eine aktive Therapie mit Propranolol oder Nadolol im Vergleich mit keiner aktiven Therapie auch das mittlere Risiko für eine erste ÖVB bei ÖV mit einer Größe $>5\text{mm}$ während einer medianen Beobachtungsdauer von zwei Jahren von 25% auf 15% gesenkt werden konnte⁸⁹.

Eine weitere Studie erbrachte, dass β -Blocker die Progression von kleinen zu großen Varizen hemmen und auch bei kleinen Varizen die Inzidenz von Ösophagusvarizenblutungen reduzieren²⁵⁵, was die Annahme untermauerte, die Indikation für eine β -Blockertherapie auf Patienten mit kleinen Varizen auszudehnen.

Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, dass durch β -Blockertherapie die Blutungs- und Nachblutungsgefahr signifikant verringert werden. Die Mortalität kann hingegen durch β -Blocker nur im geringeren Umfang reduziert werden. Für die Therapie bedeutet dies, dass β -Blocker als Unterstützung der endoskopischen Therapie eingesetzt werden sollten, soweit der Patient hierfür geeignet ist. Da sie aber nicht zu einer Beseitigung der Varizen und damit des Blutungsrisikos führen, ist ihr Einsatz als Monotherapie nur eingeschränkt vertretbar.

Tabelle 22 Ergebnisse ausgewählter, randomisierter kontrollierter Studien zum Vergleich von nicht kardioselektiven β -Blockern mit Placebo oder ohne Therapie bei Cirrhosepatienten mit Ösophagusvarizen zur Rezidivprophylaxe von intestinalen Blutungen oder Ösophagusvarizenblutungen²¹

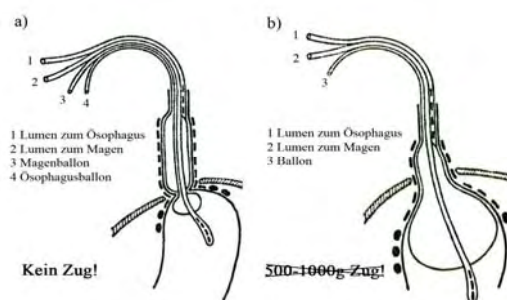
Author	Number of Patients	Mean follow-up (months)	Number of withdrawals	Patients free of variceal bleeding	Patients with variceal bleeding	Patients free of rebleeding	Patients with rebleeding	Patients free of adverse events	Patients with adverse events	Survival	Patients nondead by bleeding	Patients death	Patients dead by bleeding
Lebre ²¹⁷ (1981)	38/36	29	8/4	25/14	5/18	24/9	6/23	19/28	11/4	27/24	30/26	3/8	0/6
Burroughs ⁴⁹ (1983)	26/22	21	0/0	14/11	12/11	12/9	14/13	22/22	4/0	22/17	22/20	4/5	4/2
Villeneuve ⁴¹³ (1986)	42/37	23	0/0	10/7	32/30	ND	ND	38/37	4/0	23/23	37/30	19/14	5/7
Cerbelaud ⁵⁷ (1986)	50/50	24	8/8	25/9	17/33	ND	ND	ND	ND	37/30	37/30	5/12	5/12
Queuniet ³⁰⁴ (1987)	54/51	25	3/3	26/25	25/23	22/17	29/31	38/48	13/0	39/38	44/40	12/10	7/8
Gatta ¹³¹ (1987)	12/12	20	2/3	7/1	3/8	ND	ND	9/9	1/0	9/6	9/7	1/3	1/2
Kobe ¹⁹⁵ (1987)	26/28	16	0/0	16/15	10/13	16/15	10/13	22/28	4/0	20/19	22/23	6/9	4/5
Colombo ⁷⁹ (1989)	32/30	12	1/3	28/19	3/8	23/13	8/14	27/27	4/0	27/20	30/24	4/7	1/3
Sheen ³⁵⁶ (1989)	18/18	12	0/0	13/8	5/10	ND	ND	17/18	1/0	18/16	18/16	0/2	0/2
Colman ⁷⁸ (1990)	26/26	24	0/0	17/13	9/13	ND	ND	ND	ND	25/25	ND	1/1	ND
Garden ¹²⁸ (1990)	38/43	24	3/5	17/5	18/33	15/2	20/36	27/33	8/5	21/19	32/31	14/19	3/7
Rossi ³²⁰ (1991)	27/27	21	0/0	16/11	11/16	14/10	13/17	24/27	3/0	20/18	23/20	7/9	4/7
Total	389/380	21	25/26	214/138	150/216	126/75	100/147	243/277	53/9	288/255	304/267	76/99	34/61

Data expressed as patients treated with β -blocker/control group except for follow-up column; ND= not determined

3.6 Ballontamponade

Die von Westphal 1930⁴²² eingeführte Methode der Ballondilatation zur Kompressionsbehandlung blutender ÖV, von Rowntree *et al.* 1947 wieder aufgenommen³²¹, wurde 1950 von Sengstaken und Blakemore³⁵⁴ (dreilumige Ballonsonde) sowie 1956 von Linton und Ellis²²⁶ (zweilumige Einzelballonsonde) und 1955 von Nachlas²⁶⁵ (dreilumige Einzelballonsonde), in der späteren Literatur als Linton-Nachlas-Sonde (LNS) benannt²⁴, weiterentwickelt. Abbildung 12 zeigt Aussehen und regelkonforme Position der beiden Ballonsonden, so, wie sie heute verwendet werden.

Abbildung 12 Charakteristika der Sengstaken-Blakemore-(a) und Linton-Nachlas-Sonde (b)



3.6.1 Handhabung

Zwei der vier Lumina der Sengstaken-Blakemore-Sonde (SBS) führen separat zum Magen- und Ösophagusballon. Die beiden übrigen Lumina ermöglichen den Abfluß/die Aspiration von Mageninhalt, womit erkannt werden kann, ob die Blutung anhält oder zum Stillstand gekommen ist, bzw. von sich oberhalb des Ösophagusballons ansammelnder Flüssigkeit, wodurch das Aspirationsrisiko verringert wird. Die mit Silikonöl gleitbar gemachte Sonde wird durch den Mund oder – besser – durch die Nase eingeführt, nachdem beide Ballons durch aufrechterhaltenen Unterdruck maximal zusammengefallen wurden. Nach sicherem Erreichen des Magens, der Abstand von der vorderen Zahnreihe zur Kardie bzw. zum Pylorus beträgt ca. 40cm bzw. 65cm, objektiviert durch Auskultation intragastral instillierter Luft - manche Autoren fordern zur Vermeidung einer Ösophagusruptur zur Lagekontrolle eine zusätzliche Röntgenuntersuchung⁷¹ - wird der Magenballon mit einer standardisierten Luftmenge gefüllt, wobei von verschiedenen Autoren überwiegend Volumina zwischen 150ml und 250ml verwandt werden. Bei der späteren Entfernung der Sonde muß durch Absaugen dieses

identischen Volumens sichergestellt sein, dass der Ballon vollständig entblockt wurde. Danach wird der Ballon bis zum Auftreten eines Widerstandes an die Kardia herangezogen. Der Vorteil größerer Volumina im Magenballon besteht darin, dass die Ballonsonde auch bei größerer axialer Hiatushernie an der Kardia fixiert bleibt. Danach wird der Ösophagusballon, kontrolliert über ein mittels Y-Stück seitenständig angeschlossenes Manometer, bis zu einem Druck von 40mm Hg aufgeblasen. Dieser Druck liegt weit oberhalb der invasiv und/oder nicht invasiv gemessenen Varizendrucke bei Patienten mit Lebercirrhose, die bei maximal 24,8mm Hg²⁶⁸ und 20,8mm Hg³⁵ gemessen wurden, während Staritz *et al.*³⁷⁰ unter vielen Patienten einen mit einem weit herausragenden Varizendruck von 44mm Hg beschrieben. Auch die üblicherweise signifikant höheren portalen Drücke (Lebervenenverschlußgradienten) liegen im Mittel erheblich niedriger mit Werten zwischen 17 und 25mm Hg^{141,260} und erreichen nur in Einzelfällen Werte von 40mm Hg²⁶⁰, 38mm Hg²¹⁶ und 35mm Hg¹²⁶. Danach wird die aus einem Nasenloch ausgeleitete SBS unter leichtem Zug an der Nase und der Wange mit Klebeband fixiert.

Die birnenförmige LNS, die international sehr viel seltener als die SBS verwendet wird und ebenfalls je ein Lumen mit Zugang zum Magen und zum Ösophagus oberhalb des Ballons aufweist, wird bei sicherer Lage im Magencavum mit 200-300ml Luft gefüllt, danach mit dem verjüngten Ballonanteil bis zum Auftreten eines merklichen Widerstandes in den aboralen Ösophagus hineingezogen und anschließend bis zu einem Gesamtvolumen von 500-600ml weiter mit Luft aufgefüllt.

3.6.2 Wirkungsmechanismus und Traktion auf die Sonden

Während die SBS die ÖVB durch direkte Kompression der ÖV, unterstützt durch die leichte Traktion des Magenballons auf die Kardia, zum Stillstand bringt, wirkt die LNS ausschließlich durch den auf die Kardiaregion ausgeübten Zug, der den submukösen Blutfluß zum Ösophagus unterbindet. Seit Linton und Ellis²²⁶ findet sich in der Literatur immer wieder die Angabe^{11,42,45,382}, dass dazu eine Zugkraft von 1000g auf das Sondenende ausgeübt werden sollte, was von manchen Autoren^{11,357} auch für die SBS als notwendig erachtet wurde. In Anbetracht der oben dargestellten Drücke im Pfortaderkreislauf ist aber eine durch ein zusätzliches Gewicht ausgeübte Traktion völlig unsinnig, für den schwerkranken Patienten extrem belastend und ohne stärkergradige Sedierung nicht vom Patienten zu ertragen. Es dürfte, wenn auch bislang nicht durch eine Studie untermauert, eine unter leichtem Zug fixierte Sonde dazu ausreichen, so, wie schon von Nachlas²⁶⁵ praktiziert.

3.6.3 Klinische Studien

Im Gegensatz zu früheren Jahrzehnten ist die Ballontamponade heute als überbrückende Maßnahme nur noch dann indiziert, wenn aktuell eine pharmakologische oder endoskopische blutstillende Therapie nicht durchgeführt werden kann oder bei Therapieversagen zur zeitlichen Überbrückung bis zur Durchführung alternativer Notfallmaßnahmen. Sie sollte, um Druckulcerationen zu vermeiden, auf möglichst nicht mehr als 12 Stunden ausgedehnt werden.

Die Auswertung von 12 Studien mit 772 Patienten aus der Zeit von 1967 bis 1991 ergab, dass die SBS als alleinige Therapie eine Varizenblutung in 90% der Fälle zum Stillstand bringt¹¹. Die restlichen 10% gehen zu Lasten von Blutungen aus Fundusvarizen und Blutungen nichtvarikösen Ursprungs, was dafür spricht, dass der notfallmäßige Einsatz der Ballonsonde ohne vorherige Endoskopie auch bei begründetem klinischem Verdacht nicht unproblematisch ist. In bis zu 50% und mehr rezidiert die Varizenblutung in den ersten Tagen nach Entblocken der Sonde, insbesondere bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Leberfunktion.

In Vergleichsstudien erwiesen sich beide Sonden mit primären Hämostaseraten um 80% als gleichwertig zur Behandlung der akuten ÖVB^{45,70,259,284,382}. Studien zur ausschließlichen Kompressions-therapie von blutenden MV, insbesondere von blutenden Fundusvarizen (IGV1) mit der LNS, der bei dieser Indikation Vorteile zugesprochen werden, fehlen.

Die Ballontamponade wurde in 7 randomisierten, kontrollierten Studien mit Glycylpressin mit und ohne Nitroglycerin^{77,124}, mit Somatostatin^{13,178}, mit Octreotid²⁵³ und mit Vasopressin mit und ohne Nitroglycerin^{294,383} verglichen. Dabei fand sich kein Unterschied in Hinblick auf die primäre Hämostaserate zwischen Tamponade und Glycylpressin oder Somatostatin/Octreotid, aber ein Vorteil der Sonde im Vergleich mit Vasopressin mit und ohne Nitroglycerin. Dennoch ist die Kompressions-sonde wegen ihrer Komplikationsträchtigkeit nur Methode der zweiten Wahl.

3.6.4 Komplikationen

In einer Analyse von 15 klinischen Studien mit 945 Patienten betrug bei einer extremen Variabilität von 0% bis 43% zwischen den einzelnen Studien die mittlere Komplikationshäufigkeit 24%. Im Mittel verlief jede fünfte Komplikation tödlich. Zu den schwerwiegenden Komplikationen zählten die Aspirationspneumonie, die Ösophagusperforation, der Herzstillstand, die Sondenfehlfunktion, so dass die Sonden neu platziert werden mußten, und die Verlegung der Atemwege¹¹. Viele dieser Komplikationen, zu denen auch noch zahlreiche leichte Komplikationen (Einrisse der Ösophagusschleimhaut, thorakale Schmerzen, gastrale Erosionen, nasale Läsionen einschließlich Verletzung des Nasenknorpels, Herausziehen der Sonde) gehören, sind nach Ansicht aller Autoren vermeidbar, wenn die Ballonsonden nur von erfahrenen Ärzten gelegt würden und die Patienten anschließend intensivmedizinisch überwacht würden. Dabei sind insbesondere die Aufrechterhaltung der Sondenlage und des Druckes im Ösophagusballon der SBS zu kontrollieren ebenso wie der kontinuierliche Abfluß von Sekret aus dem Ösophagus oberhalb des Ballons.

3.7 Transjugulärer intrahepatischer porto-systemischer Stent-Shunt (TIPS)

Der transjuguläre intrahepatische porto-systemische Shunt (TIPS) ist eine perkutane interventionelle Methode, bei der auf transhepatischem Weg mit einem expandierenden Metallstent eine Verbindung zwischen einem großen Ast der Pfortader und einer großen Lebervene hergestellt wird. In Abhängigkeit vom Durchmesser des Stents läßt sich das porto-systemische Shuntvolumen und die Höhe der Senkung des Pfortaderhochdrucks bestimmen.

1969 wurde diese Technik erstmals im Tierversuch angewandt³¹⁸. Erst 15 Jahre später, seit der Entwicklung ballon-expandierender Metallstents, gelang es, intrahepatische Shunts auch langfristig beim Hund offen zu halten. Richter *et al.* berichteten 1989³¹⁴ über die erste erfolgreiche Stent gestützte Shuntanlage zwischen Portalvenenast und einer Lebervene beim Menschen. Die Methode, die seitdem weiterentwickelt wurde, wird heute in zahlreichen Zentren weltweit beherrscht. Ein bedeutender Fortschritt ist die Entwicklung von Polytetrafluoroethylen (PTFE) beschichteten Stents, die nach ersten Ergebnissen mit einer Offenheitsrate von mehr als 90% im Einjahresverlauf einhergingen¹⁵⁰.

3.7.1 Indikationen und Kontraindikationen

Die Anlage eines TIPS ist immer dann indiziert, wenn eine akute oder rezidierte Varizenblutung (VB) durch endoskopische und medikamentöse Therapie nicht gestillt werden kann.

Weitere Indikationen sind der refraktäre hepatogene Ascites und Hydrothorax, das hepatorenale Syndrom³⁹, das Budd-Chiari-Syndrom³⁰ und die massive hypertensive Gastropathie. Besonders geeignet ist der TIPS für Zirrhosepatienten im Stadium Child B und C, die als Kandidaten für eine Lebertransplantation in Frage kommen.

Eine absolute Kontraindikation für die Anlage eines TIPS ist die Rechtsherzinsuffizienz oder ein Vitium mit einer kardialen Auswurfleistung <40%, eine dekompensierte Leberfunktion (Bilirubinwert >3mg/dl mit Ausnahme einer primär biliären Lebercirrhose) sowie eine prae-existente Encephalopathie, die nicht auf eine Ursache zurückzuführen ist, die durch die TIPS-Anlage behoben werden kann¹³⁹. In diesen Fällen kann auch eine transjuguläre Varizenembolisation ohne anschließende Shuntanlage im Einzelfall sinnvoll sein ebenso wie als additive Maßnahme bei der Anlage eines TIPS.

3.7.2 Klinische Studien

Bei refraktärer akuter Varizenblutung trotz Standardtherapie konnte in 8 Studien, die verständlicherweise unkontrolliert durchgeführt wurden, durch die TIPS-Anlage eine akute Hämostaserate von 97-100% erzielt werden¹³⁹. Auch bei akuter refraktärer Blutung aus MV ist der Notfall-TIPS mit 90%iger Hämostase eine effektive Maßnahme³⁹⁹.

Tabelle 23 enthält die Ergebnisse der wichtigsten Endpunkte von 11 randomisierten, kontrollierten Studien, in denen der Einfluß der Anlage eines TIPS (372 Patienten) im Vergleich mit einer konventionellen Sklerosierungs- oder Ligaturbehandlung mit oder ohne begleitende Propranololtherapie (378 Patienten) auf die Häufigkeit von Rezidivblutungen untersucht wurden. Infolge der auch für diese Studien geltenden großen Heterogenitäten im Design mußte hier der in allen Studien aufgeführte Parameter Rezidivblutungen gewählt werden, weil der wünschenswertere Parameter Rezidivblutungen aus Varizen nicht aus allen Studien entnommen werden konnte.

In 10 Studien reduzierte die Anlage eines TIPS während einer mittleren Beobachtungsdauer von 15,9 Monaten für die TIPS Patienten und von 16,3 Monaten für die Vergleichsgruppe die Rezidivblutungsrate stärker als die konventionelle Therapie, davon in 9 Studien signifikant stärker und in einer Studie fast signifikant stärker. Die einzige Studie, in der kein Vorteil zugunsten des TIPS beobachtet wurde³³² zeichnete sich durch eine extrem niedrige Rate an Rezidivblutungen (25% vs 50% in den übrigen Studien) aus, wahrscheinlich infolge des längsten vorausgehenden Zeitraumes aller Studien von der Varizenblutung bis zur Randomisierung, wodurch Patienten mit hohem Blutungsrisiko schon vor einer Randomisierung ausscheiden. Die Gesamtrezidivblutungsrate aller Studien betrug 52% für die Patienten der Vergleichsgruppe aber immer noch 21% für die mit TIPS behandelten Patienten. 3,3 Patienten mußten mit TIPS behandelt werden, um eine rezidierte Blutungsepisode zu vermeiden. Da die Rate der Varizenrezidivblutungen nach TIPS mit 5,6% nach drei Monaten, 16,6% nach einem Jahr und 20,7% nach zwei Jahren kontinuierlich zunimmt¹⁵, sind für eine definitive Bewertung der Methode weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen wünschenswert.

Tabelle 23 Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von TIPS mit konventioneller Behandlung (Sklerosierung oder Ligatur mit oder ohne Propranolol) zur Sekundärprävention von Varizenblutungen^{233,278}

Studie	Gruppe	Anzahl Patienten mit Child C (%)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Zeit bis zur Randomisierung	Rezidivblutungsrate (%)	hepatische Enzephalopathie (%)	Überlebende (1 Jahr) (%)
GdEdAI ¹⁴² (1995)	TIPS	32 (100)	12	ND	41	ND	50
	EST+P	33 (100)	12	ND	61	ND	56
Cabrera ⁵⁰ (1996)	TIPS	30 (13)	15	3T	23	33	93
	EST	31 (6)	15	3T	52	13	82
Cello ⁵⁵ (1997)	TIPS	24 (ND)	19	37h	12	50	85
	EST	25 (ND)	19	35h	48	40	78
Sanyal ³³² (1997)	TIPS	41 (51)	32	>7T	24	29	70
	EST	39 (46)	33	>7T	23	13	90
Pomier-Layrargues ²⁹⁸ (1997)	TIPS	38 (ND)	10	3T	25	35	68†
	EVBL	37 (ND)	11	3T	60	26	54†
Sauer ³⁴⁶ (1997)	TIPS	42 (21)	19	1T	23	29	77
	EST+P	41 (26)	17	1T	57	13	85
Rössle ³¹⁹ (1997)	TIPS	61 (18)	13	1T	15	36	90
	EST+P	65 (18)	14	1T	45	18	89
Jalan ¹⁷⁶ (1997)	TIPS	31 (48)	16	2T	9	35	50
	EVBL	27 (48)	17	2T	52	33	60
Sauer ³⁴⁵ (1997)	TIPS	16 (ND)	7	ND	18	25	89
	EVBL	17 (ND)	7	ND	54	12	91
Merli ²⁵⁶ (1998)	TIPS	38 (13)	19	variabel	18	55	84
	EST	43 (11)	20	variabel	40	26	86
Garcia-Villareal ¹²⁷ (1999)	TIPS	22 (32)	25	1T	9	23	100
	EST	24 (29)	16	1T	50	25	72

† 2 Jahres Überlebensrate; ND nicht dokumentiert; EST endoskopische Sklerosierung; EVBL endoskopische Bandligatur; TIPS transjugulärer intrahepatischer porto-systemischer Stent-Shunt; T Tag; h Stunde; P Propranolol; GdEdAI= Group d'Étude des Anastomoses Intra-Hépatiques; Fett gedruckt: statistisch signifikante Unterschiede

Trotz der signifikanten Reduktion von Rezidivblutungen nach Anlage eines TIPS hatte dies bei der intend-to-treat Analyse keinen Einfluß auf die durchschnittliche Überlebensrate nach einem Jahr. Diese betrug 78,8% im Vergleich zu 78,9% für die konventionell Behandelten. Das Ergebnis ist wahrscheinlich durch unterschiedliche cross-over Raten verfälscht. 58 (18%) von 327 Patienten mit primär konventioneller Therapie mussten wegen konventionell unstillbarer Blutung mit einem Notfall-Shunt versorgt werden, der ihr Überleben sicherte, aber nur 8 (2%) von 321 Patienten, bei denen eine Shuntanlage aus technischen Gründen nicht gelang, wurden endoskopisch behandelt.

Da zudem der TIPS mit einem erheblichen Anstieg der Enzephalopathierate von im Mittel 35% gegenüber nur 19% in den Vergleichsarmen einherging und bei vielen Patienten mit TIPS häufig Shuntrevisionen wegen Shuntinsuffizienz erforderlich sind, gilt der TIPS anders als die fast überall verfügbare Sklerosierungs- oder Ligaturbehandlung bis auf Weiteres bei Erst- und Rezidivblutungen als therapeutisch Reservemaßnahme.

3.8 Shunts und sonstige operative Verfahren

Als operative Verfahren zur Behandlung der portalen Hypertonie stehen formal die in Tabelle 24 aufgeführten kompletten und inkompletten Shuntoperationen, die Devaskularisationsverfahren und, als einziges Verfahren mit der Option auf Heilung, die Lebertransplantation zur Verfügung.

Angestrebt wird, falls eine Shuntoperation erwogen wird, nur eine partielle Dekompression des portalen Hypertonus unter Erhaltung sowohl der arteriellen wie der portalen Perfusion. Da Operationen bei akuter VB mit einer Mortalität von um 70% einhergehen²⁰⁶, stellt eine Shuntoperation keine Indikation für eine akute VB dar. In den aktuellen Empfehlungen nach dem „Baveno IV Consensus

Workshop“ aus dem Jahr 2005 wird als Alternative zum TIPS lediglich der distale spleno-renale Shunt (Warren) oder der meso-cavale 8mm Graft empfohlen, allerdings nur für Patienten mit Lebercirrhose der Childstadien A und B und nur dann, wenn eine endoskopische und pharmakologische Behandlung Rezidivblutungen nicht verhindern konnte. Beide genannten Shuntverfahren beeinflussen eine spätere Transplantation nicht. Bei Patienten ohne chirurgische Therapieoption, also bei allen Fällen mit akuter VB und elektiv bei Patienten im Krankheitsstadium Child C stellt der TIPS die einzige empfohlene Therapiemaßnahme dar, die zugleich auch als zeitliche Überbrückung bis zur Transplantation dient⁹³. Alle anderen operativen Techniken spielen im aktuellen Schrifttum keine Rolle mehr.

Tabelle 24 Chirurgische Therapie bei portaler Hypertension²⁰⁶

Operation	Anastomose zwischen
komplette Shunts	
porto-cavaler Shunt	Stamm der v. portae und v. cava inferior (End-zu-Seit, selten Seit zu Seit)
porto-cavaler Shunt mit Arterialisierung der Leber	Stamm der v. portae und v. cava inferior; zusätzlich a. iliaca und Stumpf der abgesetzten v. portae durch Gefäßtransplantat
mesenterico-cavaler Shunt (H-Shunt, Clatworthy-Operation)	v. mesenterica superior und v. cava inferior durch Interposition einer Gefäßprothese
zentraler spleno-renaler Shunt (nach Linton oder Cooley)	v. lienalis und v. renalis sinistra (End-zu-Seit oder Seit-zu Seit)
inkomplette Shunts	
distaler spleno-renaler Shunt (Warren-Shunt)	v. lienalis und v. renalis sinistra (End-zu-Seit Ligatur der v. coronaria ventriculi)
coronario-cavaler Shunt	v. coronaria ventriculi und v. cava inferior
Devaskularisation	Operationstechnik <i>ursprünglich:</i> Devaskularisation des distalen Ösophagus, der großen Kurvatur und 2/3 der kleinen Kurvatur, Splenektomie <i>modifiziert:</i> Ösophagustranssektion bei akuter Blutung und Splenektomie bei isolierter Milzvenenthrombose

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die nachfolgend beschriebene Studie ist eine Retrospektivstudie für den Zeitraum vom 01.01.1984 bis zum 31.12.2003.

4.1 Methoden

4.1.1 Patienten

Aufgenommen in die Studie wurden alle Patienten, die während dieser Zeit erstmalig in die Medizinische Klinik I und II des Universitätsklinikums Gießen mit der Diagnose Ösophagus- und/oder Magenvarizen aufgenommen und wegen dieser klinischen Manifestation nach Beurteilung durch einen erfahrenen Gastroenterologen und Endoskopiker einer endoskopischen Sklerosierungstherapie zugeführt wurden. Dabei handelte es sich um Fälle mit aktiver/akuter Varizenblutung, mit zurückliegender Varizenblutung und um Fälle mit bislang asymptomatischen Ösophagus- und/oder Magenvarizen.

Als Grundlage der retrospektiven Analyse dienten die Krankengeschichten über die stationäre Behandlung sowie die Dokumentationen des Funktionsbereiches Gastroenterologie der Medizinischen Klinik II. Zusätzliche Informationen stammen aus Dokumenten des Instituts für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin und des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums. Die Daten wurden in einer Excel[®]-Tabelle erfasst, deren Parameter auf die Fragestellung der Studie abgestimmt waren.

Kein Patient wurde ausgeschlossen. Mit Ausnahme von 8 Patienten fand die endoskopische Behandlung der Varizen nach der Erstaufnahme ausschließlich durch Experten des gastroenterologischen Funktionsbereiches der Medizinischen Klinik II statt. Bei fünf dieser Patienten wurde primär alio loco eine Notfalltherapie wegen akuter Blutung durchgeführt, an die sich die Verlegung in das Gießener Klinikum anschloss. Da dies in der Regel einmalige Behandlungen waren, wurden die Maßnahmen nicht gesondert in der Therapiedokumentation berücksichtigt.

4.1.1.1 Parameter zu Anamnese und Verlauf sowie zur Klassifikation der Varizen

Die Datensammlung umfasst alle wichtigen Parameter von der Erstendoskopie der Patienten mit blutenden oder nicht blutenden Varizen bis zur Beendigung der stationären oder ambulanten Behandlung bzw. der ambulanten Verlaufskontrolle. Gründe für die Beendigung waren die vom Patienten ausdrücklich gewünschte Verlegung in sein Heimatkrankenhaus, Therapieabbruch durch den Patienten, Nichterscheinen zu Nachkontrollen oder Tod des Patienten.

Neben den Stammdaten (Name, Geburtstag, Geschlecht, Größe und Gewicht) wurden die mit der Varikosis in Zusammenhang stehenden Hauptdiagnosen sowie sämtliche Begleiterkrankungen dokumentiert. Die für die Varikosis ursächliche(n) Erkrankung(en) sowie ein ggf. bekannt gewordener Alkoholabusus wurden separat erfasst.

Anhand der Unterlagen wurde verfolgt, wie lange die Patienten nach der Erstendoskopie mit der Diagnose „Ösophagus- und/oder Magenvarizen“ überlebten. Im Todesfall wurde differenziert, ob die Todesursache eine Blutung oder ein diesbezüglicher Folgezustand war oder einen anderen Grund hatte. Unklare Todesursachen wurden mit Hilfe von Sektionsprotokollen geklärt.

Aus der Vielzahl der von den Patienten eingenommenen Medikamenten wurden nur nicht kardio-selektive β -Blocker, nicht-steroidale Antiphlogistika und gerinnungsaktive Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Marcumar® gelistet, also die Medikamente, die sich auf das Blutungsrisiko von Varizenträgern auswirken können.

Zur Differenzierung des Stadiums einer Lebercirrhose diente die Child-Pugh Klassifikation (Tabelle 4)³⁰³. Die Einteilung des für diese Klassifikation notwendigen Grades der Enzephalopathie erfolgte nach den in Tabelle 25 dargestellten Kriterien.

Tabelle 25 Symptomatik und Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie

Stadium	Diagnosekriterien	Asterixis	EEG
MHE ¹	normaler klinisch-neurologischer Status	-	-
1° leicht	unklare, verlangsamte Sprache, Stimmungsschwankungen, Apraxie, deutliches Nachlassen der Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Schlafstörungen, psychometrische Verlangsamung	- (meistens)	-
2° mittel	Orientierungs- und Gedächtnisstörungen, Lethargie, teilweise Somnolenz, Ataxie, Dysarthrie, Hyperreflexie	+	+
3° schwer	Inkohärenz, aufs Schwerste verwirrt, Sprachzerfall, Perseverationen, schläfrig bis stuporös, Pyramidenbahnzeichen	+	+/ [¶]
4° Coma	Coma hepaticum (nicht weckbar), Areflexie, Tonusverlust oder generalisierte Streckhaltung	nicht erhebbar	¶

¹minimale hepatische Enzephalopathie; [¶]nicht durchführbar

Ein Ascites wurde anhand sonographischer und klinischer Befunde in „fehlend“ (negativer sonographischer Befund), „klinisch erkennbar“ (geringe Zunahme des Bauchumfangs, positives Undulationsphänomen) und „ausgeprägt“ (erhebliche Zunahme des Bauchumfangs) unterteilt.

Nach ihrer Lokalisation wurden die ÖV unterschieden in die seltenen „downhill“ Varizen und die häufigen klassischen („uphill“) Varizen.

Tabelle 26 Einteilung der Varizen nach ihrer Lokalisation

Varizen	Lokalisation
„downhill“ Varizen	Ösophaguseingang bis zu einer Höhe von etwa 25cm von der vorderen Zahnreihe, selten im gesamten Ösophagus
„uphill“ Varizen	von der ora serrata bis zum Übergang in die v. azygos bei etwa 25cm von der vorderen Zahnreihe
junctionale Varizen	gastro-ösophageale Varizen in Richtung kleine Magenkurvatur (GOV1) oder in Richtung Magenfundus (GOV2)
Magenvarizen	isoliert im Fundus (IGV1) oder als isolierte ektope Magenvarizen an anderen Stellen im Magen (IGV2)

Bei den MV wurden die gastro-ösophagealen Varizen GOV1 und GOV2 (Abbildung 2)³³⁶ nicht separat, sondern zusammen als junctionale Varizen klassifiziert. Die gastraln Varizen im engeren

Sinne wurden nach Sarin und Kumar³³⁶ in isolierte Fundusvarizen und isolierte ektope MV differenziert.

Die Größenbestimmung der ÖV erfolgte in vier Schweregraden (Abbildung 1)^{275,285}. Dokumentiert wurde auch, ob „red colour signs“ auf der Varizenoberfläche der ÖV nachweisbar waren oder nicht (Tabelle 1)¹⁹. Eine semiquantitative Beurteilung dieser Oberflächenmerkmale oder eine Differenzierung der „red colour signs“ in die verschiedenen Phänomene erfolgte nicht.

4.1.2 Endoskopische Sklerosierung

4.1.2.1 Instrumentarium

Zur Diagnostik und Therapie wurden die flexiblen Fiberendoskopmodelle GFQ 10, GFQ 20 und GFQ 40 der Firma Olympus/Hamburg eingesetzt. Nach langem Experimentieren mit vielen auf dem „Markt“ verfügbaren Sklerosierungsnadeln wurde zuletzt aufgrund seines niedrigen Füllungsvolumens von 0,6ml und der zuverlässig die Gefäßwand perforierenden Injektionsnadel die Sklerosierungsnadel Typ: INJ-Serie (INJ1-A1-09-5-23-180) der Firma „Medwork medical products and services GmbH“ (Hoechstadt, Deutschland) mit dem Nadeldurchmesser 0,9mm, dem Nadelhub 5mm und der Nadel-schliff-Länge 1,5mm verwandt.

4.1.2.2 Sklerosierungsmittel

Zur Sklerosierung der ÖV wurden Polidocanol (Aethoxysklerol[®] 1%) oder N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl[®]) alleine oder in Kombination eingesetzt. MV wurden ausschließlich mit Histoacryl[®] behandelt.

4.1.2.2.1 Aethoxysklerol[®] und Evans Blue

Evans Blue (VWR International GmbH/Darmstadt) wurde, wie von einer amerikanischen Arbeitsgruppe beschrieben^{232,243}, in einer Menge von 36mg 900ml Aethoxysklerol[®] 1% in der Apotheke des Universitätsklinikums, entsprechend einer Konzentration von 40µg/ml, zugesetzt. Dadurch wurde das ursprünglich wasserklare Aethoxysklerol intensiv dunkelblau gefärbt. Submuköse Depots des injizierten Sklerosierungsmittels erhielten so eine an der Schleimhautoberfläche optimal sichtbare und scharf demarkierende Blaufärbung. Eine unbeabsichtigte, wiederholte Injektion von Polidocanol an dieselbe(n) Stelle(n), was insbesondere unter den Bedingungen einer Notfallsklerosierung mit eingeschränkter Übersicht vielfach unvermeidbar sein dürfte, wird somit sicher verhindert. Da bei steigender Dosis mit einer überschießenden lokalen Entzündung und Nekrosebildung zu rechnen ist, beugt die streng kontrollierte lokale Injektion des Aethoxysklerol[®] schwerwiegenden Komplikationen wie Ösophagusperforation, Mediastinitis, Perikarditis, aber auch der Bildung tiefer Ulcera mit Blutungen, heftigen retrosternalen Schmerzen und der Entstehung von Ösophagusstenosen vor.

4.1.2.2.2 Histoacryl® und Lipiodol®

Histoacryl® (Aesculap AG/Tuttlingen), das ab Februar 1989 in kontinuierlich steigender Häufigkeit eingesetzt wurde, wurde um die Viskosität des N-butyl-2-cyanoacrylat herabzusetzen und um einen radiologischen Nachweis des Sklerosats zu ermöglichen, vor seiner intravarikösen Injektion immer mit dem Kontrastmittel Lipiodol® Ultra-Fluid (Guerbet GmbH/Sulzbach) im Verhältnis 1:1 vermischt.

4.1.2.3 Durchführung der Sklerosierung

Bei aktiver oder (vorübergehend) zum Stillstand gekommener akuter Varizenblutung schloss sich ebenso wie bei Fällen mit schon länger zurückliegender Varizenblutung die schnellstmögliche diagnostische proximale Intestinoskopie und in gleicher Sitzung die endoskopische Varizen-sklerosierung an. Erstes Ziel der Sklerosierung war es, die Blutung zum Stillstand zu bringen und, um einer Rezidivblutung vorzubeugen, eine möglichst weitgehende Obliteration der Varizen zu induzieren. Endziel war die Eradikation aller Varizen. Zur Erkennung von Varizenrezidiven erfolgten klinische und endoskopische Kontrolluntersuchungen. Eventuelle Rezidiv-Varizen wurden dabei sofort durch formal gleichartige Sklerosierungen bis zu ihrer erneuten Eradikation behandelt.

Nach Kreislaufstabilisierung und optimaler Oxygenierung erhielten die weit überwiegend auf der Intensivstation versorgten Patienten zur Prämedikation, mit Ausnahme von solchen mit Engwinkelglaukom, routinemäßig zur Verhinderung einer vagal induzierten Bradykardie und zur kurzfristigen Hemmung der intestinalen Motilität, wodurch die Untersuchungszeit verkürzt werden kann, intravenös 0,5mg Atropin und 40mg Buscopan®. Bestand Verdacht auf eine aktive Blutung wurde wegen des erhöhten Aspirationsrisikos auf eine bei proximaler Intestinoskopie sonst übliche (intensive) Rachenanaesthesie mit 1% Lidocain (Xylocain®) oder 1% Prilocain (Xylonest®) verzichtet, die üblicherweise eine Sedierung vollwertig ersetzt. Voll ansprechbare und vermeintlich kooperationsfähige Patienten wurden in der Zeit bis 1989 überwiegend mit Pethidin (Dolantin®), (25-) 50mg i.v., seit 1989 regelmäßig mit Midazolam (Dormicum®), 2-6mg, meist 3mg, sediert, individuell variabel dosiert und sehr langsam injiziert bis zum Auftreten einer leichten Dysarthrie. Alternative, seltene Prämedikationen erfolgten mit Diazepam 2,5-10mg und in den letzten Jahren vereinzelt auch mit Propofol. Zeigte sich nach Intubation des Magens, dass keine oder nur eine geringe Blutung bestand, konnte die Sedierung bei Bedarf intensiviert werden. Zeigte sich eine stärkergradige Blutung, war der Patient nicht ausreichend kooperativ oder hatte schon a priori wiederholt und zeitnah zur Notfallgastroskopie Blut erbrochen, so erfolgte die Untersuchung nach vorheriger intratrachealer Intubation in Narkose. Da Patienten mit akuter ÖVB ein hohes Risiko für bakterielle Infektionen (spontan-bakterielle Peritonitis, Atemwegsinfektionen u.a.) haben und diese die Rate unkontrollierter Blutungen und früher Rezidivblutungen signifikant erhöhen^{22,136}, was ebenso wie die Mortalitätsrate³⁶³ durch Antibiotika (z.B. mit Gyrasehemmern) deutlich gesenkt werden konnte^{161,363}, erfolgte in den letzten Jahren dieser

Studie regelmäßig eine begleitende, frühestmögliche Antibiotikatherapie, die inzwischen zum Standard gehört⁹³.

Bei klinischen Hinweisen auf eine persistierende (aktive) Blutung wurden, insbesondere dann, wenn keine umgehende endoskopische Behandlung vertretbar oder möglich war, 2mg Terlipressin (Glycylpressin[®] Ferring Arzneimittel/Kiel) als Bolus intravenös verabreicht, in Einzelfällen - nach Ermessen der behandelnden Gastroenterologen - auch nach erfolgter Sklerosierung weitergeführt im Abstand von jeweils vier Stunden.

Befand sich der Patient in einem klinischen Zustand, der aktuell eine proximale Endoskopie nicht zuließ, oder mußte der Zeitraum bis zum Einsatz eines qualifizierten Endoskopieteams überbrückt werden oder kam es trotz endoskopischer Therapie nicht zum erwarteten Blutungsstillstand, dann wurde alternativ oder in Kombination mit Terlipressin vereinzelt eine Ballonsonde, überwiegend eine Sengstaken-Blakemore-Sonde, eingelegt.

Sklerosiert wurden ÖV im Bereich von 6-8cm oberhalb der ora serrata. Falls die Blutungslokalisation dies zuließ, wurde die Sklerosierung nie näher als 1-2cm oral der ora serrata begonnen, um einerseits prognostisch besonders ungünstige Sklerosierungsulcera an der Kardia zu verhindern und um andererseits im Falle einer Blutung aus einem Sklerosierungsulcus oder (meist) einer größeren Nekrose infolge Sklerosierung, bei der sich fast immer eine nochmalige lokale Polidocanol-Injektion verbietet, die Möglichkeit zu haben, die Blutung durch kardianahe Unterspritzung oder (besser) intravariköse Histoacryl[®]-Injektion auf Höhe der ora serrata zu stillen. Pro Depot wurden im Regelfall 2-3ml Äthoxysklerol[®] submukös, beidseits unmittelbar paravarikös verabreicht, in sehr seltenen, der endoskopischen Situation angemessenen Einzelfällen auch Einzeldosen bis 5ml. Die Gesamtmenge pro Therapiesitzung betrug im Mittel 20-30ml, maximal 40ml. In der Regel wurden die erforderlichen Dosen in den aufeinander folgenden Sitzungen, kontinuierlich geringer. Die Varizen-Okklusion mit Histoacryl[®]-Lipiodol[®] erfolgte in Einzeldosen von 1-2ml. Pro Sitzung wurde ein Gesamtvolumen von 2-4ml, selten 6ml erreicht. Hierzu wurde der Injektionskatheter zunächst vollständig mit 0,6ml Lipiodol[®] gefüllt. Anschließend wurden 0,5ml des Gemisches aus Histoacryl[®] und Lipiodol[®] (1:1, v/v) nachgegeben, wodurch das Lipiodol[®] im Katheter subtotal ersetzt wurde. Nach, von einem erfahrenen Endoskopiker fast immer zuverlässig beurteilbar, korrekter intravariköser Positionierung der gefüllten Injektionsnadel wurde weiteres Sklerosierungsmittel mit einer 2ml-Spritze in der vom Behandler erforderlich gehaltenen Menge zügig in die Varize injiziert. Dabei war zu berücksichtigen, dass abschließend die noch intravarikös liegende Injektionsnadel durch eine Injektion von 0,6ml Lipiodol[®] frei gespült wurde. Die injizierte Varize füllt sich gut sichtbar auf und blaßt dabei ab. Um ein unbeabsichtigtes, potentiell gefährliches Verspritzen von Gewebekleber zu vermeiden, ist eine stabile Konnektion zwischen Spritze und Injektionskatheter über einen „Luerlock“-Anschluß erforderlich. Zusätzlich sollten alle Personen des Behandlungsteams eine Schutzbrille tragen. Damit nach erfolgter

Injektion möglichst kein Sklerosat aus der Einstichstelle austrat, verblieb die Nadel nach Ende der Injektion noch exakt 20 Sekunden in der Varize. Bei längerem Verbleib besteht die große Gefahr, dass sie im intravarikösen Polymerisat impaktiert und dann nur unter großem Aufwand und mit hohem Blutungsrisiko entfernt werden kann.

Nach jeder Sklerosierungssitzung erfolgte in der Regel im Abstand von 7-10 Tagen eine erneute Endoskopie, um den Status der Varizen in Hinblick auf eine vollständige Obliteration zu ermitteln und um, falls die regelmäßig und unvermeidbar eintretenden Ulcerationen nicht zu stark ausgeprägt waren, in gleicher Sitzung die Sklerosierung weiterzuführen. Im Falle einer massiven Entzündungsreaktion wurde die nächste Sklerosierung um ein bis zwei Wochen verschoben. Bei Hinweisen auf eine Rezidivblutung (HB-Abfall, Hämatemesis, Hämatochezie, Teerstuhl oder hämorrhagische Schocksymptomatik) wurden die Patienten umgehend reendoskopierte und resklerosiert. Nach vermeintlicher Obliteration der Varizen wurden die Patienten erstmals reendoskopierte nach Ablauf von 6-8 Wochen. Innerhalb dieser Zeitspanne bildeten sich die meist zahlreichen, durch die Sklerosierung induzierten überwiegend flachen Ulcera und die sonstigen entzündlichen Schleimhautveränderungen weitgehend zurück, so dass nunmehr gut entschieden werden konnte, ob das Behandlungsziel einer Varizen-eradikation erreicht worden war oder nicht. Im letzteren Falle wurde die Sklerosierung fortgesetzt.

Es folgten zur Überwachung einer auch langfristig persistierenden Varizenfreiheit ambulante endoskopische Kontrollen, zunächst nach drei, dann nach 6 Monaten und bei anhaltendem Therapieerfolg regelmäßig nach 12 Monaten. Unabhängig davon verblieben die meisten behandelten Patienten in Kooperation mit den Hausärzten in ambulanter Langzeitkontrolle der Klinik.

4.1.2.4 Definition wichtiger Endpunkte zur Varizensklerosierung

Eine aktive Varizenblutung wurde diagnostiziert, wenn während der proximalen Intestinoskopie eine spritzende oder sickernde Blutung aus einer Varize diagnostiziert werden konnte.

Eine akute, aber zu diesem Zeitpunkt nicht mehr aktive Varizenblutung lag dann vor, wenn zusätzlich zu frischem Blut im proximalen Intestinum auf einer Varize ein adhärenter Thrombus oder Fibrin-Nippel (Mount St. Helens' sign)⁷³ oder eine große Erosion nachweisbar war, oder wenn, außer dem Vorkommen von großkalibrigen Varizen, keine anderen als Blutungsquelle in Frage kommenden Läsionen zu finden waren.

Jede obere intestinale Blutung, die eine unplanmäßige Reendoskopie erforderlich machte und aus Ösophagus- und/oder Magenvarizen oder aus durch Sklerosierung induzierten Nekrosen oder Ulcera stammte, wurde als Rezidivblutung eingestuft.

Das Verschwinden aller sichtbaren Varizen im Ösophagus im Bereich zwischen 25cm und 40cm von der Incisalkante der Frontzähne bzw. im Magen entsprach einer Varizeneradikation.

Rezidiv-Varizen wurden unterstellt, wenn während der Langzeit-Verlaufskontrolle nach vorheriger Eradikation erneut Varizen auftraten. Diese wurden zum Zeitpunkt ihres endoskopischen Nachweises

bis zur Eradikation resklerosiert. Dabei ist die Unterscheidung erstgradiger Varizenrezidive von physiologischerweise vorkommenden Venektasien wichtig.

Alle unerwünschten Reaktionen, die eine aktive Behandlung erforderlich machten, wurden als Komplikation gewertet. Dazu gehörten behandlungsbedürftige ösophageale Nekrosen und Ulcera, wenn sie mit einer behandlungsbedürftigen Blutung assoziiert waren, Ösophagusstrikturen, die mit erheblicher Dysphagie einhergingen und mit dem Endoskop nicht passiert werden konnten und deshalb dilatiert oder bougiert werden mußten, und embolische Gefäßverschlüsse sowie Pleuraergüsse. Schmerzen und Fieber nach Sklerosierung wurden zwar dokumentiert, galten aber, wenn sie nur wenige Stunden dauerten und keiner Behandlung bedurften, ebenso wie regelmäßig auftretende und für eine erfolgreiche Varizensklerosierung unverzichtbare, teils großflächige/ zirkumferentielle Nekrosen und Ulcera nicht als Komplikationen.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Patienten

4.2.1.1 Gruppenverteilung, Geschlecht, Alter und Dauer der Verlaufskontrollen

Insgesamt wurden 164 Patienten mit ÖV in diese Retrospektivstudie zur Varizensklerosierung aufgenommen. 19 (11,6%) von ihnen hatten zusätzlich MV, die in die Therapie eingeschlossen wurden.

Tabelle 27 Geschlechts- und Altersverteilung

Geschlecht	gesamt		prophylaktische Sklerosierung		therapeutische Sklerosierung		Alter (Jahre)	
	n	%	n	%	n	%	Mittel	Intervall
Männer	112	68,3	36	32,1	76	67,9	51,2	19-83
Frauen	52	31,7	16	30,8	36	69,2	57,2	15-83
gesamt	164	100	52	31,7	112	68,3	53,1	15-83

Wie aus Tabelle 27 ersichtlich, bestand das Gesamtkollektiv überwiegend - nämlich zu 68,3% (112 Patienten) - aus Männern, weit überwiegend begründet durch deren zahlenmäßig hohe Prävalenz unter den Alkoholikern (Tabelle 29). 52 der 164 Patienten (31,7%) wurden prophylaktisch sklerosiert. Dieser relativ hohe Anteil unterscheidet diese Studie von den meisten anderen, die in der Literatur zu finden sind, die von wenigen Ausnahmen abgesehen, nur Kollektive mit therapeutischer Sklerosierungsindikation enthalten. Die in Tabelle 27 aufgeführten 15 und 19 Jahre alten Patienten sind solche mit Lebercirrhose bei Mukoviszidose. Eine weitere 19 Jahre alte Patientin wies einen kompletten prähepatischen Block auf. Ihre außergewöhnliche Krankengeschichte wird später detailliert beschrieben.

Tabelle 28 Dauer der Verlaufskontrolle nach Sklerosierung

Gruppe	Dokumentationszeitraum	
	Mittelwert	Intervall
prophylaktische Sklerosierung	54,2 Monate	5 Tage-193 Monate
therapeutische Sklerosierung	27,9 Monate	1 Tag-246 Monate
gesamt	41,1 Monate	1 Tag-246 Monate

Tabelle 28 zeigt, dass bei sehr großer individueller Variationsbreite - bis zu Verlaufsdauern von 20 Jahren - Patienten mit Zustand nach prophylaktischer Sklerosierung mit im Mittel 4,5 Jahren doppelt so lange nachkontrolliert wurden wie Sklerosierte mit Blutungsanamnese (therapeutische Indikation) mit im Mittel 2,3 Jahren.

4.2.1.2 Ätiologie der portalen Hypertension, Child-Pugh Klassifikation und Schweregrad der Ösophagusvarizen

Tabelle 29 zeigt das breite Spektrum der Ursachen, die zur Ausbildung der portalen Hypertension führten. In der Gesamtheit dominierten erwartungsgemäß Alkohol (45,7%) und die verschiedenen Formen der Virushepatitis im engeren Sinn (21,3%).

Tabelle 29 Ätiologie der Ösophagusvarizen

	gesamt		Geschlecht (n)		Patienten mit prophylaktischer Sklerosierung		Patienten mit therapeutischer Sklerosierung	
	n	%	m	w	n	%*	n	%*
Lebercirrhose								
Alkohol	75	45,7	57	18	17	32,7	58	51,8
kryptogen	30	18,3	17	13	7	14,5	23	20,5
Hepatitis C	12	7,3	9	3	6	11,5	6	5,4
Hepatitis B	13	7,9	8	5	4	7,7	9	8,0
Hepatitis B + C	9	5,5	5	4	4	7,7	5	4,5
Hepatitis B + D	1	0,6	1	0	1	1,9	0	0
primär biliäre Cirrhose	3	1,8	1	2	2	3,8	1	0,9
autoimmune Hepatitis	3	1,8	1	2	2	3,8	1	0,9
zystische Fibrose	5	3	4	1	4	7,7	1	0,9
primär sklerosierende Cholangitis	1	0,6	1	0	0	0	1	0,9
genetische Hämochromatose	1	0,6	1	0	0	0	1	0,9
sekundär-biliäre Cirrhose	1	0,6	1	0	1	1,9	0	0
erythrohepatische Protoporphyrrie	1	0,6	1	0	0	0	1	0,9
Sonstige								
Leberfibrose	4	2,4	2	2	2	3,8	2	1,8
prähepatischer Block	3	1,8	1	2	2	3,8	1	0,9
Schistosomiasis	2	1,2	1	1	0	0	2	1,8

* prozentualer Anteil an den jeweiligen Therapiearmen

Bei 30 (18,3%) Patienten konnte keine Ursache für die Lebercirrhose festgestellt werden. Definitionsgemäß handelte es sich also um Fälle mit kryptogener Cirrhose. Darin enthalten sind auch Fälle mit chronischer HCV-Infektion, die in den frühen 80iger Jahren noch nicht diagnostiziert werden konnten.

Bei zwei der drei Patienten mit prähepatischem Block handelte es sich um einen kompletten prähepatischen Block mit Verschluss der Pfortader, der Milzvene und der v. mesenterica superior.

Bei dem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wegen Mesenterialvenenthrombose mit Infarkt und Dünndarmteilresektion 26 Jahre alten Patienten blieb der Ursache der ausgeprägten Thrombosierung – wie meist in solchen Fällen – ungeklärt. Als für die Thrombosierung prädisponierender Faktor ist höchstwahrscheinlich ein Verkehrsunfall mit Oberbauchtrauma anzunehmen. Die Krankengeschichte der Patientin, die später noch im Detail beschrieben wird, begann im Alter von 9 Jahren mit einer akuten ÖVB, verursacht durch eine Pfortaderthrombose, die nach Angaben der Mutter auf eine neonatale Omphalitis zurückgeführt wurde. Eine im Alter von 12 Jahren erfolgte Anlage eines verzögert thrombosierten mesenterico-cavalen Shunts mit gleichzeitiger Thrombosierung der v. mesenterica superior und eine im Alter von 16 Jahren durchgeführte therapeutische Splenektomie begründeten den kompletten prähepatischen Block dieser jungen Patientin. Bei den beiden Patienten mit Schistosomiasis handelte es sich in typischer Weise um einen Mann und eine Frau aus dem vorderen Orient. Bei dem als sekundär-biliäre Cirrhose aufgeführten Fall handelt es sich um einen 1974 geborenen Patienten, der 1996 nach einem unfallbedingtem Polytrauma (schwere Thoraxkontusion bds., Rippenserienfraktur links, Vorderkantenfraktur 12. BWK und 1. LWK) eine wiederholt histologisch (Leberblindbiopsie) und röntgenologisch (ERCP) gesicherte, rapid progrediente, destruierende Cholangitis mit Ausbildung einer sekundär-biliären Lebercirrhose innerhalb von vier Monaten entwickelte. Ursächlich wurde in diesem Fall neben einem medikamenten-allergischen Geschehen (Augmentan®) eine traumatisch bedingte ischämische Cholangitis angenommen.

Die Zuordnung zu den beiden Therapiearmen zeigt abgesehen vom Faktor Alkoholabusus (32,7% prophylaktische vs. 51,8% therapeutische Sklerosierung) keine Besonderheiten.

Die aus Tabelle 30 ersichtliche Zuordnung der Patienten nach der Child-Pugh Klassifikation läßt eine ziemlich gleichmäßige Verteilung auf die drei Schweregrade der Störung der Leberfunktion erkennen.

Fünf Patienten konnten wegen fehlender Angaben nicht klassifiziert werden. Von den Patienten mit Schweregrad B waren mehr als zwei Drittel (68,9%) wegen vorausgegangener Varizenblutung sklerosiert worden gegenüber nur einem Drittel (31,1%), die prophylaktisch sklerosiert worden waren. In Kategorie C betrug das entsprechende Verhältnis fast 4:1 (78,3% vs. 21,7%), während in Kategorie A der Anteil therapeutisch zu prophylaktisch Sklerosierter wesentlich geringer zugunsten der therapeutisch Sklerosierten ausfiel.

Tabelle 30 Verteilung der Patienten nach der Child-Pugh Klassifikation

Child-Pugh Grad	gesamt		prophylaktische Sklerosierung		therapeutische Sklerosierung	
	n	%	n	%*	n	%*
A	52	31,7	20	38,5	32	61,5
B	61	37,3	19	31,1	42	68,9
C	46	28	10	21,7	36	78,3
nicht bekannt	5	3	3	60	2	40
gesamt	164	100	52	31,7	112	68,3

*prozentualer Anteil am jeweiligen Child-Pugh Grad

Bei den meisten Patienten wurden ÖV der Varizengröße 3 mit und ohne „red signs“ (42,1%) beobachtet (Tabelle 31). Varizen der Größe 2 traten in 32,9% und der Größe 4 in 24,4% der Fälle auf. Bei einem Patienten wurde die Varizengröße in den Krankenunterlagen nicht dokumentiert. Varizen der Größe 1 wurden bei keinem Patienten diagnostiziert, zumal sie auf Grund ihrer Klassifikationsmerkmale (Tabelle 1) nicht sicher von gelegentlich auch bei Gesunden vorkommenden Venektasien zu unterscheiden sind. In sämtlichen Untergruppen der Varizengrößen 2 und 3 sowie im Stadium 4 ohne „red colour signs“ ist der relative Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv, die nach vorausgegangener Blutung sklerosiert wurden (im Mittel 73,8%, Variationsbreite 62,8-93,7%) deutlich größer als die, die

prophylaktisch sklerosiert wurden (im Mittel 26,2%, Variationsbreite 6,3-37,2%). Nur in der Untergruppe der sehr großen, das Ösophaguslumen optisch total obliterierenden, viertgradigen Varizen mit „red colour signs“ ist der zahlenmäßige Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen deutlich geringer, was darauf zurückzuführen ist, dass Träger derartiger Varizen ein erhöhtes Blutungsrisiko haben und bei Verfügbarkeit einer risikoarmen Sklerosierungstechnik dementsprechend häufiger sklerosiert wurden.

Tabelle 31 Klassifikation der Patienten nach Varizengröße und „red colour signs“ bei Erstaufnahme

Varizengröße Schweregrade	gesamt		prophylaktische Sklerosierung		therapeutische Sklerosierung	
	n	%	n	%*	n	%*
2	43	26,2	16	37,2	27	62,8
mit „red signs“	11	6,7	3	27,3	8	72,7
3	38	23,2	13	34,2	25	65,8
mit „red signs“	31	18,9	8	25,8	23	74,2
4	16	9,8	1	6,3	15	93,7
mit „red signs“	24	14,6	10	41,7	14	58,3
nicht bekannt	1	0,6	1	100	0	0
gesamt	164	100	52	31,7	112	68,3

*prozentualer Anteil am Schweregrad der Varizen in Relation zum jeweiligen Therapiearm

4.2.1.3 Magenvarizen

Insgesamt wurden bei 19 (11,6%) der 164 Patienten mit ÖV zusätzlich MV diagnostiziert. Bei 15 von ihnen handelte es sich, wie die Abbildung 32 zeigt, um junktionale MV des Lokalisationstypus GOV1 und GOV2³³⁶, höchstwahrscheinlich weit überwiegend solche des Typus GOV1^{204,246,339,418}. Die Dokumentation zu einigen dieser Fälle ließ eine exakte Zuordnung zum jeweiligen Subtypus nicht zu, so dass in dieser Tabelle darauf verzichtet wurde. Die restlichen vier Patienten wiesen MV vom Typ IGV1 auf, bei einem davon in klassischer Form, während bei den verbleibenden drei Patienten die Varizen nicht auf ein umschriebenes Fundusareal beschränkt waren, sondern – atypisch – zusammen mit dieser Hauptmanifestation unterschiedliche Korpusbereiche und zirkulär die subkardiale Region mit einschlossen.

Von den 15 Patienten mit junktionalen Varizen bildeten sich bei 11 die MV spontan während der Sklerosierung der ÖV vollständig zurück. In drei weiteren Fällen war dazu eine zusätzliche Therapie mit Histoacryl® erforderlich. Bei einer Patientin war, bevor sie in die Medizinische Klinik II verlegt wurde, wegen unstillbarer Blutung aus Kardiavarizen in der Chirurgischen Universitätsklinik eine Umstechung der Kardiavarizen zusammen mit einer Tannerschen Querdissektion erfolgt. Nur bei einem Patienten persistierten die gering ausgeprägten Varizen vom Typ GOV2 nach der Eradikation von viertgradigen Varizen.

Bei dem an Lebercirrhose leidenden Patienten mit ausschließlicher IG1-Varikose hatten sich die Fundusvarizen erst vier Wochen nach eingetretener Eradikation von primär blutenden viertgradigen

ÖV entwickelt. Der weitere klinische Verlauf dieses Patienten mit sekundären MV ist nicht dokumentiert, da er zu terminierten Kontrolluntersuchungen nicht mehr erschien. Bei zwei weiteren Fällen mit auf das obere Korpusdrittel ausgedehnten MV bestand ein kompletter prähepatischer Block

Tabelle 32 Lokalisation, Prävalenz und Therapie der Magenvarizen

Lokalisation	Patienten n	Häufigkeit %	Männer n	Frauen n	Anteil aller Patienten (%)
Magenvarizen bei Ösophagusvarizen	19	100	15	4	11,6
junktionale Varizen (GOV _{1,2})	15	78,9	12	3	9,1
unbehandelt	11		9	2	
behandelt	4		3	1*	
prophylaktisch	2		2		
therapeutisch	2		1	1*	
Fundusvarizen	4		3	1	2,4
unbehandelt	1		1		
behandelt	3		2	1	

* nach Umstechung von Kardiavarizen und Tannerscher Querdissektion

mit thrombotischem Verschluss der v. portae, der v. lienalis und der v. mesenterica superior, während der verbleibende dritte Patient einen subtotalen prähepatischen Block mit Verschluss der v. lienalis und subtotalem Verschluss der v. portae aufwies. Alle drei Patienten entwickelten initial und während der Sklerosierung rezidivierende Blutungen aus den MV. Nur bei einem dieser drei Patienten konnten die MV eradiziert werden. In den beiden übrigen Fällen verblieben aber trotz sehr vieler Sklerosierungssitzungen einzelne kleine, disseminierte MV, die zu klein für weitere Histoacryl®-Injektionen waren. In den nachfolgenden Kasuistiken werden diese drei Fälle, deren Verläufe das gesamte Spektrum der Besonderheiten von Patienten mit stark ausgeprägten MV widerspiegeln und die während vieler Jahre in Gießen betreut wurden, detailliert beschrieben.

4.2.1.3.1 Therapieverläufe ungewöhnlicher Fälle mit extremer Magenvarikose

4.2.1.3.1.1 Fall 1

Der am 28.9.1966 geborene Patient V.S., der 1990 als Aussiedler nach Deutschland kam, hatte laut Anamnese im Alter von 9 Jahren eine ätiologisch ungeklärte, drei Monate dauernde akute Hepatitis durchgemacht. Nach leerer Zwischenanamnese und anhaltendem Wohlbefinden, so dass er in der Zeit von 1984 bis 1986 den Militärdienst ableisten konnte, erlitt er 1987 eine erste akute ÖVB. Im Krankenhaus in Semipalatinsk/Kasachstan wurde daraufhin die Diagnose einer feinhöckrigen Lebercirrhose mit ÖV und Splenomegalie diagnostiziert. Bei leerer weiterer Zwischenanamnese erkrankte er am 27.11.1990 mit einer zweiten akuten ÖVB und wurde deshalb zwei Tage später aus einem auswärtigen Krankenhaus in die Medizinische Klinik II verlegt. Der zu diesem Zeitpunkt schwerkranke 24 Jahre alte Patient bot bei der proximalen Erstendoskopie das Bild einer viertgradigen Ösophagusvarikose mit sehr stark ausgeprägten „red colour signs“ und zusätzlich eine knotig-tumorös imponierende, etwa kinderfaustgroße Varikosis infrakardial im Hinterwandbereich major-seitig. Zwischen dem 5.12.1990 und dem 4.3.1991 erfolgten deshalb 11 elektive, paravariköse Ösophagusvarizen-Sklerosierungen mit 1% Aethoxysklerol® mit Einzeldepots zwischen 2 und 3,5ml und Gesamtvolumina pro Sitzung zwischen 12ml und 30ml. Bei der abschließenden Gastroskopie am 11.3.1991, einen Tag vor der Entlassung, waren im Ösophagus keine Varizen mehr nachweisbar und die zahlreichen Nekrosen in Abheilung begriffen. Die zuvor durch-

geführte abdominelle Übersichtsaortographie, selektive indirekte Splenoportographie und Mesentericographie zeigten das Bild einer portalen Hypertension mit extremem Umgehungskreislauf über die v. coronaria ventriculi, die die Ösophagus- und Magenvarizen speiste. Die massiv aufgeweiteten v. lienalis und v. mesenterica superior waren ebenso offen wie die v. portae.

Laparoskopisch bestand eine komplette mittelhöckrige Lebercirrhose mit fast handbreit unter dem linken Rippenbogen vergrößerter Milz und den Zeichen eines ausgeprägten, portalen Umgehungskreislaufs. Histologisch handelte es sich um eine mäßig aktive, chronische Hepatitis. Hepatitis-Serologie: HB_sAg positiv, HB_eAg positiv, anti-HB_s negativ, anti-HB_e positiv, anti-HB_c positiv, HBV-DNA (nested PCR) positiv; anti HCV positiv, HCV-RNA positiv, HCV-Genotyp 1. Zusammenfassend: chronische Hepatitis B und C Infektion mit Viruspersistenz auch nach Therapie mit α -Interferon (IntronA®), 3x3 Mill. E/Woche, über ein Jahr (1992/1993).

Bei einer ambulanten Kontrolluntersuchung vier Wochen später zeigte sich der Ösophagus unverändert varizenfrei. Die Nekrosen waren abgeheilt, die MV unverändert. Drei Sklerosierungssitzungen etwa im Wochenabstand zwischen dem 24.4. und 15.5.1991 mit jeweils 1ml Histoacryl® (alle Angaben hier berechnet als Histoacryl® ohne Lipiodol®) bewirkten bis auf zwei 0,5cm große halbkugelige Restvarizen eine Rückbildung der Magenvarikose, woraus sich aber bis zum 8.11.1991 ein mittleres Varizenrezidiv generierte, das in 6 weiteren ambulanten Sitzungen bis zur erneuten Eradikation (März 1992) mit Histoacryl® behandelt wurde.

Am 6.11.1992 kam es zu einer erneuten (zweiten), leichtgradigen Blutungsepisode (Teerstuhl), ausgelöst durch eine Blutung aus einem zweitgradigen Ösophagusvarizenrezidiv. Auch die Magenvarikose war zu diesem Zeitpunkt wieder nachweisbar (zweites Rezidiv). Während das Rezidiv der ÖV nach einer einmaligen Sitzung mit Aethoxysklerol® beseitigt werden konnte und der Ösophagus danach bis zur letzten endoskopischen Kontrolle am 1.9.1998 varizenfrei blieb, gelang es trotz sehr häufiger und regelmäßiger Injektionstherapien mit Histoacryl® nicht, die MV anhaltend zu eradizieren. Nach 6 weiteren Therapiesitzungen ereignete sich im Januar 1993 das Blutungsrezidiv zwei (aus subkardialen Varizen) und trotz zahlreicher, weiterer Therapiesitzungen, bei denen wie zuvor stets nicht mehr als zwei Varizen mit nur 0,5-1ml Histoacryl® behandelt wurden, am 21.12.1993 das dritte Blutungsrezidiv aus subkardialen Varizen (Elisabethenstift Darmstadt), die sich zwischenzeitlich zusammen mit in den Fundus reichenden Varizen erneut ausgebildet hatten.

Die zu diesem Zeitpunkt erfolgte Sternalpunktion ergab im Ausstrichpräparat eine gesteigerte Erythropoese und eine unauffällige Thrombopoese, wodurch die persistierende Thrombopenie von aktuell 43000 Zellen/ μ l als Folge der sehr großen, fast bis zum Beckenkamm reichenden Milz bestätigt wurde.

Eine vierte Rezidivblutung in Form eines Teerstuhls ereignete sich am 28.2.1994 (Blutung aus einer umschriebenen Nekrose kurz aboral der ora serrata), weshalb die Sklerosierungstherapie etwa im Monatsabstand bis Mai 1994 fortgesetzt wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren keine behandlungsfähigen MV mehr nachweisbar. Ein erneuter Teerstuhl am 31.8.1994 resultierte als fünfte Rezidivblutung aus einer von mehreren verbliebenen, kleinen, kardanahen Fundusvarizen. Nach in mehrmonatigen Intervallen weitergeführter Histoacryl®-Sklerosierung in kleinere MV trat am 23.11.1994 erneut Teerstuhl auf (Blutungsrezidiv 6), Folge einer leichten, spontan zum Stillstand kommenden Blutung höchstwahrscheinlich aus einer Fundusvarize, worauf ein wandadhärentes Koagel hinwies. Im Dezember 1994 und Anfang März 1995 wurde Herr S., der unverändert ein Child A Stadium der Lebererkrankung aufwies, wegen weiterer Rezidivblutungen im Elisabethenstift Darmstadt, seinem Heimatkrankenhaus, hospitalisiert. Die erste von zwei Blutungen, die massiv war und mit einem Hb-Abfall auf 5g/dl einherging, wurde mittels Histoacryl® gestillt. Die zweite und insgesamt 8. Rezidivblutung, die die 7. Rezidivblutung aus MV war, kam spontan zum Stillstand. Sie resultierte aus einem Ulcus nach Ablösung eines Histoacryl-clots aus der zuvor behandelten Fundusvarize.

Da die zu diesem Zeitpunkt noch verbliebenen MV ausnahmslos klein waren, wurde trotz der häufigen Rezidivblutungen nach sorgfältiger Abwägung alternativer Behandlungsmaßnahmen und in Absprache mit dem Patienten in Gießen die bisherige Strategie der endoskopischen Varizentherapie beibehalten.

Nach 6 weiteren Therapiesitzungen mit Histoacrylapplikation in jeweils eine oder zwei kleine, disseminierte Varizen sowie nach Einleitung einer hochdosierten Therapie mit Propranolol trat am 9.5.1996 eine erneute, die 9. Rezidivblutung, aus kardanahen Fundusvarizen auf, die spontan zum Stillstand kam. Entgegen unseren vielfältigen vorausgegangenen Bemühungen in diesem Jahr wurde Herr S. auch diesmal und auch später nicht in die Gießener Universitätsklinik, sondern erneut in das Elisabethenstift Darmstadt eingewiesen. Dort ereigneten sich dann am 15.5. und 20.5.1996 zwei weitere massive Fundusvarizenblutungen (Rezidive 10 und 11) aus verschiedenen Fundusläsionen, von denen die letzte nicht mit Histoacryl® zum Stillstand gebracht werden konnte. Insgesamt 14 Erythrozytenkonzentrate mussten transfundiert werden. Parallel zu diesen Ereignissen verschlechterte sich die Leberfunktion von Stadium A zu Stadium C nach Child-Pugh mit spontan-bakterieller Peritonitis. Mit liegender Kompressionssonde wurde Herr S. in die Medizinische Universitätsklinik

Heidelberg verlegt, von wo aus die Anlage eines TIPS in der dortigen Radiologischen Universitätsklinik veranlasst wurde. Bei der Stenteinlage am 23.5.1996, die an zwei Tagen insgesamt 10 Stunden benötigte, wurde eine bis dahin nicht bekannte, massive, teils ältere, teils frischere Pfortaderthrombose diagnostiziert, so dass erst nach Urokinasetherapie mit anschließender Heparinisierung und Dilatation ein (immer noch erhöhter) Druckgradient von 13mm Hg erreicht werden konnte. An diesen und den folgenden Tagen mussten 16 Erythrozytenkonzentrate, 15 Thrombozytenkonzentrate und 16 Frischplasmen (FFP) transfundiert werden. Postprocedural trat Fieber bis über 39°C auf. Der Ascites verstärkte sich massiv, das Gewicht stieg um mehr als 10kg an.

Am 2.7.1996 trat eine erneute Blutung (Rezidiv 12, 11. Rezidiv aus MV) aus einem Ulcus nach Ausstoßung eines Histoacrylclots auf, die erneut im Elisabethenstift, diesmal mittels Fibrinkleber behandelt wurde. Trotz TIPS traten während dieses stationären Aufenthaltes immer wieder neue Varizenblutungen auf, insbesondere stets dann, wenn der stark erniedrigte Hb-Wert durch Transfusion angehoben wurde. Zudem erwies sich der Ödemstatus mit massivem Ascites trotz TIPS paradoxerweise als therapierefraktär. Mit einem Hb von <6g/dl und mit massivem Ascites bei Enzephalopathie wurde Herr S. aus dem Elisabethenstift nach Hause entlassen in der Annahme, dass seine aktuelle Überlebenszeit nur noch sehr kurz bemessen sein dürfte.

Nach zahlreichen telefonischen Interventionen gelang es, die Familie mit einer Latenzzeit von fast vier Wochen zu einer stationären Vorstellung in der Medizinischen Klinik II in Gießen zu motivieren. Bei der Aufnahme war Herr S. drittgradig encephalopathisch, wies massive Ödeme mit mächtigem Ascites auf und war hochgradig anämisch mit einem Hb-Wert von 6,6g/dl. Nach Einleitung der Ödemausschwemmung und allmählichen Auftransfusion ereignete sich bei zuvor diagnostiziertem stenosierte TIPS am 18.11.1996 eine weitere, massive, mit Schocksymptomatik einhergehende Magenvarizenblutung (Rezidiv 13). Ursächlich für diese Blutung war eine von zwei neu gebildeten großkalibrigen und relativ langstreckigen Fundusvarizen, die im April noch nicht vorhanden gewesen waren, und nun vollständig mit Histoacryl® okkludiert wurden. Bei der sich anschließenden Stentdilatation fand sich jetzt erstmals ein kompletter Milzvenenverschluss, so dass die gastrale Varizenneubildung höchstwahrscheinlich durch den jüngst entstandenen, linksseitigen Pfortaderhochdruck wesentlich mitverursacht worden sein dürfte. Danach erholte sich Herr S. allmählich von seiner primär infausten Prognose. Wegen Verschlechterung der Leberfunktion, speziell der Syntheseparameter, wurde unter Bewertung der Gesamtkonstellation die Indikation zur Lebertransplantation gestellt und Herr S. vom Transplantationszentrum der Medizinischen Hochschule Hannover in die Warteliste aufgenommen.

Bei einer Reendoskopie Ende Mai 1997 sah man mehrere bis 0,5cm im Durchmesser große, überwiegend halbkugelige Restvarizen, die wegen ihrer geringen Größe als nicht sklerosierungsfähig eingeschätzt wurden.

Seit der letzten Histoacrylsklerosierung im November 1996 trat während einer 20 Monate dauernden Periode, in der der Patient nach Mai 1997 entgegen der Absprache verabredete Kontrolluntersuchungen in Gießen nicht wahrnahm, keine weitere Blutung auf. Erst im Juli 1998 blutete er erneut (Rezidiv 14). Im Elisabethenstift Darmstadt wurde, wie aus einem Arztbrief bekannt, eine Fundusvarizenblutung diagnostiziert, die spontan zum Stillstand kam und nicht sklerosiert wurde. Der Patient wurde von dort in die Medizinische Klinik der Hochschule Hannover zu einer Kontroll-Endoskopie überwiesen. Dort wurden neben einem auch weiterhin varizenfreien Ösophagus zahlreiche kleine Varizen neben einem größeren, livide verfärbten Varizenkonglomerat diagnostiziert, das an zwei Stellen mit Histoacryl® injiziert wurde. Weiterhin wurde eine Restenose des TIPS festgestellt, der in Gießen aufdilatiert werden sollte.

Bei der letzten Endoskopie des sich in zufriedenstellendem Zustand befindenden Patienten in Gießen am 1.9.1998 sah man endoskopisch ein gegenüber dem Vorbefund vom Mai 1997 unverändertes Varizenbild im oberen Korpusdrittel bei varizenfreier subkardialer Region und varizenfreier Fundusregion, das als nicht sklerosierungsbedürftig angesehen wurde. Alle laborchemischen Parameter der Synthesefunktion der Leber hatten sich zwischenzeitlich wieder normalisiert.

Entgegen den Absprachen ist Herr S. danach zu verabredeten Kontrollen nicht mehr erschienen. Bekannt ist, dass er 1999 in Hannover erfolgreich transplantiert wurde. Seit inzwischen 9 Jahren wird er dort weiter betreut. Seine Lebensqualität ist nach Angaben des Hausarztes uneingeschränkt.

4.2.1.3.1.2 Fall 2

Der am 5.12.1962 geborene Patient E.S. erkrankte am 29.9.1988 mit blutigen Durchfällen und allmählich zunehmenden, kolikartigen Leibschmerzen. Wegen eines sich schnell entwickelnden akuten Abdomens mit Ileussyndromatik wurde er am 1.10.1988 laparotomiert. Dabei fand sich neben massiven Verwachsungen des gesamten Oberbauches, für die die Anamnese keine Erklärung bot, ein nekrotisches terminales Ileum im Bereich von 10-80cm oral der Valva ileocaecalis, das End-zu-End reseziert wurde. Pathologisch-anatomisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose einer hämorrhagischen Infarzierung infolge (idiopathischer) Mesenterialvenenthrombose, für die in der großen Differentialdiagnose mit Ausnahme eines Bauchtraumas nach Autounfall kein ätiologischer Faktor eruiert werden konnte.

Es erfolgte eine erneute stationäre Behandlung vom 1.11. bis 22.12.1988 primär wegen einer seit der Darmresektion bestehenden chronischen Diarrhoe, für die ursächlich ein Gallensäureverlust-Syndrom verantwortlich gemacht werden konnte. Dieses blieb in der Folgezeit leider unbehandelt mit der Folge, dass sich 1993 infolge obligater sekundären Hyperoxalurie ein linksseitiger Nierenstein entwickelte, der mit der Schlinge extrahiert werden musste.

Anlässlich dieser Hospitalisation wurde eine umfassende angiologische Untersuchung mit Übersichts-aortographie, Mesentericographie, selektiver Splenoportographie und Hepaticographie durchgeführt. Dabei wurde ein komplettes, intestinales Verschluss-Syndrom mit Verschluss der v. mesenterica superior, der v. lienalis und der v. portae mit ausgeprägten Umgehungskreisläufen nachgewiesen. Eine angiologische Kontrolluntersuchung mittels Coeliaco- und Mesentericographie wegen rapid progredienter Pfortaderhochdruckzeichen mit Ausbildung einer im Oktober 1988 noch nicht vorhandenen, massiven gastral Varikosis sowie Ausbildung einer nunmehr den gesamten Ösophagus betreffenden Varikosis mit Zunahme der Varizengröße von initial Schweregrad 2 (Oktober 1988) auf jetzt Schweregrad 3 sowie Bildung von +++ „red wale markings“ bestätigte den Vorbefund. Der venöse Abfluss erfolgte ubiquitär über irreguläre Kollateralen. Für eine Shuntanlage geeignete Venen fehlten. Die Milz hatte erheblich weiter an Größe zugenommen und verdrängte die Niere nach kaudal.

Laparoskopisch erwies sich der rechte Leberlappen mit Ausnahme seines medialen Anteils als hochgradig atrophisch. Auch der linke Leberlappen war verschmälert, Leberfarbe homogen lehmfarben. Leberoberfläche glatt. Zeichen der portalen Hypertension mit erheblicher Splenomegalie. Aus dem rechten und linken Leberlappen entnommene Gewebeproben ergaben histologisch übereinstimmend eine Fettleber mit meist großvakuolärer Verfettung von ca. 90% der Hepatozyten sowie leicht reaktive entzündliche Leberparenchymveränderungen. Die Fettleber war die Folge eines seit 1970 betriebenen, massiven Alkoholabusus mit Konsum von bis 10 Flaschen Bier und zwei Flaschen „Korn“ täglich, der auch in der Folgezeit, unterbrochen von nur kurzdauernden „trockenen“ Episoden, beibehalten wurde.

Bei einer proximalen Notfall-Intestinoskopie am 30.10.1988, ca. 12 Stunden nach einer Hämatemesis, ließ sich keine aktive Blutungsquelle nachweisen. Adhärente Koagel auf der drittgradigen Vorderwandvarize wiesen auf die vermeintliche Blutungsquelle hin, weshalb eine „halbherzige“ paravariköse Sklerosierung mit nur 6 ml 1% Aethoxysklerol® erfolgte. Das Magenkorpus blieb unbeurteilt, da laut Protokoll mit hämatinierter Flüssigkeit angefüllt und durchgehend mit dunklem, zähem Schleim bedeckt.

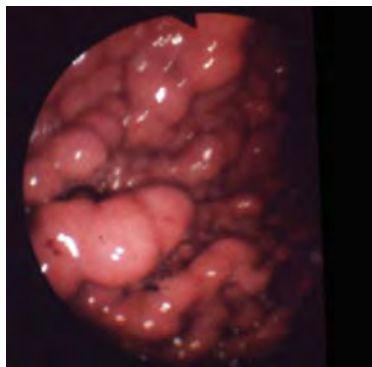
Eine erneute Gastroskopie – 3½ Monate später - am 12.2.1989 zeigte erstmals eine massive, zirkuläre Varikosis der subkardialen Region, die auch weit nach links in den Magenfundus hineinreichte und zusätzlich das orale Drittel des gesamten Magenkorpus einschloss.

Nach zwei kleineren, vermeintlich gastraln Blutungen am 10. und 11.9.1990, die aber nicht sicher zugeordnet werden konnten und deshalb auch ohne spezifische Therapie blieben, traten bis 1994 keine weiteren Blutungen auf, obwohl die gastraln Varizen erheblich an Größe und Ausdehnung zugenommen hatten und obwohl die den gesamten Ösophagus einnehmenden Varizen den Schweregrad 4 erreicht hatten.

Am 18.1.1994 wurde Herr S. mit einer massiven, aktiven Ösophagusvarizenblutung aufgenommen, die erfolgreich mit Histoacryl®-Injektion in die betroffene Varize behandelt werden konnte. Die Intensität der Varizenblutungen spiegelt sich wider in der erforderlichen Transfusion von 17 Erythrocytenkonzentraten, 6 Thrombocytenkonzentraten (wegen splenogen bedingter Thrombopenie von 20000-40000 Thrombozyten/ μ l), 10 Beuteln FFP (fresh frozen plasma) sowie der Gabe von AT III und PPSB. Bei der Entlassung am 12.2.1994 befand sich E.S. in zufriedenstellendem Allgemeinzustand. Zu verabredeten Kontrolluntersuchungen, um die begonnene Sklerosierungsbehandlung weiterzuführen, erschien er in den nächsten 12 Monaten nicht.

Die letzte und massivste Blutungsepisode begann am 24.1.1995 mit einer massiven Ösophagusvarizenblutung aus viertgradigen Varizen, die den Ösophagus unverändert, da unbehandelt geblieben, in seiner ganzen Länge auskleideten. Auch die gastraln Varizen hatten sich gegenüber dem Vorbefund erheblich vergrößert.

Abbildung 13 Endoskopischer Befund der Varikosis im Fundus von Patient E.S. im Januar 1995



Der in Abbildung 13 dokumentierte Befund ist repräsentativ für alle betroffenen Areale einschließlich des proximalen Korpusdrittels. Weitere schwere Varizenblutungen ereigneten sich am 25.1. mit drei, in ca. 6-Stundenabständen, aufeinander folgenden Blutungsepisoden (aus Ösophagus- und intrakardialen Varizen), am 28.1. (aus infrakardialen Varizen) und am 5.2.1995 (aus Ösophagus- und Fundusvarizen). Während insgesamt 8 Sklerosierungssitzungen, die letzte am 8.2.1995, wurden insgesamt 42ml Histoacryl®-Lipiodol® (1:1, v/v) injiziert mit Einzeldosen von 1-2ml und Gesamtmengen pro Sitzung von 2-12ml. Die Intensität der rezidierten Blutungen in diesen 11 Tagen spiegelt sich wider in der extremen Transfusionsrate: 59 Erythrozytenkonzentrate, 54 Thrombozytenkonzentrate und 42 Einheiten FFP. Bei der abschließenden proximalen Intestinoskopie am 7.3.1995, vier Tage vor Entlassung des Patienten aus stationärer Behandlung in befriedigendem Zustand mit kompensierter Leberfunktion, waren im Ösophagus und Magen keine blutführenden

Varizen mehr nachweisbar. Der terminale Ösophagus war ausreichend weit. Relevante Nekrosen lagen nicht vor.

Entgegen den Absprachen erschien Herr S. auch diesmal in der Folgezeit zu den dringlich erforderlichen Kontrolluntersuchungen nicht. Bei der Wiederaufnahme am 22.10.1995, also 7½ Monate nach den überlebten, katastrophalen Varizenblutungen, für die in Anbetracht des kompletten prähepatischen Blocks keine reale andere Therapieoption als die Sklerosierungsbehandlung bestanden hatte, befand sich Herr S. im septischen Schock mit schwerst reduziertem Allgemeinzustand. Er berichtete, dass vor drei Wochen anhaltende, an Intensität kontinuierlich zunehmende, in den letzten Tagen kolikartige, diffuse Bauchschmerzen mit Fieber bis 42°C und Schüttelfrost aufgetreten seien. Regelmäßiger Stuhlgang, zuletzt zum Morgen des Aufnahmetages, keine Hämatemesis, kein analer Blutabgang (Teerstuhl/Hämatochezie). Trotz der massiven Symptomatik hatte er bis zuletzt ärztliche Hilfe abgelehnt. Auch in der Klinik verweigerte E.S. zunächst die erforderlichen intensivmedizinischen Behandlungsmaßnahmen und die zwingend gebotene Laparotomie, die deshalb erst 12 Stunden später beginnen konnte. Die präoperative röntgenologische Thorax- und Abdomenübersicht zeigte wenig residuales Sklerosat in Projektion auf den Magenfundus sowie eine massiv aufgeweitete v. azygos, keine freie Luft, keine Ileuszeichen. Im Computertomogramm fand sich als Hauptbefund – als möglicher Hinweis auf einen ausgedehnten entzündlichen Prozess – eine inhomogene, deutliche Verdickung des gesamten Colon ascendens. Der bei der Laparotomie abgelassene Ascites war trüb serös und enthielt kulturell ausschließlich hämolysierende Streptokokken der Gruppe A. Zahlreiche massivste, stark vaskularisierte Verwachsungen mussten gelöst werden. Eiteransammlung im Bereich des Caecums. Am Caecalpol 10cm im Durchmesser große Darmwandnekrose. Das gesamte Colon ascendens war ödematös „mit teilweise ischämischen Veränderungen“. Die ischämischen Wandveränderungen reichten bis zum Colon transversum. Dazu „ausgeprägter venöser Rückstau des Magens mit pergamentartigen nekrotischen Veränderungen des Magenfundus und Magenkorpus“. Aufgrund der Gesamtsituation wurde auf eine Resektion, die „eine rechtsseitige Hemicolektomie, eine Gastrektomie und eine Splenektomie erforderlich gemacht hätten“, verzichtet und der Eingriff als explorative Laparotomie beendet. Der Patient verstarb 14 Stunden später im protrahierten Schock.

Pathologisch-anatomisch fand sich bei der Sektion weder eine Lebercirrhose noch eine Leberfibrose, sondern eine zentrolobuläre bis 30%ige großtropfige Leberzellverfettung mit leichtgradiger, chronisch, gering aktiver entzündlicher Reaktion der Periportalfelder, mit Gallengangsproliferaten und periportal Fibrose. Entscheidende Befunde waren disseminiert strangartig thrombosierte Mesenterialvenen und Thromben der kleinen Magenvenen (neben Thrombosen im großen und kleinen Netz sowie in der distalen v. lienalis). Letztere gingen mit einer „großflächigen hämorrhagischen Infarzierung der Magenhinterwand und mit einer langstreckigen, flachen Magenschleimhautulceration mit Nachweis von 300ml hämatinisiertem Blut“ einher. Als Todesursache wurde die mit Sepsis

kombinierte hämorrhagisch-phlegmonöse Colitis des Colon ascendens mit fibrinös-eitriger Peritonitis angenommen.

4.2.1.3.1.3 Fall 3

Die am 30.3.1980 geborene Patientin V.K., die nach Angaben ihrer Mutter eine neonatale Omphalitis durchgemacht hatte, erkrankte 1989 in Omsk/Sowjetunion mit einer akuten Ösophagusvarizenblutung. Laut einem vorliegenden Arztbrief aus einer dortigen chirurgischen Abteilung wurde wegen rezidivierender Ösophagusvarizenblutungen bei portaler Hypertension eine transgastrale ösophago-gastrale Varizenligatur und wegen erneuter Blutungen wenige Tage später zusätzlich eine Ligatur der a. gastrica sinistra durchgeführt.

Nach Wechsel des Wohnsitzes 1991 in die Bundesrepublik Deutschland trat bei der jungen Patientin 1992 eine erneute ÖVB auf, die mittels Varizensklerosierung behandelt wurde (Universitätskinderklinik Kiel). Angiographisch wurde ein Pfortaderverschluss diagnostiziert. Im April 1992 wurde ein mesocaval Shunt angelegt (Prof. Paquet/Bad Kissingen). 1996 wurde die Patientin splenektomiert, nachdem sich höchstwahrscheinlich zwischenzeitlich ein Shuntverschluss ereignet hatte (Details nicht bekannt). Nach einer erneuten ÖVB wurde V.K. im April 1998 als Notfall aus den Dillkliniken in Dillenburg in das Heinz-Kalk-Krankenhaus in Bad Kissingen verlegt. Dort wurden bei klinisch, sonographisch, laborchemisch und histologisch (nach Leberblindbiopsie) unauffälligem Leberbefund neben zweitgradigen ÖV „monströse Kardia- und Fundusvarizen“ diagnostiziert. Eine schwere Fundusvarizenblutung wurde erfolgreich mehrmals mit Histoacryl® sklerosiert. Wegen akuter Bauchbeschwerden (Wind- und Stuhlverhalten, Bauchschmerzen, Motilitätsstörungen) wurde die Patientin 14 Tage später erneut aufgenommen. Sonographisch zeigte sich jetzt eine komplette Thrombosierung der v. mesenterica superior, die klinisch blande verlief. Die Ursache der Thrombosierung blieb unklar. Ein Protein C/S-Mangel, eine Faktor V-Leiden-Mutation und eine Prothrombin G 20210A-Mutation wurden ausgeschlossen. Eine Behandlung mit Propranolol wurde eingeleitet. Trotz der aktuellen Varizenblutung wurde keine Indikation zur Einleitung einer Eradikationstherapie der Ösophagus- und Magenvarikose gestellt, auch nicht anlässlich einer routinemäßigen Wiedervorstellung der Patientin 9 Monate später, im Mai 1999.

Am 12.10.1999 wurde die junge Patientin wegen einer am Vortag aufgetretenen massiven Rezidivblutung aus ÖV mit liegender Sengstaken-Blakemore-Sonde aus den Dill-Kliniken/Dillenburg in die Medizinische Klinik II verlegt. Bei der Notfallendoskopie fanden sich drittgradige, nicht mehr aktiv blutende ÖV neben stark ausgeprägten MV. Diese imponierten als große, zirkuläre, subkardiale Varizenpakete und ebenso als weit nach aboral hinunterreichende, großkalibrige Varizen, die sich über das gesamte Korpus bis zur Angulusfalte erstreckten. In drei Sitzungen innerhalb von 13 Tagen wurden die Ösophagus- und kardia-nahen Varizen vollständig mit Histoacryl® okkludiert. Bei Kontrollendoskopien vor der Entlassung der Patientin sowie im Intervall am 3.7.2000 waren im Ösophagus keine blutführenden Varizen mehr nachweisbar. Im Magen sah man keine sicher durchbluteten Varizen, sondern nur multiple, vermeintlich komplett okkludierte Varizen mit teilweise aus diesen herausragenden, also in Ausstoßung begriffenen Histoacrylclots. Das Spiral-CT des Abdomens mit Kontrastmittel bestätigte den bekannten Pfortaderverschluss sowie den Zustand nach Splenektomie. Anstelle einer Mesenterialvene war ein mesenteriales Gefäßkonvolut zu erkennen. Kein Umgehungskreislauf über epigastrische Venen, die sich zart darstellten.

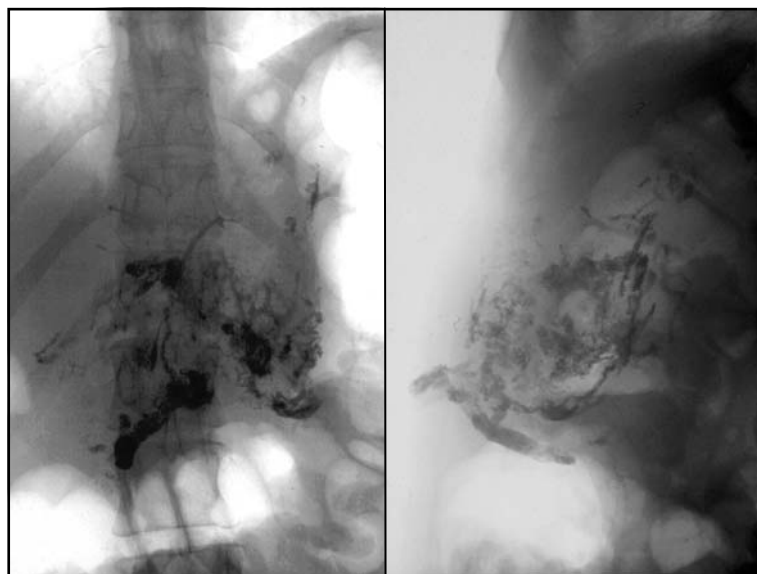
Drei Wochen später (20.7.2000) traten massive, während 7 Tage viermal rezidivierende, multilokuläre Magenvarizenblutungen mit extremem Transfusionsbedarf (35 Erythrocytenkonzentrate und 32 Einheiten FFP) auf, die neben dem wiederholten Einsatz von Ballontamponaden und mehrtägiger Glycylpressin®-Therapie als „ultima ratio“ akut und elektiv im Verlauf der nächsten 12 Monate mit insgesamt 37 ml Histoacryl®:Lipiodol® 1:1 (v/v) bis zur definitiven Varizenfreiheit im August 2001 behandelt wurden. Die Weiterführung der Sklerosierungstherapie nach Blutstillung war deshalb erforderlich, weil sich in der Folgezeit immer wieder neue Varizen im Fundus und im Corpus, bis zur Angulusfalte hinunterreichend, bildeten, eine Entwicklung, die sich schon aus dem Befund der Mesenterico- und Coeliacographie vom 11.8.2000 ableiten lassen. Dieser hatte neben einem Verschluss der Pfortader und ihrer Äste sowie der zentralen Anteile der v. mesenterica superior in Höhe des Pankreas sowie in der gesamten Magenwand ein wirres Geflecht aus Kollateralgefäßen ergeben, die teilweise auch nach ventral zur Bauchwand und ebenso in Richtung auf eine kavernös transformierte Pfortader mit multiplen kaliberschwachen Gefäßen führten, darunter ein Segment, das mit Sklerosat ausgefüllt war. Die kavernös transformierte Pfortader imitierte nicht das ursprüngliche

Versorgungsmuster der Pfortader. In Spätaufnahmen ließ sie einen spärlichen langsamen hepatopedalen Kontrastmittelfluss erkennen.

Während der noch nicht abgeschlossenen, aber schon weit fortgeschrittenen Varizenokklusion trat am 25.4.2001 eine mittelstarke fünfte Rezidivblutung mit Teerstuhl und Hb-Abfall (Transfusionsbedarf 7 Erythrozytenkonzentrate) auf, die aus einer vorsklerosierten Varize nach Ausstoßung eines Histoacryl-clots resultierte.

Anfang Juli 2001 entwickelte die Patientin kurz oberhalb des Nabels in der epigastralen Mittellinie einen knapp 1cm im Durchmesser großen Abszess, der subkutan ausgeschnitten wurde. Unter antibiotischer Therapie und lokaler Wundbehandlung persistierte die ganz allmählich rückläufige eitrige Entzündung bis zum Wundverschluss Mitte April 2002. In der Zwischenzeit kam es aus der 3-4cm tief sondierbaren Fistel, die bei forcierter Tamponade regelmäßig venös intensiv blutete, als Beweis ihres Anschlusses an das gastrale Venensystem kontinuierlich zu einer viele Monate anhaltenden Durchwanderung kleiner und mittelgroßer Sklerosatpartikel. Abbildung 14 zeigt die zuvor (6.8.2001) dokumentierte röntgenologische Abdomen-Übersicht in zwei Ebenen.

Abbildung 14 Röntgenologische Abdomen-Übersicht in zwei Ebenen (anterior-posterior und seitlich) mit durch Histoacryl®-Lipiodol®-Sklerosat induzierter Kontrastierung gastraler Varizen (6.8.2001)



Man erkennt eine durch das Lipiodol® des Sklerosatgemisches verursachte großflächige, wie ein Ausgusspräparat oder ein gastrales Phlebogramm imponierende, Kontrastierung miteinander kommunizierender kleiner, mittelgroßer und großer, irregulärer Magenvenen, die vielfach eine typisch variköse, d.h. perlschnurartige Form aufweisen. Das Sklerosat des der Bauchwand anliegenden Magens erstreckt sich nach kranial bis in den terminalen Ösophagus, nach kaudal bis zur Korpus-Antrum-Grenze sowie nach ventral, wo eine mit Sklerosat gefüllte dicke Varize an der Stelle durch die Bauchdecke hindurchtritt, die der Stelle der nachfolgenden Fistelöffnung entspricht.

Über diese kam es innerhalb von 9½ Monaten zu einer kontinuierlichen, subtotalen Extrusion des kontrastdichten Sklerosats aus den MV.

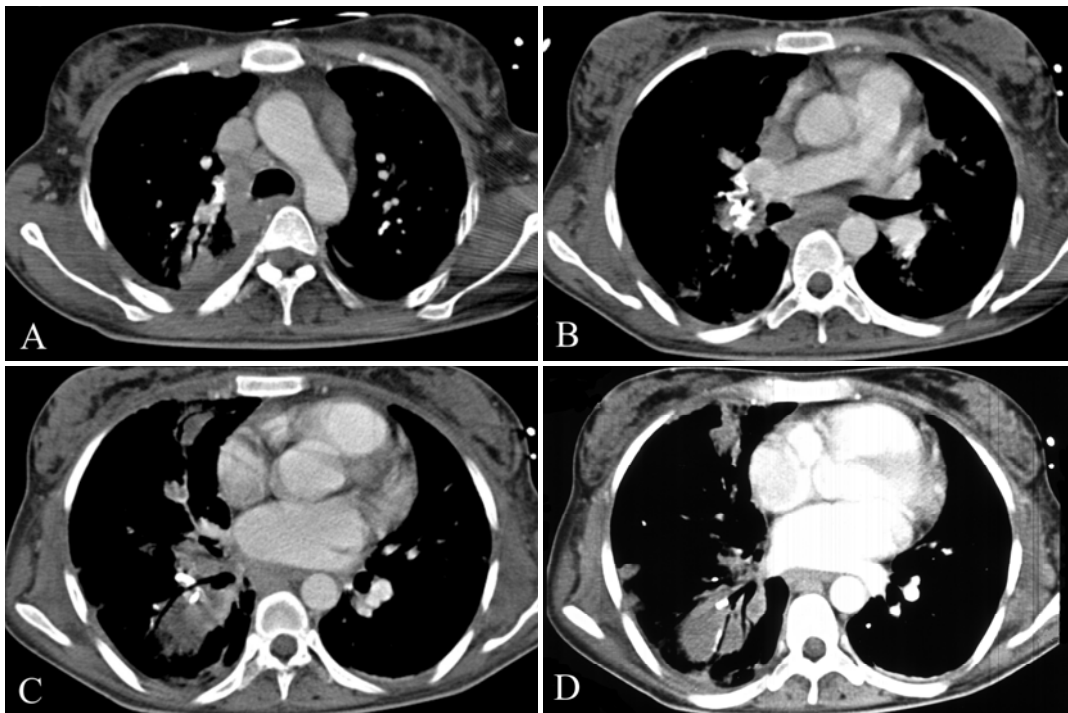
Ab dem 29.7.2004, also nach einem blutungsfreien Intervall von mehr als drei Jahren, traten bei der jungen Patientin erneut vielfach rezidivierende, gastrale Blutungen auf, für die im Verlauf von mehr als drei Wochen unter stationären Bedingungen (Transfusionsbedarf 78 Erythrozytenkonzentrate und 21 Frischplasmen), trotz zahlreicher Endoskopien während aktiver Blutungen und im blutungsfreien Intervall, keine Blutungsquelle identifiziert werden konnte. Die jeweils perakut und massiv einsetzenden Blutungen, die als hellrote Blutungen imponierten, gingen stets mit Hämatemesis einher, die schon sehr früh nach Blutungsbeginn einsetzte. Bei den wiederholten Notfallendoskopien fiel auf, dass der - eine kardiale Insuffizienz aufweisende - Ösophagus stets subtotal mit frischem Blut gefüllt war, obwohl der Magen nur als partiell blutgefüllt imponierte. Die Blutungen sistierten spontan, gelegentlich während der akuten Notfallendoskopie. Trotz sich dann unverzüglich anschließender Spülung bis zur Blutfreiheit des Magens ließ sich keine eindeutige Blutungsquelle objektivieren. Anlässlich einer erneuten Notfallendoskopie am 23.8.2004 wegen einer massiven akuten Blutung wurde nach Umlagerung der Patientin von der routinemäßigen Links-Seitenlage in die Rechts-Seitenposition und nach, wie üblich, extremer Geräteinversion, die lange gesuchte Blutungsquelle circa 1-2cm unterhalb der ora serrata gefunden. Sie war bei durch Kardiainsuffizienz nur unvollständig durch Luftinsufflation entfaltbarem Magen zuvor stets vom Blutsee bedeckt worden. Es handelte sich um eine sehr starke venöse Blutung, die aus der Tiefe eines wie ausgestanzt imponierenden, maximal 3mm großen, kreisrunden Ulcus ohne entzündlichen Randwall erfolgte, das innerhalb der durch die Vorsklerosierungen narbig veränderten Schleimhaut nicht aufgefallen war. Da es wegen der erforderlichen extremen Inversion des Endoskopes nicht gelang, auf diese Läsion gezielt Metallclips zu positionieren, erfolgte als ultima ratio zur Blutstillung eine Injektion von 1,5ml Histoacryl®-Lipiodol® 1:1 (v/v) in die Tiefe des nicht einsehbaren, vermeintlichen Ulcusgrundes, wodurch die Blutung sofort zum Stillstand kam. Seither ist keine weitere Blutung (Stand Februar 2009) aufgetreten.

Zwei Tage nach dieser intramuralen Histoacrylinjektion wurde in die Lungenstrombahn embolisiertes Sklerosierungsmaterial nachgewiesen. Das Thorax-CT nativ und nach i.v. Kontrastmittel zeigte röntgendichtes Material hauptsächlich in der rechten Unterlappenarterie, weniger in der rechten Mittellappen- und Oberlappenarterie und minimal auch in einigen Segmentarterien der linken Pulmonalarterie wie der Lingulaarterie und einzelnen Unterlappensegmentarterien (Abb. 15).

Als weiteres ließen sich multiple beiderseitige Lungenembolien nachweisen sowie eine nicht mehr ganz frische Thrombose der v. iliaca communis, v. iliaca externa und interna links. Die resultierenden Infarktpneumonien betrafen besonders den rechten Unterlappen, daneben aber auch kleinere, keilförmige Infiltrate in den übrigen Lungenlappen, betont rechtsseitig im Ober- und Mittellappen. Im Zeitverlauf kam es zur Einschmelzung der zunächst an Zahl weiter zunehmenden Lungeninfarkte,

besonders im rechten Unterlappen, hier unter Bildung von zwei bis 3cm großen Kavernen, die aber nach allmählicher Größenregression vollständig narbig verheilten. Der Krankheitsverlauf der vom 9.8. bis 17.10.2004 langzeitbeatmeten Patientin war kompliziert durch mehrere septische Schübe, wahrscheinlich infolge Keimausschwemmung aus den Infarktpneumonien, durch einen medikamentös (Rifampicin) induzierten Ikterus bis 9mg/dl Gesamtbilirubin sowie durch eine beatmungsbedingte Myositis ossificans in der distalen Quadricepsloge links.

Abbildung 15 CT-Abdomen der Patientin V.K. (Fall 3) 2 Tage nach endoskopischer Injektion von Histoacryl®-Lipiodol 1:1 (v/v) in ein rezidivierend, massiv venös blutendes iuxtakardiales Ulcus ventriculi



A: Oberlappen (Schichtebene 91mm) mit radio-opakem Embolus in Äste der rechten Pulmonalarterie mit kleinem, infarktpneumonischem Areal; B: kontrastdichtes Embolisat in abgangsnahen Ästen der rechten Pulmonalarterie zum Mittel- und Unterlappen (Schichtebene 123,3mm); C/D: pulmonal-arterielles Sklerosat im rechten Unterlappen mit ausgeprägter Infarktpneumonie (Schichtebenen 139,3 und 147,8mm)

Nach Extubation verbesserte sich der Allgemeinzustand der Patientin zunehmend. Heute ist sie uneingeschränkt rehabilitiert und beruflich voll integriert. Ihre Lungenfunktion ist normal. Eine pulmonale Hypertonie besteht nicht.

Die retrospektive Analyse des Gesamtverlaufes spricht dafür, dass die kompliziert verlaufenden Lungenembolien der Patientin mit überwiegender Wahrscheinlichkeit thrombo-embolisch verursacht waren und die pulmonalen Sklerosat-Embolien im geringeren Ausmaß an der Entstehung des schweren Krankheitsverlaufes beteiligt gewesen sind.

4.2.1.4 Ösophagusvarizen

4.2.1.4.1 Blutungen nach prophylaktischer Ösophagusvarizen-Sklerosierung

Wie aus Tabelle 33 zu entnehmen, wurden im Zeitraum 1984-2003 insgesamt 52 Patienten prophylaktisch sklerosiert. Kein Patient der Gesamtgruppe kam dadurch zu Tode. Auch erlitt niemand durch die prophylaktische Therapie eine schwerwiegende Komplikation, sieht man von postproceduralen Blutungen ab, die aber ausnahmslos durch wiederholte Sklerosierungstherapie beherrscht werden konnten.

7 der prophylaktisch sklerosierten Patienten, also etwa jeder Siebte, erlitten durch die Sklerosierung, deren Ziel stets die bleibende Varizeneradikation war, eine Blutung. In fünf Fällen handelte es sich um eine einmalige und in zwei Fällen um dreimalige Blutungsepisoden (Tabelle 33). Von den insgesamt 11 Blutungen ereigneten sich drei jenseits des dritten Monates nach Sklerosierungsbeginn, weil der betroffene Patient zu verabredeten, ambulanten Kontrolluntersuchungen nicht fristgemäß erschienen

Tabelle 33 Blutungen nach prophylaktischer Ösophagusvarizen-Sklerosierung

Patienten n	Patienten mit Blutungen n	Patienten (n) mit Anzahl Blutungen				Patienten (n), Zeitpunkt und Anzahl [#] der Blutungen (Mehrfachnennung betroffener Patienten möglich)				
		1	2	3	>3	≤7 d ¹	≤28 d ¹	≤3 M ²	≤6 M ²	≤1->4 J ³
1984-1993										
20	6	4	0	2	0	2	3	2	1 (3)	0
1994-2003										
32	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
1984-2003										
52	7	5	0	2	0	2	3	3	1 (3)	0

[#]Angaben der Anzahl in Klammern; ¹≤7 Tage bzw. >7 Tage bis ≤28 Tage; ²Monate; ³Jahr(e)

war. 8 der 11 Blutungen stammten aus durch die Sklerosierung induzierten Nekrosen, die drei restlichen aus noch nicht verschlossenen ÖV. Extraösophageale Blutungen, z. B. aus gastralen Läsionen, kamen in diesem Kollektiv nicht vor. Die meisten Blutungen waren, wie durch die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate belegt (Tabelle 34), leichtgradig. In zwei Fällen war die Blutung stärkergradig, in einem Fall massiv.

Mit zunehmender Erfahrung der behandelnden Gastroenterologen wurde die Indikation zur prophylaktischen Sklerosierung von Patienten mit dritt- und viertgradigen Varizen, insbesondere solchen mit „red wale markings“ und mit fortgeschrittener Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Klassifikation B und C), auch auf Patienten mit schnell progredienten ÖV und noch nicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Grad A) ausgedehnt. Beim Vergleich der Ergebnisse für die

Subgruppen der beiden Zehnjahreszeiträume der Tabelle 33 fiel neben einer Zunahme der Zahl prophylaktischer Sklerosierungen von 20 auf 32 Fälle auch eine massive Reduktion der Fälle mit Blutungen von 30% auf 3,1%, entsprechend 1 von 32 Patienten, auf.

Tabelle 34 Patienten mit Blutung nach prophylaktischer Sklerosierung

Name	Anzahl EK ¹	Child A/B/C	Schweregrad der ÖV 2°/3°/4°	“red colour signs” mit/ohne
1984-1993				
I.V.	4/6/2 ²	B	2	+
K.K.	3	C	2	-
H.S.	2	B	2	+
R.F.	0	B	3	-
M.C.	-/-/- ^{2#}	C	4	+
D.W.	13	C	3	-
1994-2003				
W.S.	0/0/7	A	2	-

¹Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Blutung; ²drei Blutungen; [#]Angaben zur Transfusionsrate nicht mehr zu eruieren

4.2.1.4.1.1 Sonstige Komplikationen nach prophylaktischer Sklerosierung

Bei 8 der 52 Patienten (15,4%) entwickelten sich als Folge der Sklerosierung dilatationsbedürftige entzündliche Ösophagusstenosen. Diese bedurften bis zur persistierenden Wiedereröffnung des Ösophagus teils mehrfach wiederholter Behandlungen (Tabelle 35), die in den frühen Jahren mit dem Eder-Puestow Instrumentarium und nach ihrer industriellen Verfügbarkeit überwiegend mit pneumatischen Ballonkathetern erfolgten. Komplikationen ereigneten sich dabei nicht. Ebenso wie die Blutungsrate sank als wahrscheinliche Folge zunehmender Erfahrung der Untersucher die Stenoserate

Tabelle 35 Ösophagusstenosen infolge prophylaktischer Sklerosierung, zugehörige Sklerosierungsmittel und Dosis

Name	Therapeutikum*	Bougierungen n	mittlerer Verbrauch (ml)	Gesamtverbrauch (ml)
1984-1993				
G.N.	1	1	20,9	146
M.F.	3	3	17/2,2 ¹	51/6,5 ¹
K.N.	1	2	15,7	78,5
W.A.	1	4	17,5	175
J.R.	1	2	25	175
1994-2003				
M.F.	1	1	24	48
G.F.	3	4	8,7/3 ¹	26/6 ¹
R.H.	3	1	6/4,5 ¹	30/9 ¹

*1= Polidocanol; 2= Histoacryl-Lipiodol; 3= kombinierte Anwendung; ¹Polidocanol / Histoacryl

von 25% auf 9% im Beobachtungszeitraum 1994-2003 ab. Patienten, die eine entzündliche Stenose entwickelten, hatten signifikant höhere mittlere Gesamtmengen an Aethoxsklerol[®] als die ohne Striktur erhalten (Tabelle 45). Sonstige ernste Komplikationen wurden mit Ausnahme eines Falles mit Pleuraerguss nach Sklerosierung (Tabelle 41) in diesem Kollektiv nicht registriert.

4.2.1.4.2 Therapeutische Ösophagusvarizen-Sklerosierung

4.2.1.4.2.1 Zeitpunkt der Erstblutung

Von den 112 Patienten mit therapeutischer Sklerosierungsindikation, die also definitionsgemäß vor der Sklerosierung mindestens eine Blutungsepisode aus ÖV erlitten hatten, wurde, wie die in Tabelle 36 zusammengestellten Ergebnisse erkennen lassen, bei der Hälfte (49,1%) eine aktive Blutung und bei weiteren 19,6% eine akute, aber zum Zeitpunkt der initialen Endoskopie nicht mehr aktive Blutung diagnostiziert.

Tabelle 36 Zeitpunkt der Erstblutung

Therapie/ Anzahl	Blutungszeitpunkt	Häufigkeit		Anteil an Gesamtzahl der Patienten mit Blutung %
		n	%	
gesamt	Patienten	164	100	
prophylaktische Sklerosierung 52	Patienten ohne Blutung	45		
	Patienten mit Blutung nach Erstendoskopie	7		5,9
therapeutische Sklerosierung 112	Patienten mit bekannter Blutung in Langzeitanamnese ohne aktuelle Blutung	35	31,3	29,4
	Patienten mit akuter Blutung in aktueller Anamnese ohne aktive Blutung bei Erstendoskopie	22	19,6	18,5
	Patienten mit aktiver Blutung bei Erstendoskopie	55	49,1	46,2

4.2.1.4.2.2 Persistierende aktive Ösophagusvarizenblutung

Bei allen 55 Patienten mit aktiver Blutung konnte die Blutung durch die Notfallsklerosierung gestillt werden, ohne dass in den folgenden 24 Stunden eine Rezidivblutung eingetreten ist.

4.2.1.4.2.3 Rezidivblutungen

Als Rezidivblutung gilt jede Blutung aus Ösophagusvarizen oder aus durch die Sklerosierung induzierten Nekrosen, die sich später als 24 Stunden nach der Erstsclerosierung ereignet hat.

In der Gruppe der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung in der Langzeitanamnese ohne aktuelle Blutung traten (Tabelle 37) im Verlauf der Sklerosierung bei 17,1% der Patienten, also bei etwa jedem Sechsten, erneut Blutungen auf. In der Gruppe mit akuter, aber nicht aktiver Blutung bei Erstendoskopie entwickelten 8 von 22 Patienten, also 36,4% und somit etwa jeder Dritte, im weiteren Verlauf Rezidivblutungen und in der Gruppe mit aktiver Blutung 26 (48%) von 54 Patienten. Wodurch diese auffällige Reihung der Blutungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Typus der Blutungsanamnese zustande kommt, muss offen bleiben. Anders als erwartet zeigte sich nämlich keine Korrelation mit dem Schweregrad der ÖV und/oder dem Stadium der Leberfunktionsstörung (Tabelle 38).

Tabelle 37 Rezidivblutungen nach therapeutischer Ösophagusvarizenblutung

Patienten n	Pat. mit Rezidiv- blutungen	Patienten (n) mit Anzahl Blutungen				Patienten, Zeitpunkt und Anzahl [#] der Blutungen (Mehrfachnennungen möglich)								
		1	2	3	>3	≤7 d ¹	≤28 d ¹	≤3 M ²	≤6 M	≤1 J ³	≤2 J	≤3 J	≤4 J	>4 J
therapeutische Sklerosierung 112	40	26	6	5	3 (15)	9	14 (22)	8	8 (13)	1	6 (12)	0	2	1
Blutung in Lang- zeitanamnese 35	6	5	0	1	0	0	4	0	1 (2)	0	0	0	1 ^R	1 ^R
akute / nicht aktive Blutung 22	8	3	4	0	1 (4)	2	2 (3)	2	2 (6)	0	2 ^{RR}	0	0	0
aktive Blutung 55	26	18	2	4	2 (11)	7	8 (15)	6	5	1	4 ^{RR} (10)	0	1	0

[#]Angaben der Anzahl in Klammern; ¹≤7 Tage bzw. >7 Tage bis ≤28 Tage; ²Monate; ³Jahr(e); ^{RR}Blutungen aus Varizen-Rezidiven

Von den 40 Patienten (35,7%) mit Blutung nach therapeutischer Sklerosierungsindikation bluteten 26 (65%) nur einmal bis zum Erreichen des Behandlungszieles Varizeneradikation, einzelne aber auch mehrfach. Mehr als drei Rezidivblutungen erlitten drei Patienten, davon zwei in der Gruppe mit aktiver Blutung. 39 der insgesamt 68 Rezidivblutungen traten zu Beginn der Sklerosierungsperiode während der ersten drei Monate nach Sklerosierungsbeginn auf. Von den 29 Rezidivblutungen bei 18 Patienten, die später als drei Monate nach Beginn der Sklerosierung aufgetreten waren, waren 6 Blutungen bei 5 Patienten auf Rezidiv-Varizen zurückzuführen. Die verbleibenden 23 Blutungen bei 13 Patienten betrafen Patienten, deren Eradikation nicht in der sonst üblichen Zeitspanne erreicht wurde, zum kleinen Teil wegen medizinisch begründeter Verzögerungen, weit überwiegend aber wegen schlechter Compliance, fast immer assoziiert mit Alkoholismus.

Im Gegensatz zur prophylaktischen ÖV-Sklerosierung, bei denen 8 der 11 Blutungen aus Nekrosen stammten, ereigneten sich 47 der 68 Rezidivblutungen bei therapeutischer Sklerosierungsindikation aus Varizen und nur 17 aus Nekrosen, darunter zwei Patienten mit jeweils vier und ein Patient mit drei kurz aufeinander folgenden Blutungen. Bei vier Patienten, die zu den nachfolgend beschriebenen Hospital-Todesfällen (Patienten 1, 4, 6 und 8) gehören, blieb die genaue Ursache der zum Tode führenden Blutung ungeklärt.

Tabelle 38 Prävalenz (n) des Schweregrades der ÖV und des Stadiums der Leberfunktionsstörung nach Child-Pugh der Patienten mit Rezidivblutungen in Relation zum Typus der Blutungsanamnese

Patienten 112	Schweregrad der ÖV 2° / 3° / 4°	Child-Pugh Stadium A / B / C / unbekannt
ÖVB in der Langzeitanamnese 35	2 / 3 / 1	3 / 0 / 3 / 0
akute, nicht aktive ÖVB 22	2 / 4 / 2	0 / 4 / 4 / 0
aktive ÖVB 55	9 / 9 / 8	3 / 8 / 14 / 1

4.2.1.4.3 Additive Notfallmaßnahmen bei aktiver Ösophagusvarizenblutung

Eine Ballontamponade wurde bei 14 Patienten zur Behandlung von insgesamt 24 Blutungsepisoden als Überbrückungsmaßnahme eingesetzt, davon in fünf Fällen zweimal und in zwei Fällen je dreimal. Letztere gehören zu den als Patient 5 und Patient 8 beschriebenen direkt oder indirekt blutungsbedingten Hospital-Todesfällen. Bei einem weiteren, ebenfalls indirekt blutungsbedingten Hospital-Todesfall (Patient 1) ereignete sich trotz Prämedikation mit 0,5mg Atropin und 40mg Buscopan® i.v. beim Legen einer Linton-Nachlas-Sonde wegen massiver, aktuell nicht beherrschbarer Blutung eine Asystolie. Eine sofort eingeleitete Reanimation blieb erfolglos. Obwohl es sich ausnahmslos um Blutungen aus dem Ösophagus oder um solche an oder nahe bei der Kardia handelte, wurde die Linton-Nachlas-Sonde fast gleich häufig wie die 4-lumige (Minnesota) Sengstaken-Blakemore-Sonde verwendet (Tabelle 39).

Tabelle 39 Häufigkeit additiver Notfallmaßnahmen bei Blutungen und Rezidivblutungen aus Ösophagusvarizen in Relation zum Typus der Blutungsanamnese

Patienten 112	Terlipressin Patienten ¹	Kompressionssonden	
		SBS ²	LNS ³
ÖVB in der Langzeitanamnese 35	3	0	0
akute, nicht aktive ÖVB 22	6	3(4) ⁴	3(5)
aktive ÖVB 55	14	5(9)	6

¹Anzahl (n) betroffener Patienten; ²Sengstaken-Blakemore-Sonde; ³Linton-Nachlas-Sonde; ⁴4 Behandlungsperioden bei 3 Patienten

Die Fotos der beiden Kompressionssonden nach Füllung mit 150ml (SBS) und 600ml Luft (LNS) (Abbildung 18) und die zugehörigen Messwerte, einschließlich derer nach höheren Füllungsvolumina und auf Zieldrücke des Ösophagusballons der SBS (Tabelle 40), lassen erkennen, dass die LNS schon

Abbildung 16 Form und Dimension der Ballons der Linton-Nachlas-Sonde und der Sengstaken-Blakemore-Sonde nach Luftfüllung mit definierten Volumina bzw. auf definierte Drücke (Ösophagusballon der SBS)

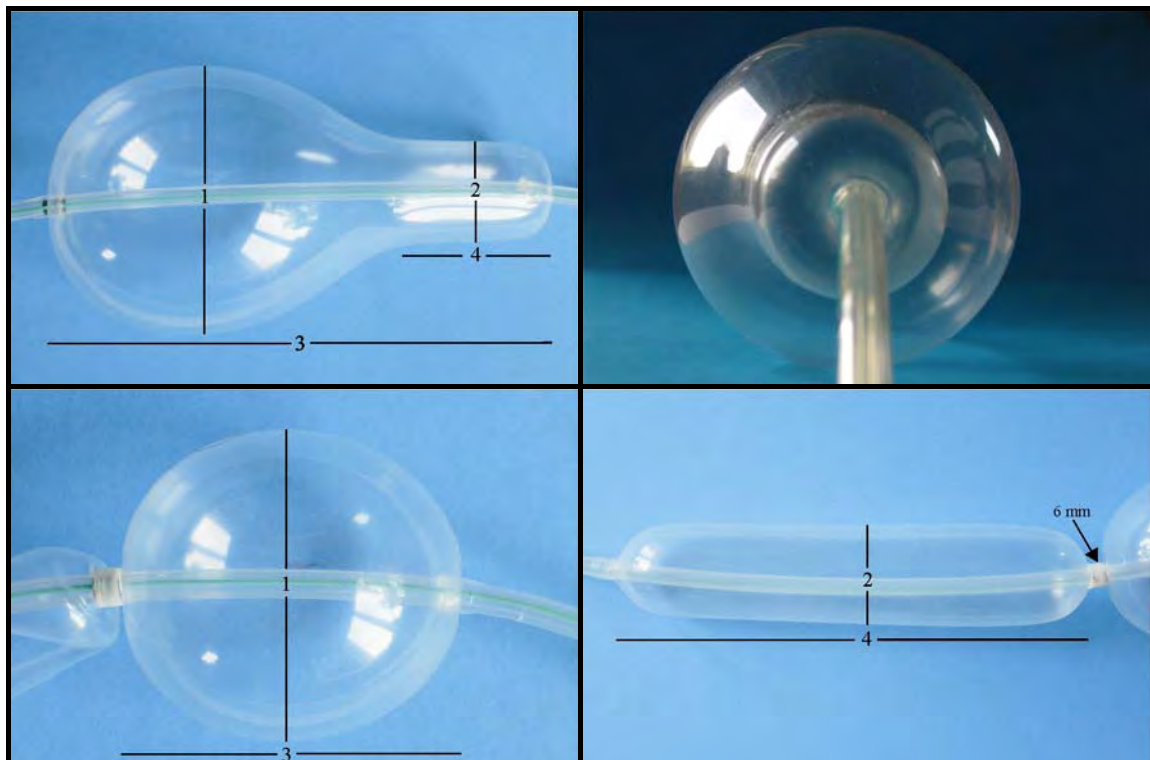


Tabelle 40 Linton-Nachlas-Sonde und Sengstaken-Blakemore-Sonde: Dimensionen der Magenballons und des Ösophagusballons in Abhängigkeit von verschiedenen, in der Literatur verwandten Füllungsvolumina bzw. Drücken

Füllung ml	Durchmesser ¹		Länge ¹		Umfang ¹	
	1*	2*	3*	4*	1*	2*
LNS						
600	85,3	34,5	155	50	265	105
700	90,3	35,0	165	50	280	110
750	93,7	35,0	170	50	290	110
SBS						
150	62,5	32,4 ²	65,0	1650	196	-
200	68,4	30,9 ³	80,0	1650	215	-
250	73,3	30,5 ⁴	80,0	1650	230	-

¹Angaben in mm; ²bei 40mm Hg; ³bei 35mm Hg; ⁴bei 30mm Hg; *grafische Zuordnung siehe Abb. 16

wegen ihrer Form eine im Magenfundus gelegene Blutungsquelle höchstwahrscheinlich nicht erreicht und deshalb zur Kompression einer Fundusvarizenblutung ungeeignet sein dürfte. Unterstellt man, dass der volle Ballonumfang der LNS an der anliegenden Kardiaregion wirksam wird, was aber wegen seiner Birnenform eher unwahrscheinlich ist, und unterstellt man weiterhin, dass durch den Ösophagusanteil des Ballons der Kardiaring auf 3,45cm aufgeweitet wird, dann verbleibt zur perikardialen Kompression hier gelegener gastro-ösophagealer Blutungen nur noch ein zirkulärer Streifen mit einer Breite von 2,5cm. Da durch den Magenballon der SBS der Kardiaring nicht aufgeweitet wird, dürfte die Auflagefläche an der Kardialia sogar größer sein als die der LNS. Als einziger theoretischer Vorteil der LNS verbleibt der größere Ballondurchmesser von 8,5cm gegenüber 6,25cm der SBS bzw. 7,3cm bei einem Füllungsvolumen von 250ml, der einem Durchtritt des Ballons bei sehr großer axialer Hiatushernie entgegenwirkt. Diesem Vorteil steht als schwerwiegender Nachteil die hohe Traktion auf die Kardialia von (500-) 1000g entgegen.

Dem Legen einer Kompressionssonde war in allen Fällen eine endoskopische Untersuchung vorausgegangen, um eine für diese Behandlung geeignete Blutungsquelle zu sichern, und in den meisten Fällen ein frustriert verlaufender Behandlungsversuch mit der i.v. Injektion von 2mg Terlipressin (Glycylpressin[®]). Routinemäßig wurde der Magenballon der Sengstaken-Blakemore-Sonde mit 150ml Luft gefüllt, hätte aber auch bei weitlumiger axialer Hiatushernie versuchsweise mit bis zu 250ml gefüllt werden können.

Bei weiteren 24 Patienten wurde Terlipressin adjuvant zur Notfallendoskopie/Notfallsklerosierung angewandt, meist in einer üblichen Dosierung von 2mg/4h für 48 Stunden, danach mit 1mg/4h über eine weitere Dauer von 3-5 Tagen^{34,88}. Weniger häufig wurde adjuvant auch Somatostatin oder Octreotid eingesetzt.

4.2.1.4.4 Komplikationen der therapeutischen Sklerosierung

Tabelle 41 beschreibt die Komplikationen, die in dieser Retrospektivstudie bei der Sklerosierung von ÖV aufgetreten sind. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 19,5% ohne Unterschied zwischen der therapeutischen (18,8%) und der prophylaktischen Gruppe (19,2%).

Ein flaches Ulcus und eine nicht tiefgreifende Nekrose wurden, solange sie nicht als Blutungsquelle in Erscheinung traten, von den für diese Studie verantwortlichen Gastroenterologen und in Übereinstimmung mit anderen Autoren^{183,209,293,342,432} als normale, wünschenswerte Schleimhautreaktion einer erfolgreichen Sklerosierungstherapie angesehen, da nur durch eine kräftige Bindegewebsproliferation einem Varizenrezidiv vorgebeugt werden kann. Sie wurden deshalb nicht zu den relevanten Komplikationen gezählt und deshalb auch nicht in Tabelle 41 gelistet, ebenso wie leichte Schmerzen, temporäres Fieber und entzündlich bedingte Ösophagusstenosen, wenn sie nur kurzdauernd auftraten und nicht behandlungsbedürftig waren. Kein Patient kam durch eine Komplikation zu Tode oder erlitt eine

relevante bleibende Schädigung. Entzündliche Ösophagusstenosen, die gedehnt werden mussten, stellten mit 16 Fällen nach therapeutischer - ebenso wie nach prophylaktischer Sklerosierung - die häufigste Komplikation dar. Ihre Inzidenz war mit 14,3% gleich häufig wie nach prophylaktischer Therapie mit 15,4%. Ihre Häufigkeit ging von 16,9% im ersten Dezennium der Retrospektivstudie auf 12,5% im zweiten Dezennium zurück. In typischer Weise entwickelten sich alle kurzstreckigen Strikturen im terminalen Ösophagus, 1-3cm oral der ora serrata, dort, wo regelmäßig zirkulär auf engstem Raum sklerosiert wird. Nicht alle Strikturen ließen sich leicht dilatieren. So reichten nur bei fünf der 16 betroffenen Patienten 1-3 Dilatationssitzungen zur Normalisierung der Ösophaguspassage aus. Zwei Patienten erwiesen sich als weitgehend dilatationsresistent und wurden insgesamt 29mal bzw. 15mal dilatiert (Tabelle 42).

Tabelle 41 Relevante Komplikationen der Sklerosierung von Ösophagusvarizen

Komplikationen	Patienten Gesamt		prophylaktische Sklerosierung		therapeutische Sklerosierung	
	n	%	n	%	n	%
blutendes Sklerosierungsulcus	2	5,7	1	10	1	4
blutende Sklerosierungsnekrose	2	5,7	0	0	2	8
entzündliche Stenose nach Sklerosierung	24	75	8	80	16	71,4
Schmerzen nach Sklerosierung	1	2,9	0	0	1	4
Pleuraerguß nach Sklerosierung	1	2,9	1	10	0	0
Fieber (Sepsis) nach Sklerosierung	1	2,9	0	0	1	4
gesamt	32	100	10	100	21	100

Tabelle 42 Ösophagusstenosen infolge therapeutischer Sklerosierung, zugehörige Sklerosierungsmittel und Dosis

Name	Therapeutikum*	Dilatationen n	mittlerer Verbrauch ml	Gesamtverbrauch ml
1984-1993				
W.K.	1	5	23,3	93
W.B.	1	7	12,7	268
A.A.	1	5	13,8	55
V.S.	3	4	19,6/1 ¹	255/1 ¹
E.H.	3	2	9,8/1	19,5/1 ¹
L.D.	3	15	23,1/2,1 ¹	185/6,3 ¹
I.E.	1	1	17,7	195
W.K.	1	1	31,9	223
I.B.	1	2	33,3	100
A.B.	1	4	13,1	52,5
H.P.	1	7	25	200
F.F.	3	29	18,4/1 ¹	202,5/1 ¹
1994-2003				
H.F.	1	8	23	115
N.U.	1	3	16,8	67
H.B.	3	4	15/2 ¹	120/2 ¹
A.W.	1	3	?	?

*1= Polidocanol; 2= Histoacryl-Lipiodol; 3= Kombination; ¹Polidocanol/N-butyl-2-cyanoacrylat

Bei dem Patienten, der insgesamt 29mal dilatiert werden musste, handelte es sich um einen Patienten mit Lebercirrhose und Pfortaderthrombose mit kaverner Transformation infolge einer im Alter von 8 Jahren aufgetretenen, später ausgebrannten, niedrig replikativen chronischen Hepatitis B, der nach einer ersten ÖVB 1984 vier Jahre später ein Varizenblutungsrezidiv erlitt und jeweils mit Polidocanol erfolgreich sklerosiert wurde. Nach Sklerosierungen mit 20ml (3.9.), 30ml (10.9.) und 50ml Aethoxysklerol® 1% (24.9.1984),

entwickelte er eine noch mit dem 9,8mm Endoskop passierbare terminale Ösophagusstenose, die nach nochmaliger Sklerosierung mit 29ml Aethoxysklerol® 1% (14.1.85) dekompensierte. Die ca. 1cm oral der ora serrata angedeutet segelartig in das Ösophaguslumen vorspringende zirkuläre Stenose konnte trotz der ungewöhnlich zahlreichen Dilatationsbehandlungen (von Oktober 1988 bis Oktober 1996) definitiv nicht behoben werden und persistierte seither als 9mm weite Stenose von kraniokaudal 1cm Länge. Die nach den jeweiligen Dehnungen bis 15mm Lumenweite unvermeidbar auftretenden Schleimhauteinrisse induzierten regelmäßig überschießende Fibrosierungen, die innerhalb von jeweils nur wenigen Tagen zur Restenosierung führten, ein Geschehen, das auch durch eine mehr als vierwöchige Begleittherapie mit 100mg Prednisolon oral täglich unbeeinflusst blieb. Die narbige Stenose erwies sich wiederholt als so derb, dass sie mittels hydrostatischer Ballondilatation nicht eröffnet werden konnte, sondern eine Dehnung mit dem Eder-Puestow Instrumentarium erforderlich machte, was grundsätzlich nur unter Röntgenkontrolle durchgeführt werden darf. Der Patient, der einmalig eine interventionsbedürftige Bolusobstruktion des Ösophagus (typischerweise nach Fleischverzehr) erlitt, hat sich durch gutes Kauen seiner Nahrung, speziell von Fleisch und Wurstwaren, dysphagiefrei an seinen anatomischen Defekt adaptiert.

Die 1920 geborene Patientin, bei der anlässlich einer Hysterektomie wegen Endometriumcarcinoms eine idiopathische Lebercirrhose (HCV Diagnostik noch nicht verfügbar) mit Verschluss der v. lienalis diagnostiziert wurde, erlitt im Dezember 1982 eine erste ÖVB. Wegen einer zweiten akuten ÖVB im Juli 1986 wurde sie am 2.7. mit 36ml Aethoxysklerol® 1% und, da die Blutung nicht zum Stillstand kam, am 4.7. mit 20ml Aethoxysklerol® 1% zusammen mit 35ml Aethoxysklerol® 0,5% sklerosiert, gefolgt von einer weiteren Sklerosierung mit 50ml Aethoxysklerol® 0,5% am 5.7.1986. Danach entwickelte sie eine hochgradige Ösophagusstenose auf Höhe der ora serrata von 0,5-1cm Länge, die in der Zeit von August 1986 bis Februar 1989 13 pneumatische Dilatationen und - wegen zu diesen Zeitpunkten sehr rigider Stenosen - zwei Bougierungen mit dem Eder-Puestow Set erforderlich machte. Zuletzt konnte eine stabile relative Stenose von 10mm Lumenweite erreicht werden, die ohne Dysphagie bei gutem Kauen toleriert wurde.

Fälle mit tiefen Ulcerationen, persistierenden retrosternalen Schmerzen, Fieber und Pleuraerguss, die auf eine transmurale Nekrose hinweisen und Vorläufer oder Begleitsymptomatik einer Mediastinitis/Perforation sind und unverzügliche Behandlungsmaßnahmen erfordern, traten im eigenen Studienkollektiv trotz der hohen Strikturrate nicht auf. Auch kam es bei keinem Patienten zu einer persistierenden ösophagealen Dysmotilität mit refraktärer Dysphagie. Ein Patient hatte, perakut beginnend, während einer vermeintlich fehlerhaften paravarikösen Injektion von 2 ml Histoacryl®-Lipiodol® auftretend, zwei Tage anhaltende, heftige retrosternale Schmerzen, die mit Analgetika behandelt werden mussten.

4.2.1.4.5 Sklerosierungsmittel: Dosis, Verbrauch und Sitzungsintervalle

Tabelle 43 Sklerosierungen: Anzahl und Intervall zwischen den Sitzungen

Sitzungen/Patient n		Sitzungen in der akuten Sklerosierungsphase*		Sitzungen bis zur vollständigen Sklerosierung		Sitzungsintervall Tage ¹	
Mittelwert ¹	Variation ²	Mittelwert ¹	Variation ²	Mittelwert ¹	Variation ²	Mittelwert ¹	Variation ²
prophylaktische Sklerosierung							
5,5	1-16	2,9	2-7	5,6	2-16	7,7	0-14
therapeutische Sklerosierung							
6,0	1-21	2,9	2-7	6,0	1-16	6,2	1-14
alle							
5,9	1-21	2,9	2-7	5,9	1-16	6,6	0-14

¹Angaben als $\bar{x}$; ²Variationsbreite; *Sklerosierungssitzungen mit Intervallen von nicht mehr als 14 Tagen

Tabelle 43 enthält eine Zusammenstellung der mittleren Anzahl der Sklerosierungs-Sitzungen, aufgeteilt in die Akutphase bis zur subtotalen Rückbildung der Varizen und in die anschließende Periode nach zwischenzeitlicher Abheilung der durch die Sklerosierung induzierten entzündlichen Schleimhautveränderungen sowie den mittleren Abstand zwischen den einzelnen Sklerosierungs-Sitzungen. Im Mittel waren 6 Sitzungen erforderlich, die im Abstand von 6-7 Tagen erfolgten.

96 Patienten wurden ausschließlich mit Aethoxysklerol 1% sklerosiert, 68 erhielten zusätzlich Histoacryl®-Lipiodol®, vier davon ausschließlich (Tabelle 44).

Tabelle 44 Dosis und Verbrauch von Aethoxysklerol® 1% und Histoacryl®-Lipiodol®

Therapeutikum	Patienten n	Einzeldepots ml ¹	Verbrauch/Sitzung ml ¹	Gesamtverbrauch/Patient ml ¹
Aethoxysklerol® 1%	160	3,1	19	101,6
Aethoxysklerol® 1% ausschließlich	96			
Histoacryl® gesamt	68	1,8	3	6,6
Histoacryl® ausschließlich	4			
kombinierte Therapie	64			

¹ angegeben als Mittelwerte $\bar{x}$

Die 24 Patienten mit Striktur bzw. die 11 Patienten mit Striktur, die mehr als drei Dilatationssitzungen benötigten, erhielten signifikant (t-Test für unpaare Proben) mehr Sklerosat als die 136 Patienten, die ausschließlich oder überwiegend mit Aethoxysklerol 1% sklerosiert wurden und keine Striktur ausbildeten (Tabelle 45).

Tabelle 45 Aethoxysklerol-Gesamtverbrauch und Ösophagusstriktur

Patienten	Anzahl Patienten	Gesamtverbrauch Aethoxysklerol ml
ohne Striktur	140	89,8±63,9
mit Striktur	24	124±77,6*
mit Striktur und >3 Dilatationsitzungen	11	149,4±79,2*

*Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$); *signifikanter Unterschied zur Gruppe sklerosierter Patienten ohne Striktur mit Signifikanzniveau $p < 0,05$

Auch waren die Patienten mit rigider Stenose, bei denen entsprechend mehr als 9 Dilatationen erforderlich waren, im Mittel in kürzeren Intervallen und im Mittel häufiger sklerosiert worden, speziell in der Spätphase bis zur definitiven Varizeneradikation (Tabelle 46).

Tabelle 46 Sklerosierung und Ösophagusstriktur

Patienten	Sitzungen/Patient n		Sitzungen in der akuten Sklerosierungsphase*		Sitzungen bis zur vollständigen Sklerosierung		Sitzungsintervall Tage	
	Mittelwert ¹	Variation ²	Mittelwert ¹	Variation ²	Mittelwert ¹	Variation ²	Mittelwert ¹	Variation ²
ohne Striktur	5,6±5,0	1-16	3,3±1,6	2-7	5,8±2,6	1-16	6,4±2,4	0-14
mit Striktur	7,4±4,4	3-21	3,4±1,1	2-7	5,7±2,4	2-11	6,8±3,3	1-14
mit Striktur und >3 Dilatations- sitzungen	9,6±3,6	5-21	3,6±1,4	2-6	7,1±3,2	4-11	5,8±3,5	1-14

¹Angaben als $\bar{x} \pm s$; ²Variationsbreite; *Sklerosierungssitzungen mit Intervallen von nicht mehr als 14 Tagen

4.2.1.4.6 Eradikation der Ösophagusvarizen

Abgesehen von den Patienten, die zuvor verstorben waren oder die begonnene Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten, wurde bei allen Patienten – mit zwei Ausnahmen – das vorgegebene Behandlungsziel der Varizeneradikation erreicht. Die Ausnahmen betrafen zwei Patienten, die nach Beseitigung sämtlicher Varizen im Bereich von 7-8cm oral des gastro-ösophagealen Überganges zweitgradige Varizen im mittleren Ösophagus zwischen 30cm und 25cm unterhalb der vorderen Zahnreihe entwickelten, die durch aus der Tiefe der Ösophaguswand kommende Zuflüsse gespeist wurden. In beiden Fällen wurde wegen relativer Kontraindikationen auf eine Beseitigung dieser nicht zur Varizenblutung neigenden Varizen verzichtet. Der eine Patient stand wegen eines Zustandes nach operativer Anlage eines klappentragenden Aortenkonduits unter einer Langzeitbehandlung mit Marcumar®. Bei dem anderen handelte es sich um den Patienten, der wegen Ösophagusstriktur und stark ausgeprägter, überschießender Fibrogenese 29mal dilatiert worden war.

4.2.1.4.7 Rezidiv-Varizen

Die Rezidivrate von ÖV nach vorheriger Eradikation betrug 5,5%, betraf also jeden 18. Patienten des Kollektivs. Aus den in Tabelle 47 zusammengestellten Ergebnissen für die Sklerosierung relevanter Parameter läßt sich keine einheitliche oder zumindest überwiegende plausible Erklärung für die Entstehung der Rezidive ableiten. Entgegen den Erwartungen hatten nur zwei der 9 Patienten, beide mit zweitgradigen Varizen, mit insgesamt 58ml und 64ml möglicherweise nicht genügend Aethoxysklerol® erhalten, um ein zur Rezidivprophylaxe ausreichendes Narbengewebe zu bilden. Andererseits aber verhinderten, wie die Fälle 3-5 der Tabelle 47 zeigen, weit überdurchschnittliche Gesamtvolumina Aethoxysklerol® nicht zuverlässig Varizenrezidive. Charakteristisch für die betroffenen 9 Patienten, die mit einer Ausnahme (Patient 9) therapeutisch sklerosiert worden waren, ist die große individuelle Variabilität der Messwerte. Einheitlich ist nur, dass es sich ausnahmslos um frühe zweitgradige Varizenrezidive handelte und dass nach der erneuten Eradikation trotz langer Nachbeobachtungsperioden – mit zwei Ausnahmen – keine weiteren Rezidive aufgetreten sind. Die Patienten

mit Varizenrezidiven wurden nach Abschluss der Erstsclerosierung im Mittel über 73 Monate deutlich länger endoskopisch kontrolliert als – wie zuvor beschrieben – das Gesamtkollektiv der therapeutisch sklerosierten Patienten über mittlere 27,9 Monate.

Tabelle 47 Varizenrezidive im Ösophagus

Patient/ ÖV ¹	Sclerosierung Sitzungen/ Verbrauch n ml	Zeitpunkt ² des Rezidivs (Monate)	Schweregrad des Varizenrezidivs	Nachsklerosierung Verbrauch ³ (Sitzungen)	Nachbeobachtungs- Periode ⁴ (Monate)
1 3°	5 140	36	2°	24 (2)	132
2 2°	4 58	11	2°	75 (4)	14
3 4°	9 188	13	2°	35 (2)	keine ⁵
4 4°	9 203	12	2°	10 (1)	51
5 4°	12 233	8-20 ⁶	2°	18 (1)-37 (3) ⁶	72
6 4°	4 15*	8	2°	4* / 96 (8) ⁷	24
7 3°	4 137	13-38-62-74 ⁸	2°	6 (1)-18 (2)- 4 (1) -5 (1)	35
8 2°	3 64	13	2°	2* / 8 (2)	3
9 3°	4 100	52	2°	20 (2)	73

¹Schweregrad der Ösophagusvarizen vor Erstsclerosierung; ²berechnet ab letzte reguläre Sclerosierung-Sitzung; ³Angabe in ml; ⁴berechnet ab letzte Nachsklerosierung-Sitzung; ⁵zu weiteren Kontrollen nicht mehr erschienen; ⁶zwei zeitlich unterschiedliche Rezidive; ⁷kombinierte Sclerosierungstherapie; ⁸vier zeitlich unterschiedliche Rezidive; *Therapie mit ml Histoacryl®-Lipiodol®

4.2.1.4.8 Mortalität

4.2.1.4.8.1 Häufigkeit und Verteilung

Die aufgeführten Todesfälle sind solche, die anlässlich eines einmaligen oder wiederholten stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik 2 aufgetreten sind. Außerhalb der Klinik aufgetretene Todesfälle blieben unberücksichtigt. Deshalb können diese Ergebnisse nicht für die Berechnung der kumulativen Überlebenszeit nach Kaplan-Meier verwandt werden.

Die registrierte Mortalität in der prophylaktisch sklerosierten Gruppe unterscheidet sich nicht von der Gruppe der therapeutisch Sklerosierten (Tabelle 48).

Tabelle 48 Mortalität

Gruppe	alle		prophylaktische Sklerosierung		therapeutische Sklerosierung	
	n	%	n	%	n	%
überlebt	111	67,7	35	67,3	76	67,9
verstorben	53	32,3	17	32,7	36	32,1
alle	164	100	52	100	112	100

Die meisten der registrierten 45 Todesfälle ohne ursächlichen Zusammenhang mit einer akuten ÖVB sind auf Herzerkrankungen oder auf Leberversagen zurückzuführen (Tabelle 49). 9 der 11 Patienten, die an Leberversagen starben, wiesen bereits zu Beginn der Therapie ein Stadium B oder C nach Child-Pugh auf. Drei der vier Patienten, die an einem hepatorenalen Syndrom starben, wurden initial als Child-Pugh C klassifiziert.

Tabelle 49 Todesursachen ohne Zusammenhang mit Ösophagusvarizenblutungen

Ursache	Patienten gesamt	prophylaktische Sklerosierung	therapeutische Sklerosierung
hepatorenales Syndrom	4	2	2
Leberversagen	11	4	7
kardiale Ursachen	12	6	6
Leberkarzinom	2	0	2
andere Karzinome	2	1	1
Blutungen	5	1	4
Pneumonie	2	1	1
Sepsis	5	2	3
Nierenversagen	2	0	2
alle	45	17	28

4.2.1.4.8.2 Blutungsbedingte Hospital-Todesfälle nach Ösophagusvarizenblutung

Tabelle 50 enthält wesentliche Charakteristika von 8 direkt oder indirekt blutungsbedingten Todesfällen nach ÖVB, gereiht nach dem Jahr ihres Auftretens. Vier der 8 Patienten (Nr. 3, 5, 6 und 7) kamen direkt durch die Blutung infolge hämorrhagischen Schocks zu Tode, davon zwei (Nr. 3 und 6), bei denen bei der Rezidivblutung entgegen den Absprachen mit den Gastroenterologen keine (erneute) endoskopische Therapie veranlasst wurde. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 7) stand über mehrere Tage wegen drei irregulärer Antikörper gegen Erythrozyten nicht ausreichend Blut zur Transfusion zur Verfügung. Zwei Patienten (Nr. 2 und 8) starben an Leberversagen, ausgelöst durch die rezidivierenden Blutungen und die damit einhergehenden komplexen medikamentösen Therapien. Ein Patient (Nr. 1) erlitt beim Legen einer Kompressionssonde trotz Prämedikation mit Atropin eine therapierefraktäre Asystolie. Der verbleibende achte Patient (Nr. 4) starb im protrahierten Herz-Kreislaufversagen, weil auf eine konsequente Weiterbehandlung verzichtet worden war. Bezogen auf die Gesamtzahl von 164 wegen ÖV sklerosierten Patienten errechnet sich eine direkt oder indirekt blutungsbedingte Mortalität von 4,9% und eine Krankenhaus-Gesamtsterblichkeit von 6,7% (11 Patienten). Nimmt man aus der Berechnung die zwei Patienten mit Leberversagen als Todesursache und ebenso den Patienten, der trotz leichter Rezidivblutung nicht stringent weiterbehandelt wurde, heraus, so reduziert sich die blutungsbedingte Letalität dieser Retrospektivstudie auf nur 3%. Bemerkenswert ist, dass die letzte Blutung in vier Fällen aus Nekrosen erfolgt war, die durch die Aethoxysklerol®-Therapie induziert wurden. 7 der 8 Patienten wiesen bereits bei der stationären Aufnahme eine hochgradige Einschränkung der Leberfunktion im Sinne eines Stadiums C nach Child-Pugh auf. Der verbleibende Patient (Nr. 3) mit Varizen zweiten Grades bot das Bild stark ausgeprägter „red colour signs“. Die Intensität der letzten (präterminalen) Blutung wurde definiert über den bei der Notfall-Endoskopie erhobenen Befund, über den klinischen Befund und den Transfusionsbedarf.

Tabelle 50 Direkt oder indirekt blutungsbedingte Hospital-Todesfälle nach akuter Ösophagusvarizenblutung

Alter und Jahr	Child-Pugh	Varizen Grad	Diagnosen	Tage ¹	Rezidiv-Blutung (n) ²	Intensität letzte Blutung	Blutung gestillt	Todesursache	
								Blutungsquelle	Folge der Blutung
44 1984 (1)	C	3	chronische Hepatitis B mit Lebercirrhose	4	1	stark	Blutungsquelle nicht gefunden	unklar, wahrscheinlich ÖV	therapieresistente Asystolie beim Legen einer Linton-Nachlas-Sonde
31 1984 (2)	C	3	erythropoetische Protoporphyrurie mit Lebercirrhose	57	4	mäßig	ja	Nekrose, nicht verblutet	Koma hepaticum bei Gesamtbilirubin 47,8 mg/dl
83 1989 (3)	B	2	idiopathische Lebercirrhose; metastasierendes kombiniertes hepatoblastisches Karzinom mit diffuser Metastasierung	24	1	stark	keine erneute endoskopische Therapie	wahrscheinlich Nekrose	hämorrhagischer Schock
73 1990 (4)	C	4	Lebercirrhose; Alkoholabusus; hepatoblastisches Karzinom (AFP 11600 IU/ml); Karzinose des Knochenmarks	29	4	leicht	keine erneute endoskopische Therapie	Nekrose	protrahiertes Herz-Kreislaufversagen
56 1994 (5)	C	4	Alkoholabusus; Lebercirrhose; alkoholisches Delir	14	4	stark	nein	Nekrose	protrahierter hämorrhagischer Schock (Verblutung)
34 1995 (6)	C	3	chronische Hepatitis B mit Lebercirrhose; HIV-Infektion mit Pneumocystis carinii Pneumonie	28	1	stark	keine erneute endoskopische Therapie	unbekannt	progredientes Leberversagen hämorrhagischer Schock
45 1999 (7)	C	3	Alkoholabusus; chronische Hepatitis C mit Lebercirrhose; irreguläre Erythrozyten-Antikörper	4	3	stark	nein	endoskopisch nicht stillbare ÖVB	hämorrhagischer Schock wegen unzureichender Blutzufuhr infolge irregulärer Antikörper
61 2001 (8)	C	4	chron. Hepatitis C mit Lebercirrhose; ÖVB mit Massentransfusion und Multiorganversagen sowie metabolischer Hirnschädigung	7	2	stark	nein	wegen fehlender Übersicht nicht identifiziert	Leberversagen; kein hämorrhagischer Schock

¹Zeit von der aktuellen ÖVB bis zum Tod; ²Blutungen aus Ösophagusvarizen und/oder aus Nekrosen infolge Sklerosierung

Entsprechend der Nummerierung in Tabelle 50 werden nachfolgend die Krankengeschichten der 8 Patienten ausführlich dargestellt.

Patient 1

44 Jahre alte Patientin mit seit zwei Jahren bekannter Lebercirrhose und chronischer Hepatitis B. In der Nacht vor der stationären Aufnahme am 21.4.1984 wiederholte, erstmalige Hämatemesis infolge ÖVB. Bei der anschließenden Notfallendoskopie nach Spülung optimale Sicht. ÖV Schweregrad 3 ohne aktuelle Blutung. Keine sicher zuordbare Blutungsquelle. Sklerosierungsbeginn mit insgesamt 42 ml Aethoxysklerol® 1%. Am 25.4. sehr starke Rezidivblutung aus dem Ösophagus, die nicht lokalisiert werden konnte. Wegen hochgradiger motorischer Unruhe der Patientin und Tachypnoe Abbruch der Endoskopie. Beim Legen einer Linton-Nachlas-Sonde kam es trotz Prämedikation mit 0,5mg Atropin und 40mg Buscopan® i.v. zu einer akuten Asystolie. Eine Reanimation blieb erfolglos.

Patient 2

31 Jahre alt gewordener Patient, bei dem seit dem 20. Lebensjahr eine erythropoetische Protoporphyrurie bekannt war, mit seit dem 11. Lebensjahr rezidivierenden Ikterusschüben und konstant erhöhter Transaminasenaktivität. Am 23.4.1984 erstmals akute ÖVB, infolge jetzt laparoskopisch und histologisch gesicherter, portal dekompensierter kleinknotiger Lebercirrhose mit massivem Ikterus (Gesamtbilirubin um 20mg/dl), die spontan zum Stillstand kam. Nach der ersten Rezidivblutung aus ÖV am 12.5.1984 Einleitung einer Sklerosierungstherapie mit 1% Aethoxysklerol®. 6 Tage, 34 Tage und 37 Tage später erneute, mäßige Rezidivblutungen, alle aus der gleichen Läsion, die beiden letzten aus einer durch die Sklerosierung induzierten Nekrosezone, die alle durch Nachsklerosierung zum Stillstand gebracht wurden. Transfusionsbedarf insgesamt 14 Erythrozytenkonzentrate. Exitus am 19.6.1984 im Koma hepaticum bei Gesamtbilirubin 47,8 mg/dl. Am Todestag keine Hinweise auf eine relevante Rezidivblutung, kein hämorrhagischer Schock. Sektionsbefunde: fortgeschrittene kleinknotige Lebercirrhose mit hochgradiger Cholestase und sehr stark ausgeprägtem allgemeinen Ikterus; umschriebene, nicht transmurale Ulceration im kranialen Bereich des unteren Ösophagusdrittels; 500 ml koaguliertes Blut (Gesamt-volumen) im Magen, wenig Blut im Duodenum und wenig angedautes Blut im Dickdarm; beiderseits Pleuraergüsse (500 bzw. 600ml), 1000ml Ascites.

Patient 3

83 Jahre alte, schwer kranke Patientin mit seit Monaten bestehender Inappetenz und progredienter Gewichtabnahme sowie diuretika-resistentem Ascites seit drei Monaten. Erstmalige Blutung am 29.10.1989 aus Varizen auf Kardiahöhe bei ÖV des Schweregrades 2 mit „red colour signs“, die spontan zum Stillstand kam. Sklerosierung am Folgetag mit Aethoxysklerol 0,5% sowie 2ml Histoacryl®-Lipiodol® um bzw. in die durch einen Fibrinnippel gezeichnete Varize. Ursache der Ösophagusvarikose war eine laborchemisch völlig stumme, idiopathische Lebercirrhose. In den folgenden drei Wochen bei sehr protrahierter Weiterführung der Sklerosierung mit Aethoxysklerol® wiederholt Erbrechen geringer Mengen salzsauren Hämatins sowie intermittierend Absetzen kleiner Mengen Teerstuhl infolge Sickerblutungen aus kardanahen Erosionen. In der Nacht zum 23.11.1989 plötzlich auftretende Dys- und Tachypnoe und akuter Blutdruckabfall ohne Hämatemesis und/oder Hämatochezie. Tod im hämorrhagischen Schock. Autopsiebefunde: klein- bis mittelknotige Lebercirrhose; im Ösophagus zwei Ulcerationen (eine 2cm durchmessende ca. 7cm oral der Kardia und eine 3cm durchmessende im Bereich der Kardia), beide als Sklerosierungsulcera endoskopisch vordiagnostiziert; reichlich Blut in Magen, Dünn- und Dickdarm (wahrscheinlich aus dem Kardia-Ulcus); 6x8cm großes hepato-cholangiozelluläres Karzinom des linken Leberlappens mit ausgeprägter intrahepatischer, lymphogener und hämatogener Metastasierung in die paraaortalen Lymphknoten, in beide Lungen und in das rechte Ovar; Peritoneal- und Pleurakarzinose mit hämorrhagischem Ascites.

Patient 4

Nach massiver, aktiver Blutung aus viertgradigen ÖV erfolgreiche Blutstillung mit Histoacryl®-Lipiodol®, 2x1,5ml, in die blutende, sehr große, kardia-nahe Varize und in derselben Sitzung Weiterführung der Sklerosierung mit Aethoxysklerol® 1%. Am 13., 14., 17. und 27. Tag nach der initialen ÖVB Auftreten von insgesamt vier Rezidivblutungen aus einer auf die Erstsclerosierung zurückzuführenden matschigen Nekrose, die jeweils durch erneute Sklerosierungen gestillt werden konnten. Während dieser 14-tägigen Periode Transfusion von insgesamt 20 Erythrozytenkonzentraten, davon 13 nach dem ersten Rezidiv, die restlichen 7 verteilt auf 8 Tage. Am 28. Tag erneute, klinisch leichte Rezidivblutung. Eine nochmalige endoskopische Therapie sowie eine konsequente Weiterführung der bisherigen Behandlung wurde vom verantwortlichen Arzt abgelehnt, wahrscheinlich wegen des bestehenden hepatozellulären Karzinoms sowie wegen des inzwischen eingetretenen schlechten Allgemeinzustandes. Tod des Patienten ca. 36 Stunden später im protrahierten Herz-

Kreislaufversagen. Laborwerte am 27. Tag: Gesamtbilirubin 17,9mg/dl, Albumin 27g/l, Cholinesterase-Aktivität 728U/l, Quickwert 84%, Harnstoff 100mg/dl, Kreatinin 1,2mg/dl, Hb 9,5g/dl.

Patient 5

56 Jahre alter Patient mit seit vier Jahren histologisch gesicherter Lebercirrhose infolge Alkoholabusus. Am 11.4.1994 Aufnahme wegen akuter ÖVB in der Vornacht im alkoholischen Delir bei portaler Dekompensation im Stadium C nach Child-Pugh. Endoskopisch ÖV Schweregrad vier. Am 12.8. erneute ÖVB. Einleitung einer Sklerosierungstherapie mit Aethoxysklerol 1%. Fünf Tage später Rezidivblutung aus sklerosierungsbedingter matschiger Nekrose im kardiahen Ösophagus. Nach erneuter Sklerosierung unter Einschluss von Histoacryl®-Lipiodol® zweite (17.8.) und dritte (21.8.) Rezidivblutung aus identischer Nekrosezone. Am 23.8. vierte, massivste Rezidivblutung, die nicht mehr gestillt werden konnte. Wegen therapierefraktären Alkoholismus keine Anlage eines TIPS. Tod am 24.8.1994 im protrahierten hämorrhagischen Schock.

Patient 6

Der 34 Jahre alte Patient wurde in Kroatien 1988 als Soldat nach einem Armee-Unfall massentransfundierte und dabei mit HIV und HBV infiziert. Letztere chronifizierte und führte zur Lebercirrhose mit ÖV, die seit 6 Monaten bekannt waren. Erste ÖVB laut Anamnese im Januar 1995. Am 17.2.1995 Aufnahme wegen massiver ÖVB bei drittgradigen ÖV im Stadium C nach Child-Pugh. Erfolgreiche Sklerosierung mit Histoacryl®-Lipiodol®. Transfusionsbedarf dabei 8 Erythrozytenkonzentrate. In den folgenden drei Wochen keine Reendoskopie entgegen den Vorgaben. Am 25. Tag nach der Sklerosierung Auftreten einer leichten und am 27. Tag einer stärkergradigen Rezidivblutung. Dennoch keine Wiedervorstellung zur therapeutischen Endoskopie. Zu diesem Zeitpunkt Vorliegen einer Pneumocystis carinii Pneumonie im rechten Unterlappen und Zeichen des progredienten Leberversagens mit Gesamtbilirubin 30mg/dl, Quick-Wert 24% und Zeichen eines sich entwickelnden hepatorenen Syndroms. Tod am 28. Tag nach Sklerosierung im hämorrhagischen Schock.

Patient 7

45 Jahre alt gewordener Patient mit Alkoholabusus seit mehr als 20 Jahren und i.v. Drogenabusus bis 1981. Seit 1993 Diagnose einer Lebercirrhose mit chronisch-aktiver Hepatitis. Seit 1993 8 stationäre Behandlungen im Zentrum für Innere Medizin, überwiegend wegen rezidivierender, oberer intestinaler Blutungen aus initial drittgradigen ÖV, aus einer Mallory-Weiss-Läsion und einer Exulceratio simplex Dieulafoy. 6/93 Anlage eines TIPS mit nachfolgend multiplen Dilatationen wegen rezidivierender Stentinsuffizienz. Bei voller Durchgängigkeit der dacronumhüllten Cragg-Prothese (8mm Ø) im Februar 1996 Pfortaderdruck 35-40mm Hg. Wegen fortdauernden Alkoholabusus keine Anlage eines 2. Shunt-Traktes, keine Indikation für eine Lebertransplantation. Beginn einer Sklerosierungstherapie 6/93, die infolge permanenter mangelhafter Kooperation des Patienten nicht abgeschlossen werden konnte. Am 8.2.1999 erneute Hämatemesis mit drei Rezidivblutungen am 9.2., am 10.2. und 11.2.. Dabei Nachweis von zwei nicht blutenden „kissing-ulcers“ im Bulbus duodeni, einer blutenden Exulceratio simplex Dieulafoy, die erfolgreich geklippt werden konnte, sowie einer rezidierten ÖVB, die zuletzt endoskopisch nicht gestillt werden konnte. Deshalb Einlage einer Sengstaken-Blakemore-Sonde. Vorher und danach wegen drei irregulärer Antikörper unzureichende Substitution von Erythrozytenkonzentraten. Bei der letzten Endoskopie am 11.2. Aspiration, dadurch respiratorische Insuffizienz und mechanische Beatmungsbedürftigkeit. Seit 9.2. akute Niereninsuffizienz wegen hepatorenen Syndroms. Tod im protrahierten Herz-Kreislaufversagen wegen unzureichender Blutzufuhr.

Patient 8

Am 24.12.2000 massive, erstmalige ÖVB mit hämorrhagischem Schock infolge Lebercirrhose bei florider, chronischer, PCR-HCV positiver Hepatitis. Stillung der Blutung aus ÖV Schweregrad 4 mit 30ml Aethoxysklerol®. Transfusion von 22 Erythrozytenkonzentraten und 12 Thrombozytenkonzentraten. Wegen beginnenden Multiorganversagens Verlegung am 26.12. in die Medizinische Klinik II. Hier bei endoskopischer Kontrolluntersuchung Nachweis eines schlecht demarkierten Sklerosierungsulcus im präterminalen Ösophagus. Varizen ohne „red colour signs“. Keine aktive Blutung. Am 15. Tag nach der Erstblutung erneute ÖVB. Wegen unzureichender Sicht Legen einer Kompressionssonde, die gegen die Regel erst nach 20 Stunden entblockt wurde. Bei der sich anschließenden Reendoskopie ließ sich keine Blutung mehr nachweisen, so dass keine endoskopische Therapie erfolgte. 10 Stunden später erneute ÖVB. Bei der daraufhin erfolgenden Endoskopie gelang es wegen der persistierenden Blutung, trotz intensiven Spülens und Absaugens sowie Weiterführung der Therapie mit Glycylpressin nicht, die genaue Blutungsquelle zu lokalisieren. Wegen zunehmender Kreislaufinstabilität und Absinken des P_{O2} auf <80% musste die Endoskopie abgebrochen und erneut eine Kompressionssonde eingelegt werden. Zu diesem Zeitpunkt wies der beatmete und niereninsuffiziente, dialysierte Patient einen Gesamtbilirubinwert von 32,6 mg/dl auf. In den

nachfolgenden Stunden kontinuierlicher Anstieg des Katecholaminbedarfs und Zusammenbruch des Gerinnungssystems. Trotz ausreichender Blutzufuhr, seit der ersten Rezidivblutung insgesamt nur 8 Erythrozytenkonzentrate starb der Patient 20 Stunden später im irreversiblen Herz-Kreislaufversagen.

5 Diskussion

5.1 Magenvarizen

Das in dieser Retrospektivstudie dokumentierte gemeinsame Vorkommen von Magen- und Ösophagusvarizen von nur 11,6%, entsprechend 19 von 164 Patienten, liegt unter den in vergleichbaren Retrospektivstudien mit großen Fallzahlen berichteten Prävalenzraten von 16,0%³⁴¹, 16,8%¹⁵⁸ und 18,0%²⁰⁴, die ihrerseits aber weit unter den „wahren“ Prävalenzraten liegen, die in umfangreichen Prospektivstudien mit 57,0%⁴¹⁹ und 78,0%²⁴⁶ ermittelt wurden. Die Unterschiede kommen höchstwahrscheinlich dadurch zustande, dass die Aufmerksamkeit selbst erfahrener Endoskopiker auf die endoskopisch leichter zugänglichen ÖV gerichtet ist und nur mäßig stark ausgeprägte Kardia- und Fundusvarizen wegen Verwechslung mit breiten Magenfalten, wegen ihres Vorkommens im hohen, meist posterioren Hinterwandbereich, wegen der bei Kardiainsuffizienz durch Luftinsufflation unzureichenden Aufdehnbarkeit des Magens und insbesondere im Falle einer Blutung wegen Blutpoolings im Fundus und proximalen Korpus leicht übersehen werden können⁹. Die Unterschiede sind aber auch ganz entscheidend von der Zusammensetzung der jeweiligen Studienpopulation abhängig, da Patienten mit MV viel häufiger fortgeschrittene Stadien der Lebercirrhose aufweisen und häufiger schon aus ÖV geblutet haben¹⁸⁷. Das bestätigt sich auch für das eigene, für valide Vergleiche eigentlich zu kleine Kollektiv, von dem nur zwei Patienten prophylaktisch sklerosiert wurden, aber 17 bereits eine oder mehrere Ösophagusvarizenblutungen überlebt hatten. Dass Patienten mit viertgradigen ÖV signifikant häufiger MV ausbilden als solche mit Varizen des Schweregrades drei³⁴¹ findet sich ebenfalls im eigenen Kollektiv wieder: mit 12 Patienten des Schweregrades vier, drei Patienten des Schweregrades drei und 5 Patienten des Schweregrades zwei. Nach Sarin *et al.*³³⁹ bilden sich MV, insbesondere solche des Lokalisationstypus GOV₁, die 75% aller MV ausmachen, häufig (59%) parallel zur Eradikation oder innerhalb von 6 Monaten nach der Eradikation von ÖV spontan zurück, was bei der zeitlichen Planung einer Elektivtherapie zu berücksichtigen ist. Diese an einem sehr großen Patientenkollektiv gewonnene Erfahrung findet sich auch in der eigenen Studie wieder, in der sich von den 15 Patienten mit junktionalen Varizen bei 11 die MV während oder nach der Sklerosierung von ÖV spontan zurückbildeten.

Obwohl MV mit 10%-36%³³⁶ seltener als ÖV bluten, sind Blutungen aus MV, insbesondere solche aus GOV₂ und IGV₁³³⁹, in der Regel schwerwiegender, erfordern größere Transfusionsraten, weisen eine höhere Mortalität^{339,384,401} und eine höhere Rezidivblutungsrate^{40,334,401} auf.

Die endoskopische Okklusionstherapie mit Gewebekleber wie N-butyl-2-cyanoacrylat ist, wie durch die Ergebnisse unkontrollierter^{163,187,263,307,274} (Tabelle 13) und kontrollierter Studien^{222,227,228,276,277,338,379} (Tabelle 14) hinreichend belegt, die Methode der Wahl zur Behandlung von MV. Sie geht jedoch mit einer unbefriedigenden, weil hohen mittleren Rezidivblutungsrate von 26% (Streuung 5,9%-100%) einher, die zudem die wahre Rezidivrate unterschätzt, da nur Erstrezidive gezählt wurden. Dies und die

immer noch zu hohe Anzahl tödlicher Blutungen aus nicht stillbaren Akutblutungen und Rezidivblutungen trotz vielfach eingesetzter, alternativer, interventioneller/operativer Notfallmaßnahmen bei Therapieversagen von im Mittel 9,7% (Tabelle 14) sowie die mittlere Eradikationsrate von nur 63% untermauern, dass die Therapie mit Histoacryl[®], die nicht standardisiert ist, noch erheblich optimiert werden muss.

5.1.1 Kasuistiken

Die ausführlich beschriebenen drei Kasuistiken von Patienten, die wegen einer besonders stark ausgeprägten gastralen Varikosis mit Histoacryl[®] sklerosiert wurden, zeigt die Vielzahl der Probleme sowie Lösungsansätze auf, die sich dabei ergeben können. Während in allen drei Fällen die viertgradigen (Fall 1 und 2) und drittgradigen (Fall 3) ÖV komplikationslos und, mit Ausnahme eines erfolgreich einmalig retherapierten Varizenrezidivs, anhaltend eradiziert werden konnten, gelang dies für die MV in den Kasuistiken 1 und 2 nicht.

5.1.1.1 Fall 1

Zur Vermeidung einer Cyanoacrylat-Embolie, die mit 19 Fallberichten und 26 Patienten (Tabelle 17), davon etwa 80% nach Sklerosierung gastraler Varizen, eine seltene Komplikation ist, wird empfohlen, das Injektionsvolumen von Histoacryl[®] gering^{67,164,360} und den Verdünnungsgrad mit Lipiodol[®] niedrig^{360,380} zu halten. Dementsprechend wurde die Sklerosierung im Falle des Patienten V.S. meist nur mit Einzelvolumina von 1-2ml Histoacryl[®]-Lipiodol[®] (1:1, v/v) und meist nur in Form von zwei Injektionen pro Sitzung durchgeführt. Gelegentlich wurde zudem die aus heutiger Sicht zu geringe Anzahl beabsichtigter Injektionen auch unterschritten, weil die Nadelspitze der verwandten Injektionskatheter nicht zuverlässig intravarikös platziert werden konnte, sondern beim Versuch die Magenschleimhaut zu perforieren - für den Endoskopiker oft unbemerkt - in die Katheterhülle zurückfederte, so dass sich bei der Injektion das Sklerosierungsgemisch auf der Schleimhautoberfläche ausbreitete und dadurch die Fortsetzung der Okklusionstherapie beeinträchtigte oder sogar verhinderte. Als ganz besonders nachteilig erwies sich das nicht optimale Zubehör dann, wenn verbliebene kleine Restvarizen sklerosiert werden sollten, die zudem durch Nekrosen oder Narben kaschiert sein können, worauf die Empfehlungen zur endosonographischen Kontrolle für eine zuverlässige Sklerosierung^{222,379} hinweisen. Erst durch die Verwendung der in jeder Hinsicht optimalen Injektionsnadel der Firma Medwork/Hoechststadt, die erst einige Jahre später verfügbar war, wurde eine stets zuverlässige Injektionstechnik möglich.

Die Okklusionstherapie kann aber auch dadurch beeinträchtigt werden, dass die Injektionsnadel sofort nach Injektionsende aus der Varize herausgezogen wird. In diesem Fall kann man dann regelmäßig beobachten, dass aus dem Stichkanal ein großer Teil des Sklerosates wieder austritt. Verbleibt die Nadel aber nach Injektionsende exakt 20 Sekunden in situ, diese Zeit ist kritisch, um eine Nadelim-

paktation zu verhindern³⁵², verbleibt das gesamte Sklerosat in der Varize. In der vorgelegten Studie wurde dies stets so gehandhabt.

Es ist anzunehmen, dass die Strategie der Okklusionstherapie in kleinen Schritten dafür verantwortlich gewesen ist, dass es im Fall dieses Patienten nicht gelungen ist, trotz etwa 50 Sklerosierungssitzungen die MV zu eradizieren und die häufigen Blutungsrezidive, insgesamt 14 in der Zeit von 1991 bis 1998, zu verhindern, die teils aus erodierten, meist neu gebildeten Varizen resultierten, aber häufig auch aus Ulcera in der Varizenwand. Um bessere Ergebnisse zu erzielen, ist es wahrscheinlich unverzichtbar, zumindest bei gastro-ösophagealen Varizen, anlässlich der ersten Sklerosierung mit N-butyl-2-cyanoacrylat nicht nur die blutende Varize vollständig zu obliterate, sondern das gesamte Varizenkonvolut, da nur eine vollständige Obliteration Rezidivblutungen verhindert. Bei zusätzlichen, den Fundus wesentlich mit einbeziehenden Varizen, insbesondere auch bei isolierten Fundusvarizen (IGV₁), sollte nach einer ausschließlich auf die Blutstillung beschränkten ersten Sklerosierung zügig abgeklärt werden, ob ein atypischer porto-systemischer Shunt, meist ein gastro-renal Shunt²⁴⁹ vorliegt. Dies sollte innerhalb der nächsten drei Tage realisiert werden, da nach drei bis vier Tagen mit durch Cyanoacrylat induzierten Gefäßwandnekrosen zu rechnen ist, die bei variköser Restzirkulation Prädispositionsstellen für erneute Blutungen sind³⁵². Lässt sich ein gastro-renal Shunt nachweisen, der weit überwiegend bei Patienten mit stark ausgeprägten Fundusvarizen vorkommt⁴¹⁸, aber bei keinem der drei hier beschriebenen Patienten, dann empfiehlt sich die möglichst umgehende und vollständige endoskopische Obliteration des Varizenkonvolutes nach magennah positionierter retrograder transvenöser Ballon-Okklusion^{184,247,358}. Spätestens zwei bis vier Tage danach sollte endoskopisch kontrolliert werden, ob eine vollständige Obliteration aller Varizen erreicht wurde. Gegebenenfalls sollten verbliebene Varizen in gleicher Sitzung nachbehandelt werden³⁵³. Fundusvarizensklerosierungen sollten, was in Gießen aus logistischen Gründen nicht möglich war, grundsätzlich röntgenologisch kontrolliert werden, um die Entwicklung embolischer Verschleppungen frühestmöglich zu erkennen. Gleichzeitig lässt sich dabei die richtige Lage der Injektionsnadel und die vollständige Auffüllung der Varize sichern, deren endoskopisches Erscheinungsbild nicht identisch ist mit ihrem radiologischen Bild³⁸⁵. Kommt es wegen Verzögerungen der Okklusion zu Rezidivblutungen, dann handelt es sich häufig, wie auch die drei eigenen Fälle belegen, um massive, lebensbedrohliche Blutungen mit hohem Transfusionsbedarf. Dies beruht darauf, dass MV im Durchschnitt großlumiger als ÖV sind, dass sie ohne zwischengeschaltete kleinlumige Venen direkt in große Venen drainieren, dass sie, insbesondere bei porto-systemischen Shunts, eine hohe Durchflussrate aufweisen und dass sie der Einwirkung von Magensäure und Pepsin ausgesetzt sind^{9,276,418}. Hohe Durchflussgeschwindigkeit, großer Gefäßdurchmesser und langsame Injektionsgeschwindigkeit verhindern einen sofortigen Gefäßverschluss und fördern die Fragmentation des Gewebekleber-Polymerisates³⁷⁴.

Die Empfehlungen zur Optimierung der Okklusionstherapie mit Gewebekleber sind plausibel. Ob sie aber in praxi zur Verbesserung der Prognose gastraler Varizenblutungen beitragen, kann nur durch zukünftige kontrollierte Studien entschieden werden.

Ziel der bei unstillbaren oder häufig rezidivierenden Varizenblutungen als therapeutische Alternative erfolgenden Anlage eines TIPS ist die Senkung des primär erhöhten porto-systemischen Druckgradienten auf $<12\text{mm Hg}$ ^{50,55,126,399} oder sogar auf $<10\text{mm Hg}$ ¹²⁷, weil bei diesen Drücken, von Ausnahmen abgesehen¹⁸⁰, keine weiteren Blutungen aus Ösophagus- und gleichermaßen auch aus MV auftreten, obwohl sich die MV nur bei 20%²²⁷, nach anderen Autoren bei weniger als 50%³³¹ zurückbilden. Tripathie *et al.*³⁹⁹ konnten jedoch nachweisen, dass diese Annahme nicht für eine Untergruppe von Patienten mit MV zutrifft, die trotz einer Drucksenkung auf $<12\text{mm Hg}$ rezidivierend weiterbluten, möglicherweise deshalb, weil deren Pfortaderdruck infolge erhöhter venöser Kollateralisation reduziert wird⁴¹⁹. Für diese Patienten wird ein Druckgradient von $<7\text{mm Hg}$ als Zielwert empfohlen, der dem Wert von gesunden Menschen entspricht³⁵⁷. Warum Patient 1 schon 6-7 Wochen nach TIPS-Anlage rezidivierend „therapierefraktär“ immer dann blutete, wenn sein Hb-Wert auf $>6\text{g/dl}$ angehoben wurde (Angaben des Heimatkrankenhauses) muss offen bleiben, weil die notwendige hämodynamische Kontrolluntersuchung unterblieb. Die Blutungen könnten auf den primär mit 13mm Hg nur bedingt zufriedenstellenden Abfall des porto-systemischen Druckgradienten zurückzuführen sein. Möglich ist aber auch, dafür spricht das gleichzeitige Wiederauftreten eines refraktären Ascites, dass ungewöhnlich früh eine jederzeit mögliche Stentstenose bei diesem Patienten aufgetreten ist, die vier Monate später in Gießen diagnostiziert und erfolgreich behandelt werden konnte. Es könnte sich auch um einen Fall mit großem Kollateralisationsvolumen infolge reduzierten kollateralen Widerstandes gehandelt haben, der eines deutlich niedrigeren Druckgradienten bedurft hätte. Ein gesteigertes Kollateralisationsvolumen wird als Erklärung dafür angenommen, dass der Pfortaderdruck von Patienten mit MV in der Regel niedriger ist als von Patienten mit ÖV^{58,90,418}. Auszuschließen ist auch nicht, dass der „neu“ aufgetretene Milzvenenverschluss für die Rezidivblutungen ursächlich war, was als sicher unterstellt werden muss für die letzte massive Blutung im November 1996 aus den beiden großlumigen und langstreckigen Fundusvarizen. Diese sind typische Folgen eines bei linksseitigem Pfortaderhochdruck hohen, vom Milzhilus über die vv. gastricae breves und posteriores resultierenden Shuntvolumens²⁰³.

5.1.1.2 Fall 2

Während bei Patienten mit therapierefraktärer Varizenblutung und linksseitigem Pfortaderhochdruck die Splenektomie die Therapie der Wahl ist²⁰³, weil durch sie die Ursache des Pfortaderhochdruckes beseitigt wird, gibt es für Patienten mit komplettem prähepatischem Block bei lebensbedrohlicher Varizenblutung weder die Möglichkeit als Notfalloption einen TIPS noch einen chirurgischen porto-systemischen Shunt anzulegen. Ebenso entfällt die Möglichkeit zur Lebertransplantation. Als ultima

ratio verbleibt eine, mit einem außerhalb Japans hohen Operationsrisiko und zweifelhafter Langzeitprognose behaftete, weitgehende Devaskularisation des Magens in Kombination mit Splenektomie und ösophagealer Transsektion^{85,206}. Selbst diese Option war im Fall der Patientin V.K. (Fall 3) nicht mehr gegeben, die ebenso wie der Patient E.S. (Fall 2) einen kompletten prähepatischen Block mit stark ausgeprägter Ösophagus- und Magenvarikose aufwies.

Da es abgesehen von einem kleinen, unzureichend definierten Teilkollektiv¹⁸⁷ keine Daten über die prophylaktische oder therapeutische Okklusionstherapie von MV mit Histoacryl® bei Patienten mit komplettem prähepatischem Block gibt, also solchen, bei denen auch die v. mesenterica superior verschlossen ist, wurden beide Patienten erstmals sklerosiert, nachdem es zu einer Varizenblutung gekommen war. Selbst zu diesem Zeitpunkt wurde beim Patienten E.S. wegen fehlender Erfahrung mit diesem Krankheitsbild nur eine einmalige palliative Sklerosierung vorgenommen und trotz zwei weiterer, kleiner Varizenblutungen wegen des potentiellen Behandlungsrisikos noch keine Indikation für eine Therapie mit dem Ziel Varizeneradikation gestellt. Erst nach der nächsten, erstmals massiven Ösophagusvarizenblutung wurde entschieden, die als Notfalltherapie begonnene Sklerosierungsbehandlung konsequent weiterzuführen. Diese Absicht scheiterte aber an der völlig fehlenden Kooperationsbereitschaft des sozial unterschichtigen, alkoholkranken und langzeitarbeitslosen Patienten. Schicksalhaft folgten 12 Monate später die, während 11 Tagen vielfach rezidivierenden, schwersten Blutungen aus wechselnden Varizen in Ösophagus und Magen, die in 8 Sklerosierungssitzungen zur Injektion von 42ml Histoacryl®-Lipiodol® zwangen und damit zur „vorläufigen“ Beseitigung sämtlicher blutführenden Varizen führten. Eine röntgenologische Dokumentation des vorläufigen Abschlussbefundes wurde versäumt. Auch diesmal kam der Patient nicht zu verabredeten Kontrolluntersuchungen.

Erst 7½ Monate später wurde er als Notfall im septischen Schock mit akutem Abdomen präfinal eingewiesen. Die zu seinem Tod führenden Organmanifestationen hatten sich während der vorhergehenden drei Wochen durch kontinuierlich zunehmende Bauchsymptome angezeigt. Dennoch hatte er bis zuletzt ärztliche Hilfe abgelehnt. Obwohl letztlich nicht auszuschließen, gibt es keine begründeten Hinweise darauf, dass die im Sektionsbefund beschriebenen Thrombosen der Mesenterialvenen und kleinen Magenvenen, die zur Sepsis bei hämorrhagisch-phlegmonöser Colitis und großflächiger hämorrhagischer Infarzierung der Magenhinterwand geführt hatten, ursächlich auf die großvolumige Histoacryltherapie zurückgeführt werden mussten. Gegen diese Möglichkeit sprachen das lange asymptomatische zeitliche Intervall zwischen Sklerosierung und finaler Pathologie und die präfinalen Röntgenbefunde der Abdomenübersicht und des abdominalen CTs ohne Kontrastmittel, die nur noch wenig röntgendichtes Sklerosat ausschließlich in Projektion auf den Magenfundus zeigten und damit die Annahme untermauerten, dass das Polymerisat zwischenzeitlich weitgehend durch Perforation in das Intestinallumen ausgestoßen worden war, was nach Literaturangaben, denen aber keine syste-

matischen Untersuchungen zugrunde liegen, nach 2-3 Monaten abgeschlossen sein soll^{240,307,364,385}, während ganz vereinzelt Varizenausgüsse - wegen minimaler entzündlicher Begleitreaktion - auch länger als ein Jahr in situ verbleiben können¹⁶³. Auch fanden sich im Sektionsbericht keine Angaben über Cyanoacrylat-Polymerisate in den thrombosierte Venen. Weiterhin verfügt der Magen über ein großes Netz kollateraler Gefäße, die seine Durchblutung problemlos auch dann sicherstellen, wenn die große Kurvatur und zwei Drittel der kleinen Kurvatur devaskularisiert werden, wie man es den Ergebnissen von Operationen nach dem Sugiura-Verfahren^{85,279,375} entnehmen kann. Prädisponierende, angeborene thrombophile Risikofaktoren (Antithrombin III-, Protein C-, Protein S-Mangel, eine APC-Resistenz, eine Faktor V Mutation oder ein Antiphospholipidsyndrom) der venösen Thrombose waren bei früheren stationären Aufenthalten des Patienten ausgeschlossen worden. Die aktuelle globale Funktionsprüfung des plasmatischen Gerinnungssystems am Aufnahmetag (INR 1,5; TZ 15sec; PTT 52sec) sprach ebenso wie eine Thrombopenie von 44000 Zellen/ μ l für eine klinisch latente Hypokoagulabilität. So blieb, wie meist, die Ursache der multilokulären Thrombosen ungeklärt.

Pathogenetisch ungeklärt blieb auch die Ursache der, anders als sonst üblich, den gesamten Ösophagus einbeziehenden Varikosis, da ein für die Diagnose eines zusätzlichen „Downhill“-Syndroms notwendiger Verschluss der v. azygos oder eine Abflussbehinderung im Verlauf der v. cava superior einschließlich ihrer Zuflüsse aus v. thyreoidea inferior und v. brachiocephalica sinistra⁴⁰² durch den Autopsiebefund ausgeschlossen werden konnte. Der röntgenologische Nachweis einer massiv erweiterten v. azygos könnte in diesem Fall für ein ungewöhnlich großes, kollaterales Rückflussvolumen über den Ösophagus sprechen, wodurch die Transportkapazität der v. azygos überschritten wurde, ein Phänomen, das aber bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde.

Gegen die Annahme eines bei „Downhill“-Syndrom sehr seltenen, venösen Verschluss-Syndroms durch eine kaudale Extension des M. cricopharyngeus^{130,283,305} sprach die Beobachtung, dass nach Okklusion der Varizen im kardianahen Bereich auch die Varikosis aus dem kranialen Ösophagusdrittel verschwand.

5.1.1.3 Fall 3

Der Krankheitsverlauf dieser Patientin mit komplettem prähepatischem Block und gesunder Leber ist durch mehrere Besonderheiten charakterisiert: durch die Ausdehnung der Magenvarikose, die eine ungewöhnlich ausgedehnte Okklusionstherapie notwendig machte, durch die Extrusion von polymerisiertem Sklerosat über eine venokutane Fistel und durch multiple pulmonale Cyanoacrylat-Embolien nach Injektion von Histoacryl®-Lipiodol® in die nicht einsehbare Basis eines rezidivierend und jeweils massiv blutenden, iuxtakardialen Ulcus ventriculi.

In keinem der verschiedenen Klassifikationssysteme für gastrale Varizen^{149,158,204,339} werden Varizen, die wesentlich über den subkardialen Bereich hinausreichen und das Korpus ventriculi bis zur Angulusfalte teilweise oder ganz mit einbeziehen als eigenständige Lokalisationsvariante erfasst.

Dennoch kommen sie, wie auch von Sarin *et. al.*³³⁹ als Einzelfall beschrieben, vor. So auch im Fall der Patientin V.K., die schon zu Beginn der Sklerosierungstherapie weit nach aboral hinunterreichende, großkalibrige Varizen im gesamten Korpus bis zur Angulusfalte aufwies, die nach Okklusion zumindest anfangs eine beachtliche Neubildungstendenz zeigten. Die ungewöhnlich großflächige Ausdehnung der MV bei dieser Patientin ist wahrscheinlich auf die massiv gestörte Gefäßanatomie mit komplettem prähepatischem Block, Zustand nach Splenektomie und Ligatur der a. gastrica sinistra sowie Fehlen eines gastrosystemischen Shunts zurückzuführen. Unter diesen Umständen konnte die splanchnische portale Zirkulation nur über ein Geflecht von Kollateralen sichergestellt werden, in die, wie angiographisch dokumentiert, auch die gesamte Magenwand einbezogen war und ebenso ein nach ventral zur Bauchwand ziehender modifizierter „Spontantalma“. Die Unterbindung wesentlicher Abschnitte dieser für die Zirkulation unverzichtbaren Kollateralen, wie bei einem bauchchirurgischen Eingriff unvermeidbar, dürfte unkalkulierbare Risiken für die Patientin beinhalten. Zwingend erforderliche operative Eingriffe sollten deshalb nur von einem besonders erfahrenen Chirurgen vorgenommen werden, der die Kollateralen weitestgehend umgehen muss.

Aus diesem Grund verblieb, als massive, rezidivierende und multilokuläre gastrale Blutungen bei der Patientin auftraten, deren Ausmaß in dem horrenden Transfusionsbedarf von 35 Erythrozytenkonzentraten in nur 7 Tagen zum Ausdruck kam, nur die Okklusionstherapie mit Histoacryl®. Bis zur vollständigen und danach persistierenden Eradikation aller MV mussten, um die junge Patientin langfristig vor weiteren lebensbedrohlichen Blutungen zu schützen, insgesamt 37 ml Histoacryl®-Lipiodol® injiziert werden, der weit überwiegende Teil in den 6 Monaten vor der röntgenologischen Abdomenübersicht, die – bislang einmalig in der Literatur – als „gastrales Varikogramm“ (Abbildung 14) die ungewöhnlich großflächige, präexistente Ausdehnung der MV erkennen lässt. Obwohl das Cyanoacrylat-Polymerisat zumindest subtotal im Verlauf von 3 Monaten durch Nekrosen in der Mukosa/Submukosa aus den injizierten Varizen ausgestoßen werden soll^{240,307,364,385}, im Fall dieser Patientin zusätzlich auch über die venokutane Fistel, entwickelte sich bei ihr, die auch 9½ Monate später noch kontrastdichtes Sklerosat in der Magenschleimhaut aufwies, in den folgenden Monaten eine asymptomatisch verlaufende, leichtgradige, narbige Einengung des Magens. Eine durch Histoacryl®-Lipiodol® induzierte kräftige Kollagenisierung^{307,415} der Narben ist erwünscht, da sie anders als nach Varizenligatur, die nur eine minimale Narbenbildung zur Folge hat und nicht zuletzt deshalb nicht zur Standardtherapie von MV gehört^{228,325,379}, vor Varizenrezidiven schützt. Das gilt ganz besonders für eine kontrollierte, circumferentielle Ulceration im Ösophagus, die als idealer Endpunkt einer Sklerosierung gesehen wird^{29,172}.

Wenn es – selten – auch dem erfahrenen Endoskopiker nicht möglich ist, eine gastrale Blutungsquelle genau zu lokalisieren, empfiehlt es sich, den Patienten während der laufenden Endoskopie von der üblichen Links-Seitenlage in die Rechts-Seitenlage umzulagern, wovon im Fall der Patientin V.K.

leider aber erst nach wiederholten frustrierten Voruntersuchungen Gebrauch gemacht wurde. Durch die Umlagerung werden Schleimhautbereiche einsehbar, die zuvor durch das Endoskop oder durch Blutpooling bedeckt waren³⁴¹. Vor der Drehung des Patienten auf dem Untersuchungstisch ist es zwingend erforderlich, das meist invertierte Endoskop zu begradigen oder – besser – bis in den Ösophagus zurückzuziehen. Andernfalls besteht ein hohes Risiko, dass das invertierte Endoskop durch das hebelartig wirkende Drehmanöver eine Ruptur im Bereich der Magenvorderwand induziert, wie zwei in Gießen detailliert bekannte Fälle belegen. Eine atypische Lagerung des Patienten kann auch immer dann unverzichtbar sein, wenn ein operativ-endoskopischer Eingriff mit potentiellem Blutungsrisiko ansteht. Dabei ist stets die Lage des Patienten zu wählen, bei der sich die Operationsstelle senkrecht über dem tiefsten Punkt des Organs befindet, damit im Falle einer Blutung die volle Sicht auf die Blutungsstelle ausreichend lange erhalten bleibt, um notwendige Blutstillungsmaßnahmen vornehmen zu können.

Zur Therapie blutender peptischer Läsionen stehen – vor der chirurgischen Therapie – endoskopisch-interventionelle Maßnahmen zur Verfügung. Unter den lokalen Injektionstherapien gilt die Injektion von verdünntem Adrenalin als Standard, gefolgt von Fibrinkleber. Thermische Verfahren, bei denen die Blutstillung durch Hitzekoagulation der blutenden Gefäße erfolgt, werden international sehr zurückhaltend eingesetzt und gelten allenfalls als Methode der zweiten Wahl. Inzwischen beginnt sich die mechanische Therapie mit dem sog. Hämoclip (Fa. Olympus/Tokio), vielfach auch nach vorheriger Injektion von Adrenalin, weltweit durchzusetzen¹. Diese Methode setzt voraus, dass die Blutungsquelle gut einstellbar ist, so dass der Clip – bei Bedarf auch mehrere – punktgenau platziert werden kann. In Situationen, in denen die konventionellen Methoden versagen, kann auch N-butyl-2-cyanoacrylat in die Läsion eines blutenden peptischen Ulcus oder eines Ulcus mit sichtbarem, aktuell nicht blutendem Gefäß^{115,202,210,220,221} oder eines Dieulafoy-Ulcus^{65,102} injiziert werden, was u.a. in zwei randomisierten kontrollierten Studien derselben Autoren gezeigt werden konnte^{220,221}. In diesen Studien gegen Fibrinkleber²²⁰ bzw. gegen hypertone Kochsalzlösung mit Adrenalinzusatz²²¹ wurde im Histoacryl-Arm eine primäre Hämostaserate von 92% (33 von 36 Patienten) bzw. von 95% (60 von 63 Patienten), eine permanente Hämostaserate von 83% (30 von 36 Patienten) bzw. 90% (57 von 63 Patienten) und eine Rezidivblutungsrate von 18% (6 von 33 Patienten) bzw. 12% (7 von 60 Patienten) erzielt.

Trotz des exzellenten hämostatischen Effektes empfiehlt es sich wegen möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen, die intraläsionale Injektion von Histoacryl[®] für Einzelfälle zu reservieren, bei denen alle anderen Behandlungsmöglichkeiten à priori ausscheiden oder unwirksam blieben und eine operative Therapie das größere Risiko darstellt. Zu den speziellen Risiken gehören die arterielle²¹⁹ und venöse¹¹⁵ Cyanoacrylat-Embolie sowie unkontrollierte lokale Nekrosen (Perforation eines Ulcus duodeni⁶⁰; pankreato-duodenale Nekrose⁴⁰⁷; Nekrose von Magenfundus und –korpus²¹⁹). Zum

Embolierisiko finden sich in der Literatur bisher drei Fälle: ein Fall mit Embolie in die Pfortader¹¹⁵ sowie zwei Fälle mit multiplen Infarkten nach arterieller Embolie von Histoacryl[®] in und über den truncus coeliacus, in die a. hepatica, in die a. gastrica sinistra sowie in multiple Milzarterien²¹⁹, von denen einer infolge Multiorganversagen starb. Hinzu kommt jetzt der Fall der Patientin V.K. mit multiplen Cyanoacrylat- und thromboembolischen Embolien nach Injektion von 1,5ml Histoacryl[®]-Lipiodol[®] (1:1, v/v) in ein 2-3mm großes, wie ausgestanzt wirkendes Ulcus, dessen tief gelegener Dom endoskopisch nicht einsehbar war. Bei dieser Patientin waren mit Ausnahme des Hämoclips alle diskutierten Therapie-Optionen einschließlich der chirurgischen Therapie nicht sinnvoll, da es sich auf Grund des klinischen Verlaufes um eine große blutende Vene handeln musste. Hämoclips ließen sich zwar in Position bringen, aber wegen der erforderlichen sehr starken Knickbildung unmittelbar iuxta-kardial nicht zuverlässig auslösen.

Lee et al.²¹⁹ empfehlen, um das Risiko einer lebensbedrohlichen Cyanoacrylat-Embolie zu minimieren, unverdünntes Histoacryl[®] in nur geringer Menge zu injizieren und die Katheterspitze möglichst nicht parallel zum Verlauf des blutenden Gefäßes auszurichten. Beides verhindert jedoch keineswegs, dass die Spitze des Sklerosierungskatheters nicht doch in das Lumen des blutenden Gefäßes zu liegen kommt und injiziertes Cyanoacrylat mit dem Blutstrom abfließt, bevor dessen Polymerisation und Fixation an der Injektionsstelle erfolgt ist. Besonders groß dürfte das Embolierisiko bei Injektion in größere Venen, wie im eigenen Fall, und ganz besonders in Arterien sein, die durch eine hohe Strömungsgeschwindigkeit bzw. ein erhöhtes Strömungsvolumen charakterisiert sind. Um dieses Risiko auszuschalten, müsste es sinnvoll sein, die zu behandelnde Läsion zuerst intensiv mit physiologischer Kochsalzlösung mit oder ohne Adrenalinzusatz zu infiltrieren, um vorhandene Gefäße vorübergehend zu komprimieren, und erst danach Histoacryl[®] zu injizieren. Dabei sollte, um den Ablauf der intraläsionalen Injektion zusätzlich noch röntgenologisch überwachen zu können, Histoacryl[®] auch weiterhin mit Lipiodol[®] gemischt werden, am besten im Verhältnis 7:3 (v/v), wie von Ogawa *et al.*²⁷⁶ als optimal bewertet.

Auf welchem anatomischen Weg die ausgeprägte isolierte Cyanoacrylat-Embolie des pulmonal-arteriellen Bettes dieser Patientin zustande gekommen ist, muss offen bleiben. Der häufigste Grund für derartige systemische Embolien, ein gastro-renal oder spleno-renal Shunt, kann ebenso ausgeschlossen werden wie der Weg über ÖV⁴⁰², da diese eradiziert worden waren. Möglicherweise erfolgte die Embolisierung über periösophageale Venen⁴³⁶ und die v. azygos/ v. hemiazygos¹⁸⁶, wofür die räumliche Nähe zur Injektionsstelle sprechen könnte. Nicht ausgeschlossen werden können auch atypische porto-systemische Kollateralen¹⁸⁶. Obwohl die Lunge typischerweise die meisten Emboli abfängt, wurden vereinzelt auch paradoxe arterielle Embolien beschrieben, die über anormale arterio-venöse pulmonale Shunts (Malformationen)^{317,330,333,380,437} oder über ein offenes Foramen ovale⁴⁰⁵ erfolgt sein sollen. Da letzteres in einer Häufigkeit von 20-30% vorkommt^{41,147,174,214}, wird auch aus

forensischen Gründen empfohlen, im Vorfeld einer Elektivsklerosierung mit Histoacryl[®] abzuklären, ob ein offenes Foramen ovale besteht, und ggf. dieses vorab zu verschließen oder - alternativ - den Patienten über sein diesbezügliches potentiell Risiko zu informieren.

5.2 Ösophagusvarizen

Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 50% der Patienten mit Lebercirrhose bereits ÖV auf⁹⁰. Im Verlauf von 10-12 Jahren entwickeln sogar 90% der Cirrhotiker Varizen, die mit der Zeit kontinuierlich an Größe zunehmen⁷². Für Patienten mit Pfortaderhochdruck anderer Ätiologie ist Gleiches anzunehmen, wenn auch die Datenlage für diese Annahme nicht vergleichbar valide ist. 25-30% der erwachsenen Cirrhotiker mit mäßig bis stark ausgeprägten ÖV erleiden innerhalb von zwei Jahren eine Varizenblutung^{137,267}. Auf Lebenszeit beträgt das Blutungsrisiko etwa 50%^{90,140}, besonders abhängig von den Risikofaktoren Child-Pugh Klassifikation, Varizengröße, „red colour signs“ und fortdauernder Alkoholabusus. Die Krankenhausletalität der akuten Ösophagusvarizenblutung ist hoch, konnte jedoch im Verlauf von zwei Jahrzehnten signifikant von über 40% (1980) auf 14% (2000) vermindert werden²²¹. Dieses Ergebnis aus einer großen französischen Leberklinik entspricht auch den Ergebnissen aus 12 Studien zur therapeutischen Sklerosierung von ÖV mit Polidocanol (Tabelle 7). In diesen Studien aus den Jahren 1985 bis 2005, die mit einer Ausnahme prospektiv kontrolliert und randomisiert konzipiert wurden, starben in ≤ 42 Tagen 76 von 462 Patienten, entsprechend 16,5%.

Wegen des hohen Mortalitätsrisikos der ÖVB bei Patienten mit Lebercirrhose wird deshalb seit mehr als zwei Jahrzehnten untersucht, ob prophylaktische Therapiemaßnahmen die Inzidenz der ersten Varizenblutung senken und die Überlebensrate steigern.

5.2.1 Prophylaktische Sklerosierung

Da prophylaktische Shuntoperationen in randomisierten, kontrollierten Studien nicht zu höheren Überlebensraten geführt haben^{80,173,313} und deshalb nicht mehr durchgeführt werden³⁵⁵ und nicht-kardioselektive β -Blocker zwar die Inzidenz der ersten ÖVB senken, die Überlebensrate aber nicht zuverlässig steigern^{36,166,218,290,387}, wurde untersucht, welchen Einfluss die prophylaktische Sklerosierung von ÖV hat, die in Europa weit überwiegend mit Polidocanol durchgeführt wird. Dabei konnte gezeigt werden, wie die in Tabelle 9 zusammengestellten Ergebnisse aus 12 Studien, davon 11 mit prospektiv randomisiertem, kontrolliertem Studiendesign, belegen, in denen die Wirkung der Sklerosierung mit Polidocanol im Vergleich zur konservativen Therapie untersucht wurde, dass durch eine prophylaktische Therapie mit Polidocanol das Blutungsrisiko und die Lebenserwartung von Patienten mit Lebercirrhose und ÖV (weit überwiegend Schweregrad 3 und 4) signifikant verbessert werden. So ließ sich bei Beobachtungszeiten von >1 bis >3 Jahren die Zahl der Erstblutungen von im Mittel 42,7% auf 18,3%, d.h. um 57,1%, die Zahl tödlicher Ösophagusvarizenblutungen von im Mittel 24,5% auf 7,3%, d.h. um 70,2%, die Gesamtzahl tödlicher Blutungen von 24,7% auf 8%, d.h. um 67,6%, und die

Gesamtsterblichkeit von 45,8% auf 25%, d.h. um 45,3%, stets signifikant senken. Die Ergebnisse sind umso bemerkenswerter, weil im Falle einer auftretenden Blutung im konservativen Behandlungsarm bei den meisten Patienten eine Notfallsklerosierung durchgeführt wurde.

Von der Sklerosierung profitieren, wie auch aus einer Metaanalyse von 19 Studien hervorgeht⁹⁰, besonders die Patienten, die ein hohes Blutungsrisiko haben, während der Krankheitsverlauf von Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko eher ungünstig beeinflusst wird, weil die Komplikationen der Sklerosierung die potentiellen Vorteile abschwächen oder sogar übertreffen. Die erhebliche Variabilität der Ergebnisse der relevanten Endpunkte dieser Studien läßt die Annahme zu, dass bislang als nicht wichtig erachtete Details zum Ablauf der Sklerosierung, die alle nicht definiert sind und deshalb sehr unterschiedlich gehandhabt werden, prognostisch bedeutsam sind. Entscheidend für den Ausgang ist jedoch, dass die Sklerosierung von mit der Methode im Detail vertrauten, also sehr erfahrenen, Endoskopikern durchgeführt wird.

In der hier dokumentierten Retrospektivstudie mit 52 Patienten verstarb kein Patient innerhalb eines Dokumentationszeitraumes von im Mittel 52 Monaten an den Folgen einer ÖVB oder einer durch die Sklerosierung induzierten Komplikation, eine Dauer, die in keiner der 12 Studien der Tabelle 9 erreicht wurde. Kein Patient wurde durch die Sklerosierung dauerhaft geschädigt. Es traten zwar bei 7 Patienten (13,5%) Ösophagusblutungen auf, bei zwei Patienten sogar dreimalige Blutungen, die aber überwiegend leichtgradiger Natur waren und ausnahmslos durch eine umgehende Sklerosierung mit gleicher Technik gestillt werden konnten. Als einzige nennenswerte Komplikation kam es bei 8 Patienten (15,4%) zu einer Ösophagusstenose, die eine einmalige oder mehrmalige Bougierung/Dilatation erforderlich machte. Die relativ häufige Entwicklung einer Stenose ist auf die in Gießen stets angestrebte, möglichst zirkumferente oberflächliche Ulceration der Ösophagusschleimhaut zurückzuführen, die als idealer Endpunkt der Sklerosierung gilt¹⁷² und die ein kräftiges Narbengewebe zur Folge hat, das die Entwicklung von Rezidiv-Varizen verhindert.

Die vorgelegten Ergebnisse belegen, dass die prophylaktische Sklerosierung von Ösophagusvarizen in der in Gießen angewandten Methode eine sinnvolle und sichere therapeutische Maßnahme ist.

Trotz der dokumentierten insgesamt guten Ergebnisse wird die Sklerosierung zur Primärprävention der Varizenblutung bisher offiziell nicht empfohlen. Therapie der Wahl ist vielmehr, wie vom Baveno IV Consensus Workshop 2005 beschlossen⁹³, auch weiterhin die Gabe von β -Blockern. Nur bei mittelgroßen und großen Varizen und bei Intoleranz von oder Kontraindikationen gegen β -Blocker, aber auch bei hämodynamischer Ineffektivität³⁹⁶, soll betroffenen Patienten die prophylaktische Ligaturbehandlung empfohlen werden⁹³. Bei diesen Empfehlungen bleibt aber unberücksichtigt, dass die Therapie mit β -Blockern keinen Einfluss auf die schicksalhaft fortschreitende Größenzunahme von Varizen hat²⁵⁵ und Varizenblutungen und ihre Folgen nur durch Varizeneradikation zu verhindern

sind. Studien mit längerer Verlaufsdauer würden mit hoher Wahrscheinlichkeit klare Vorteile der Primärprävention durch endoskopische Therapien ergeben.

Studien mit N-butyl-2-cyanoacrylat zur prophylaktischen Therapie von ÖV finden sich bei sorgfältiger Recherche nicht im Schrifttum, wahrscheinlich wegen des potentiellen Risikos, eine Cyanoacrylat-Embolie zu induzieren. Dennoch sind Studien mit Gewebekleber auch zur prophylaktischen Therapie von ÖV wünschenswert, weil sie, wie später noch kommentiert wird, bei Anwendung in optimierter Technik bei vergleichsweise minimalem Risiko zu besseren Ergebnissen der ÖV-Sklerosierung führen dürften als mit Polidocanol.

5.2.2 Therapeutische Sklerosierung

Nach einer ersten Varizenblutung besteht ein besonders hohes Risiko einer Rezidivblutung. Es beträgt, falls der Patient unbehandelt bleibt, in der ersten 3-4 Tagen nach der Blutung über 50%^{38,96,138,252,281}, bleibt aber auch in den nachfolgenden 5-6 Wochen noch hoch und sinkt dann über die Zeit allmählich ab¹³⁸. Im Langzeitverlauf addiert sich das Risiko auf ca. 70%^{48,49}. Mit den Blutungen assoziiert sind hohe Mortalitätsraten. All dies unterstreicht nachhaltig die Bedeutung einer frühen und effektiven Sekundärprophylaxe.

Bei keinem der 55 Patienten mit aktiver ÖVB bei der Erstendoskopie in dieser Studie persistierte die Blutung nach Sklerosierung oder trat innerhalb der nächsten 24 Stunden erneut auf. Im Gegensatz dazu betrug die persistierende mittlere Blutungsrate in 7 kontrollierten Studien (Tabelle 7) für Blutungen, die entweder primär durch Polidocanoltherapie nicht gestillt werden konnten^{119,296,362} oder die nach primärer Blutstillung innerhalb von 24 Stunden rezidierten^{28,287,310,362,440}, 20,6% (Schwankungsbreite 4-35%), betraf also jeden fünften Patienten. Dennoch war die aus unstillbaren akuten Ösophagus-varizenblutungen resultierende Rate der ausschließlich blutungsbedingten Todesfälle in den Studien der Tabelle 7 relativ gering, weil nach Versagen der Polidocaltherapie, mit einer Ausnahme¹¹⁹, regelmäßig alternative Blutstillungsverfahren einschließlich TIPS und chirurgischer Maßnahmen zur Anwendung kamen.

Die häufigste und deshalb insgesamt bedeutendste Komplikation der therapeutischen Sklerosierung mit Polidocanol ist die Rezidivblutung, die bei 40 der 112 Patienten des eigenen Kollektivs und somit bei etwa jedem dritten Patienten irgendwann nach Sklerosierungsbeginn bis zum Erreichen der Varizeneradikation und danach im Laufe der Langzeitüberwachung aufgetreten ist. Im Gegensatz dazu erlitten im Mittel nur 23±14% (Streubreite 8-61%) von insgesamt 516 Patienten in 13 vergleichbaren kontrollierten Studien, eine nur 24 Stunden umfassende Studie blieb statistisch unberücksichtigt²³⁰, eine Rezidivblutung. Die aus diesen Studien in Tabelle 7 zusammengestellten Ergebnisse lassen aber erkennen, dass in 7 der 14 Studien die Beobachtungszeiträume auf nur wenige Tage^{28,119,230,296,299,362} bis maximal 2,5 Monate²⁵ beschränkt waren. In den verbleibenden, dazu auswertbaren Studien^{14,151,238,310,440} traten Rezidivblutungen innerhalb der ersten 6 Wochen nur etwa halb so häufig auf wie in den

nicht weiter definierten Zeiträumen danach. Hätte man in allen Studien die Verläufe über mehrere Jahre erfasst, dann würden die Rezidivblutungsraten höchstwahrscheinlich deutlich höher liegen, was die 35,7%ige Rate in der sich im Mittel über 2½ Jahre erstreckenden Retrospektivstudie relativiert.

Angaben zur absoluten Anzahl von Rezidivblutungen oder zur Häufigkeit individuell rekurrerender Blutungen finden sich in den wiederholt zitierten 14 kontrollierten Studien mit therapeutischer Indikation zur Polidocanoltherapie von ÖV nicht.

Drei dieser Studien mit zusammen 98 Patienten und mit einer Beobachtungsdauer von mehr als 30 Tagen^{14,25,440} enthalten Angaben zur Pathologie der Blutungen, nämlich bei 15 Patienten aus ÖV (13,3%) und bei 7 aus sklerosierungsbedingten Nekrosen/Ulcera (7,1%). In der eigenen Studie resultierte nicht jede dritte, sondern nur jede vierte Blutung aus einer unkontrollierten Gewebeschädigung.

Rezidivblutungen aus ÖV während der Sklerosierung mit Polidocanol sind weit überwiegend darauf zurückzuführen, dass es mehrere Wochen bis Monate dauert, bis alle Varizen eradiziert sind. Während dieser Zeit dauert das Blutungsrisiko aus noch nicht vollständig thrombosierte Varizen nicht nur an, sondern ist sogar durch die nach paravasaler Injektion von Aethoxysklerol® induzierte großflächige, intensive granulozytäre Entzündung mit Periphlebitis/Endophlebitis der Varizenwand^{153,292,366} erhöht. Es ist davon auszugehen, dass Versuche deshalb den Zeitraum bis zur Eradikation durch intensiveres Sklerosieren, d.h. durch größere Einzeldosen, gesteigerte Anzahl der Injektionen und somit durch ein größeres Gesamtvolumen sowie durch verkürzte Behandlungsintervalle oder durch die Verwendung von 2%igem²⁸ oder 3%igem^{310,438} Polidocanol, zu verkürzen, das Risiko für Blutungen aus bis tief in die Ösophaguswand reichenden Nekrosen/Ulcera steigern und im schlimmsten Fall auch zur Ösophagusperforation mit phlegmonöser Entzündung und Mediastinitis führen können. Zudem kann auch eine unbeabsichtigt fehlerhafte Mehrfachinjektion an identische oder sich überschneidende Stellen im Ösophagus, insbesondere bei Notfallsklerosierung, erfolgen oder - beabsichtigt -, wenn durch eine übliche Polidocanoldosis eine Blutung nicht gestillt werden kann und deshalb mehr Sklerosat injiziert wird.

Die Absicht durch eine ausschließlich intravariköse^{25,438,440} oder eine kombinierte intra-/paravariköse Polidocanolinjektion^{14,28,119,151,296,362} eine gesteigerte endovariköse Entzündung (bei geringerer paravariköser Gewebeschädigung) zu erreichen, ist äußerst fragwürdig, weil ihre Effektivität durch keine kontrollierte Studie belegt ist. Zudem ist anzunehmen, dass die wässrige Injektionslösung sofort durch den Blutstrom abtransport wird und somit am Applikationsort nur geringe Wirkung entfalten kann. Durch die schnelle intravasale Verteilung kann es aber zu ernsten, systemischen unerwünschten Wirkungen kommen. Besonders bedeutsam könnte die erwiesene, dosisabhängige, negativ inotrope³⁹², dromotrope und chronotrope Wirkung^{20,392} werden. Es wird deshalb empfohlen, falls eine Sklerosierung eines Patienten mit Schock- oder Präshock-Symptomatik unumgänglich sein sollte, die

Polidocanoldosis möglichst gering zu halten, d.h. nur soviel zu injizieren, wie zum Erreichen des Blutungsstillstandes nötig ist. Kasuistiken über kardiologische Zwischenfälle, überwiegend in Form von Rhythmusstörungen, meist Badykardien, einschließlich Herzstillstand^{23,169,241,361} und über Fälle von tödlich verlaufendem Herz-Kreislauf-Versagen^{3,194,169,292,291} sollten jeden Gastroenterologen zur Beachtung dieser Vorsichtsmaßnahmen mahnen.

Während Rezidivblutungen aus ÖV mit erneuter Sklerosierung behandelt werden, vielfach alternativ zu Polidocanol auch mit Histoacryl^{®238}, und bei fortdauernder Blutung neben der Behandlung mit vasoaktiven Medikamenten als effektive Therapieoption insbesondere auf die Anlage eines TIPS zurückgegriffen werden kann, ist die Behandlung von Blutungen aus tiefen Ulcerationen, da bisher wissenschaftlich völlig negiert, dem evidenzfreien Ermessen des behandelnden Gastroenterologen überlassen.

Die wichtigste Maßnahme besteht in der Vermeidung tiefer Ulcerationen durch stringentes Einhalten eines formal adäquaten Sklerosierungsablaufes. Obwohl der optimale Sklerosierungsmodus erst noch durch kontrollierte Studien definiert werden muss, empfiehlt es sich nach Ansicht der für diese Studie verantwortlichen Gastroenterologen maximale Einzeldosen von 3ml Aethoxysklerol[®] 1% bei maximalen Gesamtdosen pro Sitzung von 30ml und Behandlungsintervalle von nicht weniger als 7-10 Tage einzuhalten. Vermieden werden sollten kurzfristig erfolgende Wiederholungssklerosierungen durch unzureichend informierte Dritte im Notfall, was in Gießen zeitweise in Ermangelung klar definierter Kompetenzen in Einzelfällen nicht vermieden werden konnte. Von Bedeutung ist weiterhin eine stets zuverlässige Positionierung der Injektionsnadel in der Submukosa. Kommt es während der langsamen Injektion des Sklerosats zu keiner akuten Schwellung der Schleimhaut, liegt die Nadelspitze zu tief und muss umgehend korrigiert werden. Gleiches gilt, wenn mit Injektionsbeginn eine schnell aufschießende großflächige Quaddel entsteht und dadurch eine zu oberflächliche Nadellage anzeigt. Da Ballonsonden schon alleine Druckulcera in 40% der Fälle hervorrufen⁴³ und es Hinweise darauf gibt, dass durch eine Kompressionstherapie unmittelbar vor einer Sklerosierung oder als Notfallindikation nach einer Sklerosierung die Inzidenz tiefer Nekrosen steigert^{316,239} und dadurch das Perforationsrisiko erhöht¹⁵³, empfiehlt es sich, ihre Liegedauer kurz zu halten oder auf ihre Anwendung zu verzichten. Da Blutungen aus Nekrosen auch mechanisch durch das Endoskop oder indirekt durch ein dabei ausgelöstes Würgen des Patienten provoziert werden kann, sollte beim endoskopischen Nachweis noch nicht demarkierter, großflächiger Nekrosen eine begonnene Untersuchung sofort beendet werden.

Ist eine Blutung aus tiefen Ulcerationen/Nekrosen eingetreten, so ist zunächst ein Behandlungsversuch mit Terlipressin vor Octreotid¹⁷⁰ sinnvoll, wodurch leichtere Blutungen gestillt werden können. Eine Sengstaken-Blakemore-Sonde - und nur diese - sollte nur in Fällen vital bedrohlicher Blutungen als Überbrückungsmaßnahme zum Einsatz kommen. Da eine durch die Varikose bedingte Komponente

für die Blutung nicht ausgeschlossen werden kann, nicht zuletzt wegen der komplexen Anatomie des kaudalen Ösophagus¹⁸⁹, ist auch ein Behandlungsversuch mit Histoacryl® in eventuell noch vorhandene, kaudal der Blutungsquelle gelegene Varizen sinnvoll und als letzte Maßnahme die Unterspritzung der Läsion mit einer möglichst geringen Menge 0,5%igem Polidocanol. Ein weiterer, denkbarer Behandlungsversuch bestünde in der Einlage eines gecoverten Ösophagusstents, während eine Ösophagustranssektion wegen des meist schlechten Allgemeinzustandes betroffener Cirrhosepatienten und wegen zu erwartender operationstechnischer Probleme beim Setzen von (stabilen) Nähten in einem durch Ödembildung und Nekrosen vorgeschädigten Ösophagus eher kontraindiziert sein dürfte. Die grundsätzlich von sklerosierungsbedingten tiefen Nekrosen/Ulcerationen ausgehende vitale Bedrohung betroffener Patienten kommt auch darin zum Ausdruck, dass in dieser Studie, wie nachfolgend noch im Detail beschrieben, von 8 Patienten, die direkt oder indirekt an einer Rezidivblutung zu Tode kamen, vier präterminal aus Nekrosen/Ulcerationen geblutet haben, von denen zwei verblutet sind.

Da Cyanoacrylat, anders als Polidocanol, in einer einzigen Sitzung durch den infolge Polymerisation in wenigen Sekunden einsetzenden Gefäßverschluss eine zuverlässige, sofortige Blutstillung bewirkt und in derselben Sitzung auch alle anderen ÖV vollständig okkludiert werden können, stellt sich die Frage, ob CA nicht besser zur Behandlung von ÖV geeignet ist. Aus prospektiven klinischen Studien^{87,120,134,262,302,308,309,385,439} (Tabelle 11) und aus kontrollierten Studien^{111,119,238,240,364,385} (Tabelle 12) ist bekannt, dass durch eine CA-Therapie in 93-100% eine anhaltende Stillung blutender Varizen erreicht werden kann. Rezidivblutungen konnten im Langzeitverlauf nur durch eine kombinierte paravariköse Therapie mit Polidocanol reduziert werden (Tabelle 11). In kontrollierten Studien^{111,119,238,240,364,385} wurde im Cyanoacrylatarm die Anzahl tödlicher Rezidivblutungen massiv reduziert, während die Rezidivblutungsrate nur gering gesenkt werden konnte (Tabelle 12). Damit wurde dokumentiert, dass CA zur Behandlung akuter Blutungen aus ÖV und ösophago-gastralen Varizen unverzichtbar ist, insbesondere wenn die Blutung aus großen Varizen resultiert, was der Regelfall ist, und vorausgesetzt, dass die Therapie von ÖV mit einem Gewebekleber sicher ist.

Entscheidendes Argument gegen den häufigeren oder regelmäßigen Einsatz von N-butyl-2-cyanoacrylat auch zur Therapie von ÖV ist das damit verbundene Risiko einer CA-Embolie, die aber insgesamt ein seltenes Ereignis^{164,222,274} ist. Die bis 2007 mitgeteilten Fälle (Tabelle 17) ereigneten sich weit überwiegend bei der Behandlung von Fundusvarizen und nur ausnahmsweise^{330,351,402} bei der Therapie von ÖV. Nur zwei dieser vier Fälle sind pathophysiologisch hinreichend geklärt. Dem einen Fall³⁵¹ liegt am ehesten eine fehlerhafte intraarterielle Injektion zugrunde, während der andere Fall⁴⁰², mit um 19 Tage verzögert auftretender klinischer Symptomatik, auf die Injektion von (nur 0,5ml unverdünntem) CA in eine einzige, nur 4cm lange, blutende Downhill-Varize kurz oberhalb ihres

Abflusses in die v. hemiazygos / v. azygos zurückzuführen war. Die Deutung der Ursache für die Embolien in den beiden verbleibenden Fällen ist spekulativ, faktisch unbegründet.

Zur Vermeidung von Embolien wird empfohlen, Histoacryl® mit dem wasserunlöslichen, jodhaltigen Kontrastmittel Lipiodol® zu verdünnen, was zwar die Polymerisation verzögert, aber erlaubt, die Injektion röntgenologisch zu kontrollieren, so dass sofort zu erkennen ist, dass das CA sicher intra-varikös platziert wird und dass kein Wirkstoff in andere Gefäßbereiche abfließt. Die meisten Autoren präferieren eine Mischung im Verhältnis 1:1, andere ein Mischungsverhältnis von 1:0,6⁶¹ oder 7:3²⁷⁶, weiterhin eine langsame Injektionsgeschwindigkeit, um ein Abströmen von noch nicht polymerisiertem CA insbesondere in großlumigen Varizen zu verhindern, geringe Einzeldosen, meist nur 1ml der Mischung, und geringe Gesamtvolumina pro Sitzung. Das Einhalten dieser überwiegend theoretisch begründeten Vorsichtsmaßnahmen schützt aber keineswegs vor CA-Embolien^{61,101,201}. Für großlumige Varizen könnte ein von diesem Vorgehen abweichendes Behandlungsschema mit größerem Injektionsvolumen und schneller Injektionsgeschwindigkeit prognostisch günstiger sein, da experimentelle Studienergebnisse dafür sprechen³⁷⁴, dass ein zu geringes Injektionsvolumen und eine langsame Injektionsgeschwindigkeit die CA-Fragmentation begünstigen. Die nach Histoacryl®-Therapie beschriebenen, im Vergleich zu Polidocanol nur gering gesenkten Rezidivblutungsraten weisen darauf hin, dass die Strategie der geringen Volumina das Ziel, einen vollständigen Verschluss in einer Sitzung zu erreichen, verhindert und Blutungsrezidive fördert. Als ätiopathogenetische Ursachen für Rezidivblutungen bei vorhandener Restzirkulation nach vorausgegangener Okklusionstherapie werden eine nicht vermeidbare, starke lokale Erhitzung des Gewebes durch den chemischen Prozess der Polymerisation und eine, von löslichen Degradationsprodukten des Polymerisates ausgelöste, akute nekrotisierende Entzündung der Varizenwand^{415,431} angenommen.

Um das Risiko für CA-Embolien weitgehend auszuschließen und gleichzeitig die Okklusion aller ÖV in einer Sitzung anzustreben, muss, wie bei einigen eigenen Fällen dieser Studie erfolgreich angewandt, die Strömungsgeschwindigkeit/Flussrate in allen Varizen drastisch reduziert werden, was durch kräftige paravariköse Depots mit physiologischer Kochsalzlösung erreicht werden kann, in Fällen mit massiver aktiver ÖVB unterstützt durch eine zusätzliche Therapie mit Terlipressin. Die Blockade beginnt aboral der durch die Indexblutung charakterisierten Varize, in die danach soviel Histoacryl-Gemisch injiziert wird, wie zur Blutstillung erforderlich ist. Es folgt die Blockade aller übrigen ÖV durch paravariköse Depots auf Höhe des mittleren Ösophagus, 3-4cm kaudal der bei ca. 25cm aboral der vorderen Zahnreihe gelegenen Stelle, an der die Varizen wegen des Übertritts des Blutes in die v. azygos aus dem Oberflächenprofil der Speiseröhre verschwinden. Danach können dann alle Varizen im Bereich der suprakardialen 6-8cm mit soviel Einzelinjektionen von jeweils 1-2ml behandelt werden, wie für eine vollständige Okklusion notwendig ist. Die Injektionen sollten nicht zu schnell erfolgen und röntgenologisch kontrolliert werden. Höchst unwahrscheinlich ist, dass eine

Embolisierung auch auf anderen Routen als direkt vom Ösophagus über die v. azygos ablaufen kann. Die nur in der kurzen Perforatorzone des Ösophagus vorkommenden Venen, die als einzige durch die Muskularis propria führen und intrinsische Venen/Varizen mit paraösophagealen extrinsischen Venen verbinden, sind zu kleinlumig und zu verwinkelt^{148,189,412}. Ein Rückfluss von CA in Magenvarizen kommt häufig vor, ist sogar erwünscht und risikolos, es sei denn, es handelte sich um einen massiven Reflux in Fundusvarizen mit gastro-renalem Shunt.

Die Methode der Behandlung von ÖV mit N-butyl-2-cyanoacrylat hat gegenüber allen anderen Methoden vielfältige Vorteile. Dazu gehört auch, dass es anders als nach Polidocanol nach intravariköser Injektion nicht zu unkontrollierten Nekrosen/Ulcerationen mit Blutung kommt. CA könnte, ähnlich wie für die Behandlung von MV, auch für ÖV zur Methode der Wahl werden, vorausgesetzt, dass es durch methodische Veränderungen in zukünftigen kontrollierten Studien gelingt, CA-Embolien zuverlässig zu verhindern. Ob Varizenrezidive auch bei „perfekter“ Histoacryl-Therapie auftreten, in bisherigen Studien^{222,379} betrug die Rezidivrate ca. 23%, werden zukünftige Studien mit vollständiger Varizenokklusion bei Ersttherapie zeigen. Da kleine Varizen keine sichere intravariköse Injektionen zulassen und auch nicht ligiert werden können, müssen beide Therapieverfahren stets mit einer Polidocanoltherapie kombiniert werden, die zuletzt erfolgen sollte, wenn alle entzündlichen Veränderungen im Ösophagus abgeheilt sind und der Grad der möglicherweise verbliebenen Restvarikose uneingeschränkt beurteilt werden kann. Schon aus diesem Grund, und weil es Therapieversagen bei der Varizenligatur geben kann, ist es zwingend erforderlich, dass auch die Gastroenterologen, die die Varizenligatur favorisieren, subtil mit der Methode der Varizen-sklerosierung vertraut bleiben.

5.3 Ballontamponade

Die Analyse von 12 Studien mit 772 Fällen aus der Zeit von 1967 bis 1991 ergab, dass durch die 3-lumige oder 4-lumige (Minnesota-Modifikation) Sengstaken-Blakemore-Sonde (SBS) als alleinige Therapie eine akute Varizenblutung in 90% der Fälle zum Stillstand gebracht werden kann. Die restlichen 10% gingen zu Lasten von Blutungen aus Fundusvarizen oder von Blutungen nichtvarikösen Ursprungs, was den notfallmäßigen Einsatz einer Ballonsonde ohne vorherige endoskopische Diagnosesicherung auch bei begründetem Verdacht in Frage stellt. In bis 50% der Fälle und mehr rezidiert die Varizenblutung in den ersten Tagen nach Entblocken der Sonde, insbesondere bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Leberfunktion¹¹. Ballonsonden sind deshalb heute nur noch als Überbrückungsmaßnahme nach einem vorgeschalteten, frustrierten Behandlungsversuch mit Terlipressin oder Somatostatin/Octreotid indiziert. Für eine betont restriktive Indikationsstellung und die Handhabung der Methode nur durch damit in Detail vertraute Ärzte spricht auch die mit Ballonsonden assoziierten hohen Komplikations- und Mortalitätsraten von im Mittel 24% (0-43,5%) bzw. 4,8% (0-

22,5%)¹¹. Der beschriebene, durch eine therapierefraktäre Asystolie beim Legen einer LNS ausgelöste Todesfall im eigenen Untersuchungskollektiv unterstreicht dies nachdrücklich.

Obwohl sich die Linton-Nachlas-Sonde (LNS) in Vergleichsstudien mit der SBS mit Hämostaseraten um 80% als gleichwertig zur Behandlung der ÖVB erwiesen hat^{45,70,259,284,382}, besteht heute weitgehend Einigkeit darüber, dass die (dreilumige) LNS nur zur Kompression von blutenden Magenvarizen, insbesondere von blutenden Fundusvarizen (IGV1) verwendet werden sollte. Erstaunlicherweise gibt es aber zu dieser Annahme nicht eine einzige Studie, in der eine unterstellte gastrale Varizenblutung vor einer Kompression mittels LNS eindeutig identifiziert und topographisch klassifiziert worden wäre. Gegen ihre Verwendung bei ösophagealen Blutungen spricht, dass seit Linton und Ellis²²⁶ routinemäßig auf die Sonde eine Zugkraft von (400-) 1000g ausgeübt wird^{11,42,45,382}, wodurch der submuköse Blutfluss an der Kardia unterbunden wird, während offen bleibt, wie hoch die dabei nach lateral sich auswirkende Kompression ist. In praxi wird die Traktion z.B. dadurch bewerkstelligt, dass man das nasal ausgeleitete Sondenende mittels einer Mullbinde bis zu einem am Kopf- oder Fußende des Bettes fixierten Metallgestänge mit zwei Umlaufrollen führt und jenseits der zweiten Rolle mit 1000g (2 Infusionsflaschen) belastet. Die dabei auf die Kardia einwirkende Zugkraft, die bisher noch nie berechnet oder experimentell ermittelt wurde, dürfte extrem hoch sein. Sie hat zur Folge, dass eine Ballontamponade mit der LNS vom Patienten nicht ohne starke Sedierung ertragen werden kann, es sei denn, man reduziert das Traktionsgewicht z.B. bis zu 200g⁴². Zudem ist eine hohe Zugkraft völlig unsinnig, da die bei Patienten mit Lebercirrhose gemessenen Varizendrucke maximal 24,8mm Hg²⁶⁸, 20,8mm Hg³⁵ und 44mm Hg³⁷⁰ betrugen und auch die signifikant höheren portalen Drücke (Lebervenenverschlussgradient) im Mittel zwischen 17 und 25mm Hg^{141,260} lagen mit höchsten Einzelwerten von 40mm Hg²⁶⁰, 38mm Hg²¹⁶ und 35mm Hg¹⁰⁷. Auch konnte trotz sorgfältiger Literaturrecherche keine Studie gefunden werden, die gezeigt hätte, dass der in der Regel mit 600ml Luft (400 bis 750ml Luft) gefüllte Magenballon eine topographisch sichere Tamponade des Magenfundus bewirkt hätte. Anders als für die SBS¹⁵⁴ fand sich nirgends eine bildgebende Dokumentation des Oberbauches eines Patienten mit liegender LNS mittels Röntgenübersicht, CT oder MRT. Füllt man extrakorporal eine LNS mit der Standardmenge von 600ml Luft, so entsteht ein birnenförmiges Gebilde, von dem nicht vorstellbar ist, dass es den Magenfundus ausfüllen und eine zuverlässige Kompression bewirken könnte, es sei denn, dieser würde durch die extrem hohe Zugkraft erheblich disloziert. Diese Argumente und die gute Akzeptanz der SBS durch den Patienten, der keine Sedierung benötigt, ist höchstwahrscheinlich auch der Grund dafür, obwohl nirgends entsprechend formuliert, dass die LNS im jüngeren anglo-amerikanischen Schrifttum unerwähnt bleibt und auch in international geschätzten Lehrbüchern³⁵⁷ nicht zu finden ist.

Retrospektiv betrachtet war also die Anwendung der LNS bei den 11 massiven, zumindest vorübergehend nicht anders zum Stillstand zu bringenden Ösophagusblutungen nicht hinreichend

indiziert. Das gilt auch dann, wenn man unterstellt, dass es sich dabei vereinzelt um gastro-ösophageale Blutungen (GOV_{1,2}) mit Blutungen auf Höhe der Kardia oder kurz kaudal derselben gehandelt haben würde, weil der Magenballon der SBS sogar eine größere gastrale Auflagefläche hat als der der LNS und der übliche, leichte Zug auf die SBS ausreichen dürfte. Anders als die heute verwandte LNS hatte der ursprünglich von Linton und Nachlas²²⁶ benutzte Magenballon einen Durchmesser von 15cm.

5.4 Sonstige Komplikationen

Das Spektrum der in beiden Armen dieser Studie nach Sklerosierung mit Polidocanol alleine oder im Kombination mit Histoacryl®-Lipiodol® aufgetretenen sonstigen Komplikationen ist klein. Kein Patient starb an den Folgen einer Komplikation oder erlitt einen relevanten Dauerschaden. Die Gesamtkomplikationsrate lag mit 19,5% am oberen Ende der in vergleichbaren Studien^{14,25,28,36,68,80,119,151,166,173,177,230,238,287,290,296,299,310,313,348,355,362,387,438,440} beschriebenen Komplikationsraten, die kumulativ bei 12,7% (Tabelle 8) bzw. 10,2% (Tabelle 10) der Sklerosierten beschrieben wurde.

Zu den vielfältigen potentiellen Komplikationen einer Sklerosierung mit Polidocanol gehört als lokale Komplikation die Ösophagusstenose, die in dieser Retrospektivstudie mit 24 dilatationsbedürftigen Fällen (14,6%) ungewöhnlich häufig aufgetreten ist und damit weit über den Inzidenzraten vergleichbarer, im Detail referierter Studien (Tabelle 8 und 10) lag, in denen diese Komplikation nur in Ausnahmefällen aufgetreten war. Nur in einer dieser randomisierten, kontrollierten Studien¹⁴ war es sogar in 31,5% zu Ösophagusstrikturen gekommen, die aber, anders als in der eigenen Studie, nach 1-2 endoskopischen pneumatischen Dilatationen erfolgreich behandelt werden konnten. In einer anderen Studie mit absolutem Alkohol, Ethanolaminoleat und Natriumtetradecylsulfat als Sklerosantien¹⁹⁷ betrug die Rate behandlungsbedürftiger Stenosen 15,5%, die zur Wiedereröffnung in 85% der Fälle 1-3 Dilatationssitzungen mit Eder-Puestow Oliven erforderlich machten.

Im Arm der Patienten mit prophylaktischer Sklerosierung betrug die Gesamtkomplikationsrate 19,2%. Dieser Wert liegt noch im Bereich von 10-20%, der nach Svoboda *et al.*³⁷⁶ für prophylaktische Studien mit großem therapeutischem Benefit noch akzeptabel ist. Auch in diesem Arm war mit 8 Fällen (15,4%) die Ösophagusstriktur die häufigste Komplikation, weit häufiger als in Vergleichsstudien^{80,36,173,177,313} mit einer mittleren Häufigkeit von 1,5% (Schwankungsbreite 0-10%). Als Lerneffekt sank die Strikturrate von 25% auf 9% im Beobachtungszeitraum 1994–2003.

Die Strikturen waren, wie auch in der eigenen Studie, stets solitär, kurzstreckig (0,5-1cm) und auf die unteren 1-3cm des Ösophagus beschränkt. Diese Lokalisation entspricht der Stelle der höchsten Injektionsdichte, weil hier die Sklerosierung regelmäßig mit mindestens 6-8 paravasalen, zirkulär angeordneten Injektionen ihren Ausgang nimmt, während oralwärts die Sklerosierung der meist 3-5 Varizenstränge nicht auf identischer Höhe zirkulär - sondern, anders als in der Gebrauchsanweisung des Herstellers empfohlen²⁰⁷ - am besten spiralförmig verteilt erfolgte. In der eigenen Studie waren im

Mittel fünf Dilatationssitzungen erforderlich mit zwei herausragenden Einzelfällen, die 15mal bzw. 29mal dilatiert werden mussten. Die in der Literatur überwiegende, plausible Annahme, dass Patienten, die eine Striktur entwickelt haben, mehr Injektionen und größere Injektionsvolumina in kürzeren Interventionsintervallen erhalten haben^{209,393}, bestätigt sich auch durch die Daten dieser Studie. Diese konnten nämlich zeigen, dass Patienten mit Striktur signifikant höhere mittlere Gesamtvolumina Aethoxysklerol® erhalten hatten als die, die keine Striktur ausgebildet hatten, und dass die mit Striktur im Mittel in kürzeren Intervallen häufiger sklerosiert worden waren. Letzteres wird beispielhaft belegt durch den ausführlich geschilderten Fall der Patientin, die 15mal dilatiert werden musste. Stenosen, die sich gegenüber der als Methode der Wahl geltenden endoskopisch kontrollierten Ballondilatation bis 15 mm als resistent erweisen, müssen, wie auch wiederholt in diesem Studienkollektiv praktiziert, zusätzlich röntgenologisch kontrolliert, mit Savary-Gillard Technik oder, wie in dieser Studie, mit Eder-Puestow Metalloliven möglichst bis 45F (15mm) oder 48F (16mm), dilatiert werden. Kommt es zu Strikturrezidiven, die vielfach auch nicht durch zur Bougierung benutzte Reendoskopien in Abständen von 1-3 Tagen verhindert werden können, müssen die Dilatationstherapien wiederholt werden, was, wie die beiden ausführlich dargestellten Fälle dokumentieren, neben hohen Kosten zu erheblicher Belastung für die betroffenen Patienten führen kann. In diesen Fällen sind additive Behandlungsversuche mit hoch dosierten, oral verabreichten Steroiden oder mit endoskopisch intramuraler Steroidinjektion³⁰⁶ möglich, neuerdings auch mit der zeitlich limitierten Einlage eines Plastikstents^{106,112,185,280}. Strikturen sind auch deshalb klinisch bedeutsam, weil sie das für die Varizeneradikation erforderliche Zeitfenster erheblich, bei tiefen Ulcerationen um Monate, vergrößern können und damit das Risiko für Rezidivblutungen steigern.

Dass keine auf eine transmurale Nekrose hinweisende Komplikationen wie Ösophagusperforation oder Mediastinitis im eigenen Studienkollektiv zu beklagen waren, ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass durch die routinemäßige Anfärbung des Polidocanols mit Evans-Blau^{232,243} die einzelnen Depots in der Ösophagusschleimhaut grenzscharf ohne Überlappung angezeigt wurden und deshalb irrtümliche Mehrfachdepots in identische Areale vermieden wurden, was in der täglichen Routine infolge eingeschränkter Übersicht bei aktiver Varizenblutung wahrscheinlich nicht selten geschehen dürfte. Hinweise auf Unverträglichkeiten des Evans-Blau wurden bei fast zwanzigjähriger regelmäßiger Anwendung nie beobachtet. Seine Verwendung ist nach kritischer Bewertung beim Menschen mit keinem messbaren Risiko assoziiert^{266,424}.

5.5 Eradikation der Ösophagusvarizen

Nur die Patienten, die nach abgeschlossener Sklerosierung völlig varizenfrei sind, haben kein Blutungsrisiko mehr. Ziel jeder Sklerosierung muss daher die Eradikation aller Varizen sein. Im Gegensatz zur Ligaturbehandlung, bei der kleine, nicht mehr fassbare Varizen verbleiben können, ist die Eradikation bei der Sklerosierung zuverlässig erreichbar, bisweilen aber auch erst nach weit

überdurchschnittlich häufigen Therapiesitzungen. Studien, in denen niedrige Eradikationsraten angegeben werden, müssen nicht technische Behandlungsmängel widerspiegeln^{97,293,390}, sondern können auch darauf zurückzuführen sein, dass die Studiendauern zu kurz waren^{119,151}, die Behandlung einzelner Patienten zum Zeitpunkt der Publikation noch weiterging³¹⁰ oder dass die Studien nach dem intend-to-treat Prinzip ausgewertet wurden, also auch Patienten in die Bewertung eingingen, die wegen ihres vorzeitigen Todes oder wegen Noncompliance das Behandlungsziel gar nicht erreichen konnten.

5.6 Ösophagusvarizen-Rezidive

Die in dieser Studie beobachtete 5,5%ige Rate rezidivierter ÖV liegt weit unterhalb aller Rezidivraten, die in prospektiv randomisierten Studien (Tabellen 18, 19 und 20) beim Vergleich von endoskopischer Sklerosierung mit Bandligatur^{12,14,98,114,132,159,160,213,229,244,335,371,438}, beim Vergleich von Bandligatur und simultaner Sklerosierung mit alleiniger Bandligatur^{10,103,162,211,326,395,404} und beim Vergleich von endoskopischer Bandligatur mit Sklerosierung versus alleinige Sklerosierung^{129,172,245,272,359} in beiden Therapiearmen beschrieben wurden. In der erstgenannten Gruppe von 8 dazu auswertbaren Studien (Tabelle 18) lag die mittlere Rezidivrate in den Therapiearmen, die mit Sklerosierung behandelt worden waren und insgesamt 401 Patienten umfassten, bei 25%, in der letztgenannten, wesentlich kleineren Studiengruppe mit 173 Patienten im Sklerosierungsarm (Tabelle 20) bei 18,5%. Da die mittleren Beobachtungsdauern in diesen Studien weit überwiegend unter zwei Jahre betrugen gegenüber im Mittel mehr als 6 Jahre in dieser Retrospektivstudie und Rezidive sich, wie durch die eigenen Ergebnisse belegt, auch noch sehr viel später manifestieren, dürften bei längeren Nachbeobachtungsperioden die „wahren“ Rezidivraten der zitierten Studien aus der Literatur deutlich höher liegen.

Eine mittlere Rezidivrate nach ÖV-Sklerosierung von über 20% beweist, vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Gießener Gastroenterologen, dass die Technik der Sklerosierung erheblich verbesserungsbedürftig ist. Es bestehen jedoch erhebliche Zweifel daran, dass dies in absehbarer Zeit erfolgen wird, da der allgemeine Trend zur Ligaturmethode geht, die übereinstimmend durch noch deutlich höhere Rezidivraten charakterisiert ist, zurückführbar darauf, dass die Ligaturen nur kleine, sehr umschriebene Narben hinterlassen und kleine Varizen nicht ligierbar sind. Die Rezidivneigung kommt besonders in der Studie von de la Peña *et al.*⁹⁸ zum Ausdruck, in der es nach Sklerosierung innerhalb von 1 und 3 Jahren in 23% und 47% und nach Ligatur in 55% und 92% zu Rezidiv-Varizen gekommen ist. Patienten mit Zustand nach Ligaturbehandlung bedürfen deshalb im Gegensatz zu solchen mit Zustand nach Sklerosierung einer häufigeren, regelmäßigen (zeitlich unlimitierten?) endoskopischen Langzeitkontrolle.

5.7 Blutungsbedingte Gesamtsterblichkeit und Hospitalmortalität

Die in Tabelle 7 zusammengefassten Ergebnisse aus 14 Studien zur therapeutischen Sklerosierung mit Polidocanol ergaben für 11 dazu auswertbare Studien eine mittlere Rate blutungsbedingter Todesfälle von $7,4 \pm 7,6\%$ mit einer Schwankungsbreite von 0% ^{310,362} bis 11% ²⁹⁶. Nach Herausnahme von drei Studien mit hohem Anteil an Patienten mit Leberfibrose oder extrahepatischer Pfortaderobstruktion^{25,310} bzw. mit ausschließlich extrahepatischer Pfortaderobstruktion⁴³⁸, ein Kollektiv, das grundsätzlich eine günstigere Prognose aufweist, erhöht sich die mittlere Gesamtrate blutungsbedingter Todesfälle auf $9,1 \pm 8,1\%$. Die Rate läge noch höher, wären in den Studien bei Therapieversagen nicht regelmäßig alternative Blutstillungsverfahren wie TIPS oder chirurgische Verfahren (Shunt, Devaskularisation) erfolgreich angewandt worden. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen erweist sich die direkt blutungsbedingte Sterblichkeit dieser Retrospektivstudie von 3% oder, wenn man die Todesfälle nur auf die 112 therapeutisch sklerosierten Patienten bezieht, von 5,4% als niedrig.

Da der größere Teil der Patienten mit Polidocanolsklerosierung wegen akuter ÖVB nicht infolge unstillbarer Blutung stirbt, sondern in den ersten 6 Wochen nach Erstsclerosierung an den durch die Blutung in Gang gesetzten Komplikationen (Leberversagen, hepatorenales Syndrom, hepatischer Encephalopathie, Sepsis u.a.), also meist während des ersten Krankenhausaufenthaltes, ist die Ermittlung der „frühen“ Mortalität mindestens von gleichgroßer Bedeutung. In der eigenen Studie betrug diese nach Baveno⁹⁴ mit 42 Tagen angenommene (Hospital-) Phase $6,7\%$ verglichen mit $15 \pm 9\%$ (Schwankungsbreite 3-29%) aus 13 der dazu auswertbaren Studien der Tabelle 7.

6 Zusammenfassung

6.1 Magenvarizen

Bei 19 (11,6%) der 164 Patienten mit ÖV wurden zusätzlich MV diagnostiziert. Bei 15 von ihnen handelte es sich um junktionale Varizen des Lokalisationstypus GOV1 und GOV2. Die übrigen vier Patienten wiesen MV vom Typ IGV1 auf, davon drei, bei denen die Varizen nicht auf ein umschriebenes Fundusareal beschränkt waren, sondern unterschiedlich große Korpusbereiche mit einschlossen. Bei 11 der 15 Patienten mit junktionalen Varizen bildeten sich diese in typischer Weise spontan mit der Sklerosierung der ÖV vollständig zurück. In drei weiteren Fällen war dazu eine zusätzliche Therapie mit Histoacryl® erforderlich. Bei einem Patienten mit Fundusvarizen handelte es sich um sekundäre Varizen.

Die Therapieverläufe der übrigen drei Patienten mit Fundusvarizen, von denen einer einen partiellen und zwei einen totalen prähepatischen Block aufwiesen, werden detailliert dargestellt, weil sie das gesamte Spektrum der Besonderheiten bei stark ausgeprägten Magenvarizen widerspiegeln.

Patient 1 litt an einer Lebercirrhose infolge PCR positiver Hepatitis B und C. Während die initial blutenden ÖV des Schweregrades 4 durch Sklerosierung mit Aethoxysklerol®, über ca. 6 Jahre anhaltend, komplikationslos eradiziert werden konnten, gelang es trotz etwa 50 Sklerosierungssitzungen in der Zeit von April 1991 bis November 1998 nicht, die MV mit Histoacryl® zu eradizieren. Nach der 11. Rezidivblutung aus MV wurde der Patient mit einem TIPS versorgt. Auch danach traten mindestens drei weitere Magenvarizenblutungen auf. Seit einer Lebertransplantation im März 1999 befindet sich der Patient in gutem Allgemeinzustand. Rezidivblutungen sind seither ausgeblieben. Ursachen für die ineffektive Okklusionstherapie aus heutiger Sicht waren der protrahierte Sklerosierungsmodus und die Verwendung nicht optimaler Sklerosierungsnadeln.

Patient 2 litt an den Folgen eines prähepatischen Blockes ohne atypische porto-systemische Kollateralen, diagnostiziert nach hämorrhagischer Infarzierung des terminalen Ileums infolge idiopathischer Mesenterialvenenthrombose. Auch in diesem Fall kam es zur Ausbildung von - rapid progredienten - zuletzt viertgradigen - ÖV und großflächigen, dicklumigen MV, die nach rezidivierenden, leichteren Blutungen wegen einer vital bedrohlichen, über mehrere Tage anhaltenden Blutungsepisode in 16 Tagen und während 8 Sklerosierungssitzungen mit insgesamt 42ml Histoacryl® - Lipiodol® behandelt werden mussten. Erst 7½ Monate später wurde der in gutem Allgemeinzustand entlassene Patient als Notfall im septischen Schock mit akutem Abdomen präfinal eingewiesen. Die autoptisch gesicherte Todesursache war eine hämorrhagisch-phlegmonöse Colitis des Colon ascendens infolge erneuter Thrombosierung von Mesenterialvenen. Zusätzliche Thrombosen in den kleinen Magenvenen hatten zu einer großflächigen hämorrhagischen Infarzierung der Magen hinterwand geführt. Hinweise darauf, dass die zum Tode führenden Organmanifestationen ursächlich auf die vorangegangene, großvolumige Histoacryltherapie zurückgeführt werden mussten, ergaben sich nicht,

können aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Ein zusätzlich zum „Uphill“-Syndrom bestehendes „Downhill“-Syndrom der Ösophagusvarikose dieses Patienten ließ sich ätiopathogenetisch nicht klären. Die entscheidende Ursache für den tödlichen Ausgang dieser Erkrankung war die fehlende Kooperationsfähigkeit dieses Patienten, der chronisch alkoholkrank war.

Bei Patientin 3 war schon im Alter von 9 Jahren wegen blutender ÖV infolge eines Pfortaderverschlusses nach neonataler Omphalitis eine transgastrale ösophago-gastrale Varizenligatur und eine Ligatur der a. gastrica sinistra durchgeführt worden, gefolgt von der Anlage eines mesocavalen Shunts (1992), der thrombosierte, einer Splenektomie (1996) und einer Thrombosierung der v. mesenterica superior (1998). Auch bei dieser Patientin ließen sich die akut blutenden drittgradigen ÖV mit Histoacryl® komplikationslos und über nunmehr 10 Jahre anhaltend eradizieren. Im Gegensatz dazu rezidierten die als eigenständige Lokalisationsvariante bis zur Antrumgrenze reichenden MV nach primärer Eradikation und führten zu wiederholten, multilokulären, lebensbedrohlichen Blutungen, weshalb als „ultima ratio“ eine Therapie mit insgesamt 37ml Histoacryl®-Lipiodol® erforderlich war, wodurch die Varizen eradiziert werden konnten, ein Befund, der bis jetzt persistiert. Über eine, nach umschriebener Abszedierung entstandene, veno-kutane Fistel in der epigastralen, supraumbilikalen Mittellinie kam es während einer Dauer von 10 Monaten zu einer kontinuierlichen Durchwanderung von Sklerosatpartikeln aus dem röntgenologisch dokumentierten großflächigen „gastralen Varikogramm“.

Nach unauffälliger Zwischenanamnese ereignete sich drei Jahre später eine massive, rezidierte Magenblutung. Blutungsquelle war, wie erst nach mehrfachen Notfallendoskopien erkannt wurde, eine venöse Blutung aus dem nicht einsehbaren Dom eines maximal 3 mm großen, kreisrunden Ulcus ohne entzündlichen Randwall innerhalb einer narbig veränderten Magenschleimhaut 1-2cm unterhalb der ora serrata. Da andere Therapie-Optionen nicht gegeben waren, wurden zur Blutstillung 1,5ml Histoacryl®-Lipiodol® in den Ulcusgrund injiziert, wodurch die Blutung anhaltend gestillt werden konnte. Zwei Tage später wurden multiple pulmonale Histoacryl-Embolien, hauptsächlich in der rechten Unterlappenarterie, weniger in der rechten Mittellappen- und Oberlappenarterie, minimal auch in einigen Segmentarterien der linken Pulmonalarterie wie der Lingulaarterie und einzelnen Unterlappensegmentarterien nachgewiesen. Zusammen mit multiplen beiderseitigen Lungenembolien aus Thrombosen der vv. iliacae links entwickelten sich multiple Lungeninfarkte, die im rechten Unterlappen zur Bildung von zwei bis 3cm großen Kavernen führten. Im Verlauf einer dreimonatigen intensivmedizinischen Behandlung, gefolgt von einer mehrmonatigen Rehabilitationstherapie bildeten sich alle organischen Veränderungen dieser Patientin vollständig zurück. In der Diskussion dieses ungewöhnlichen Falles wird aufgezeigt, wie man das Embolierisiko bei intraläsionaler Injektion von Histoacryl®-Lipiodol® reduzieren kann.

6.2 Ösophagusvarizen

Von 52 Patienten, die prophylaktisch sklerosiert wurden, verstarb keiner innerhalb einer mittleren Beobachtungszeit von 52 Monaten an einer ÖVB oder einer durch die Sklerosierung induzierten Komplikation. 7 Patienten (13,5%) erlitten durch die Ösophagusvarizen-Sklerosierung eine oder mehrere Blutungen, die ausnahmslos durch umgehende Resklerosierung gestillt werden konnten. Infolge zunehmender Erfahrung sank die Blutungsrate im Beobachtungszeitraum von 1994 bis 2003 von zuvor 30% auf 3,1% ab.

Bei 8 Patienten entwickelten sich behandlungsbedürftige entzündliche Ösophagusstenosen, die bis zu vier Dilatationen erforderlich machten. Sonstige ernste Komplikationen ereigneten sich nicht. Diese Ergebnisse dokumentieren, dass die prophylaktische Sklerosierung von ÖV in der in Gießen verwandten Methode eine sinnvolle und hinsichtlich des Risikos vertretbare Behandlungsmaßnahme darstellt.

Von den 112 Patienten mit therapeutischer Sklerosierungsindikation, die also mindestens eine Blutungsepisode aus ÖV erlitten hatten, wiesen 55 (49,1%) eine aktive Ösophagusvarizenblutung auf, die in allen Fällen durch die Notfallsklerosierung zum Stillstand gebracht werden konnte. Bei 40 Patienten (35,7%) ereigneten sich im Langzeitverlauf, während der Sklerosierung und der sich anschließenden im Mittel 28 Monate dauernden Überwachungsperiode, insgesamt 68 Rezidivblutungen, davon 29 später als drei Monate nach Sklerosierungsbeginn, wovon 6 Blutungen bei fünf Patienten auf Rezidiv-Varizen zurückzuführen waren. 47 Blutungsepisoden resultierten aus Varizen, 17 aus sklerosierungsbedingten Nekrosen/Ulcerationen, darunter zwei Patienten mit jeweils vier und ein Patient mit drei kurz aufeinander folgenden Blutungen. Bei vier Patienten, die zu den wenigen Hospital-Todesfällen gehören, blieb die Pathologie der zum Tode führenden Blutung ungeklärt. Blutungen aus Nekrosen/Ulcerationen nach Polidocanoltherapie dürften vielfach vermeidbar sein durch stringentes Einhalten eines formal adäquaten Sklerosierungsablaufes, während Rezidivblutungen aus Varizen nur durch die Okklusion aller Varizen mit Histoacryl® in einer Sitzung vermieden werden können, wozu, um CA-Embolien zu vermeiden, die Prozedur der Therapie modifiziert werden muss.

Als notfallmäßige Überbrückungsmaßnahme musste bei 14 Patienten während insgesamt 24 Blutungsepisoden eine Sengstaken-Blakemore-Sonde (13 Episoden) oder eine Linton-Nachlas-Sonde (11 Episoden) eingelegt werden. Da es sich ausnahmslos um Blutungen aus dem Ösophagus, an oder nahe bei der Kardia handelt und keiner der betroffenen Patienten eine große axiale Hiatushernie aufgewiesen hat, muss retrospektiv der Einsatz der Linton-Nachlas-Sonde, insbesondere wegen der erforderlichen hohen Zugkraft von (500-) 1000g, infrage gestellt werden. Da nur sehr niedrige portale und ösophageale Varizen-/Venendrucke zu kompensieren sind, hätte in allen Fällen die mit leichtem federndem Widerstand fixierte und deshalb gut tolerierte Sengstaken-Blakemore-Sonde ausgereicht.

Diese hat zudem, wie vom extrakorporalen Modell abgeleitet, an der Kardia eine größere gastrale Auflagefläche als die LNS:

Die blutungsbedingte Gesamtsterblichkeit dieser Retrospektivstudie betrug 3% oder, wenn man die Todesfälle nur auf die 112 therapeutisch Sklerosierten bezieht, 5,4%. Die Hospitalsterblichkeit, die zusätzlich die Todesfälle enthält, die aus den durch die Blutung in Gang gesetzten Komplikationen resultieren, betrug 6,7%. Die Ergebnisse liegen um 40% bzw. 35% unter den errechneten Mittelwerten „vergleichbarer“ Studien.

Kein Patient starb an den Folgen sonstiger, sklerosierungsbedingter Komplikationen oder erlitt einen relevanten Dauerschaden. 24 Patienten (14,6%), 16 nach therapeutischer und 8 nach prophylaktischer Sklerosierung, entwickelten eine Ösophagusstriktur, die im Mittel 5 Dilatationssitzungen (Schwankungsbreite 1-29) erforderlich machte. Patienten mit Striktur hatten signifikant höhere mittlere Gesamtvolumina Aethoxysklerol[®] erhalten als solche, die strikturfrei geblieben waren. Darüber hinaus waren die mit rigider Stenose, die mehr als dreimal dilatiert werden mussten, im Mittel häufiger – und zwar in der Spätphase der Sklerosierung – und in kürzeren Intervallen sklerosiert worden. Die Strikturen fanden sich ausnahmslos im terminalen Ösophagus, 1-3cm oral der ora serrata, weil hier – anders als im übrigen Ösophagus - routinemäßig zirkulär auf engstem Raum sklerosiert wird. Andere Komplikationen blieben auf sehr wenige, unproblematische Einzelfälle beschränkt.

Abgesehen von den Patienten, die zuvor gestorben waren oder die ihre Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden die ÖV aller Patienten eradiziert. Ausnahmen waren zwei Patienten, die nach Abschluss der regulären Sklerosierung zweitgradige Varizen isoliert im mittleren Ösophagus - zwischen 25 und 30cm - entwickelt hatten, die wegen relativer Kontraindikationen unbehandelt blieben.

Die Rate rezidivierter ÖV betrug bei einer sehr langen mittleren Nachbeobachtungsperiode 5,5% und lag damit weit unterhalb der in zahlreichen prospektiv randomisierten Studien ermittelten mittleren Rezidivrate von 20-25%.

6.3 Summary

6.3.1 Gastric varices

In 19 (11.6%) of the 164 patients with oesophageal varices (OV), gastric varices (GV) were additionally diagnosed. In 15 of them junctional varices of the localization type GOV1 and GOV2 were diagnosed. The remaining four patients showed GV of the type IGV1. In three of them the varices were not limited to a circumscribed fundal area, but were rather enclosed in differently sized areas of the corpus. In 11 of the 15 patients the junctional varices regressed as expected spontaneously and completely during the sclerotherapy of the OV. In three other cases, it was necessary to treat them with Histoacryl[®]. In the case of one patient with fundal varices, they appeared as secondary varices.

The course of therapy for the remaining three patients with fundal varices, of which one showed a partial and two showed a complete prehepatic block, will be described in detail below as they reflect the whole spectrum of peculiarities of pronounced gastric varices.

Patient one suffered from cirrhosis of the liver following a PCR positive hepatitis B and C. While the initial bleeding OV (degree of severity: 4) were successfully treated for approximately 6 years without complications and were eradicated by sclerosing with Aethoxsklerol[®], there was no success in eradicating the GV with Histoacryl[®] despite 50 sclerotherapy sessions between April 1991 and November 1998. After the 11th rebleeding from GV, the patient was treated with a TIPS. However, there were at least three further bleedings of GV. Since having a liver transplantation in March 1999, the patient has been in a good general state of health. No bleedings have reoccurred. It can now be concluded that the cause of the ineffective occlusion-therapy was the delayed sclerosing -modus and the use of non- optimal sclerotherapy- needles.

Patient 2 suffered from the consequences of a prehepatic block without atypical porto-systemic collaterals, which was diagnosed after a hemorrhagic infarction of the terminal ileum following an idiopathic thrombosis of the mesenterial vein. Also in this case, there was a formation of a rapidly progressive - lastly grade 4 - OV and extensively, thick luminal GV. Following some recurrent and slight bleedings, there was a life-threatening bleeding which persisted for several days. These varices had to be treated with a total of 42ml of Histoacryl[®]-Lipiodol in 8 sessions for 16 days.

No more than 7½ months later, the patient who left the hospital in a good general state of health was admitted to hospital as an emergency with a septic shock and an acute abdomen. Confirmed by an autopsy, the cause of death was a hemorrhagic-phlegmonous Colitis of the ascending colon following an anew thrombosis of mesenterial veins. Additional thromboses of the short gastric veins led to a large-scaled hemorrhagic infarction of the gastric back wall. There is no evidence that the cause of the organ manifestations, which lead to death, can be traced back to the high volume Histoacryl[®] therapy. However, this cannot be ruled out. Aetio-pathogenetically, it was not clear whether there was an additional “Uphill-Syndrome” of the pre-existing “Downhill-Syndrome” of the oesophageal varicosis. The determining cause of the fatality of this disease was the lack of willingness to cooperate by the patient who had suffered from chronic alcoholism.

Already at the age of 9, patient 3 had a transgastric ligature of the eosophago-gastric varices and a ligature of the arteria gastrica sinistra as a consequence of the closure of the vena portae caused by a neonatal omphalitits followed by a mesocaval shunt (1992) that was thrombosed, a splenectomy (1996) and a thrombosis of the vena mesenterica superior (1998). Also in the case of this patient, the acute bleeding, third graded varices were eradicated with Histoacryl[®] without any complications and continuously for over 10 years. Compared to this, the GV which reached as an independent type of localisation to the border of the antrum, relapsed after primary eradication and led to repeated, multi-

local, life-threatening bleedings. Therefore, a therapy with 37ml of Histoacryl®-Lipiodol as the “ultima ratio” was needed, whereby the varices were eradicated and have not yet reoccurred. During a period of 10 months, there was a continued passage of sclerosing particles from the radiographic documented extensive “gastric varicogram” through a veno-cutaneous fistula in the epigastric, supraumbilical midline, which originated from a circumscribed abscess formation.

After having an inconspicuous case history for 3 years, there was a massive recurrent gastric bleeding. Only after several emergency endoscopies was the origin of the bleeding detected. It was a venous bleeding from the non-visible cupola of a 3mm, circular ulcer without an inflamed border within a scarred gastric mucosa, located 1-2mm below the ora serrata. Because there were no alternative treatment options, 1.5ml of Histoacryl®-Lipiodol was injected into the base of the ulcer whereby the bleeding was stopped permanently. Two days later, multiple embolisms were detected. They appeared mainly in the artery of the right inferior lobe, less in the artery of the median and upper lobes and minimally in a few segmental arteries of the left pulmonary artery like the lingular artery and single arteries of the inferior segmental lobes. Along with bilateral pulmonary embolisms caused by thromboses of the venae iliacae sinister, multiple infarctions of the lung developed, which led to the formation of 2cm to 3cm caverns. In the course of a three-month intensive therapy, followed by several months of rehabilitation, all organic changes of the patient completely receded. How to reduce the risk of embolism after injecting Histoacryl®-Lipiodol into a lesion will be dealt with in the discussion of this unusual or abnormal case.

6.3.2 Oesophageal varices

Of the 52 patients who were given preventive or prophylactic sclerotherapy within the median observation time of 52 months, none died from bleeding of oesophageal varices (OV) or from a complication induced by the sclerotherapy. 7 patients (13.5%) suffered one or several bleedings that could be stanchd without fail by immediately resclerosing. As a result of increasing experience, the bleeding rate decreased in the observation period between 1994 and 2003 from 30% to 3.1%.

8 Patients required treatment for inflammatory oesophageal stenoses, which needed up to four dilatations. There were no further serious complications. This outcome shows that the method of the prophylactic sclerotherapy used in Gießen is reasonable and with regard to the risks justifiable.

55 (49.1%) of the 112 patients who had been indicated to receive therapeutic sclerotherapy and had suffered from at least one bleeding episode from OV, had an active variceal bleeding that could be stopped in all cases by emergency sclerotherapy. In 40 patients (35.7%) 68 rebleedings occurred during sclerotherapy and the up to the middle of the 28 month observation period. 29 of which happened later than 3 months after the beginning of the sclerotherapy. 6 of the 29 bleedings caused by recurrent varices happened in 5 patients. 47 episodes of bleeding resulted from varices, 17 from

necroses/ulcers caused by sclerotherapy. Thereby 2 patients experienced 4 short sequenced bleedings and 1 patient experienced 3. In four patients, who belong to the few hospital-fatalities, the pathology of the bleeding leading to death remains unknown. Bleedings after Polidocanoltherapy caused by necroses/ulcers are likely to be avoidable, if a formal adequate sclerosing process is strictly kept, whereas rebleedings from varices can only be avoided by occlusion of all varices with Histoacryl® in one session. But in order to avoid Cyanoacrylat embolism, the procedure of therapy must be modified. As tide-over emergency measures, in 24 bleeding episodes 14 patients got a Sengstaken-Blakemore-Tube (13 episodes) or a Linton-Nachlas-Tube (11 episodes). Because the bleedings of the oesophagus occurred invariably in or near the cardia and no patient suffered from an axial hiatal hernia, the use of the Linton-Nachlas-Tube needs to be questioned retrospectively, particularly because of the required high traction of (500-) 1000g.

Because only low portal and oesophageal variceal and venous pressures had to be compensated, it would have sufficed in all cases to use the easy and elastic fixed and; therefore, well tolerated Sengstaken-Blakemore-Tube. As derived from the extracorporeal model, the Sengstaken-Blakemore-Tube has in the cardia a larger gastric seating compared to the Linton-Nachlas-Tube:

The overall mortality rate of this retrospective study was 3% or 5.4% if the fatalities pertain only to the 112 patients who were sclerosed therapeutically. The hospital mortality, which includes additionally the fatalities that resulted from bleeding related complications, was 9.8%. These outcomes are 40% respectively 35% below the calculated mean value of comparative studies.

No patient neither died due to the effect of sclerosing related complications, nor suffered from a relevant permanent injury of health. 24 patients (14.6%), 16 after therapeutic and 8 after prophylactic sclerotherapy, developed oesophageal strictures that required a mean of 5 dilatation sessions (limits of variation 1-29). Patients with a stricture received a significantly higher mean total volume of aethoxysclerol® than the patients who were stricture free. Furthermore, the patients with rigid stenosis, which had to be dilated more than three times, in the mean were sclerosed more frequently and in shorter ranges in the late phase of the sclerotherapy. The strictures appeared invariably in the terminal oesophagus, 1-3cm oral of the ora serrata because in this area, sclerosing routinely takes place in a confined space, unlike in the rest of the oesophagus. Other complications were limited to few unproblematic cases.

Apart from those patients who died before or terminated the therapy prematurely, the OV of all patients were eradicated. The exception were two patients who showed isolated varices (grade 2) in the middle oesophagus - between 25 to 30cm - that had been untreated because of relative contra-indication.

During the very long after observation period, the rate of relapsed OV was 5.5% and thus is far below the median recurrence rate of 20-25% of many prospective randomised studies.

7 AUSBLICK

In einer aktuellen Metaanalyse von 40 randomisierten Studien kamen Triantos *et al.* zu dem Schluss, dass „the battle between sclerotherapy and ligation for acute bleeders does not seem to be finished yet“³⁹⁷. Es gibt also zum jetzigen Zeitpunkt keinen durch Evidenz fundierten Grund, dort, wo sich die Varizensklerosierung bewährt hat, diese zugunsten der Ligatur aufzugeben. Vielmehr sollte die Entscheidung, welche der beiden – gleichwertig als Goldstandard geltenden - endoskopischen Behandlungsoptionen zu präferieren ist, von den persönlichen Erfahrungen der behandelnden Gastroenterologen abhängig gemacht werden¹⁸⁸.

Obwohl große Fortschritte erzielt werden konnten, sind die mit beiden Methoden erreichten Ergebnisse verbesserungsbedürftig. Im Gegensatz zur Ligaturmethode, zu der keine grundlegenden methodischen Verbesserungen zu erwarten sind, ist davon auszugehen, dass die Methode der Sklerosierung durch die Ergebnisse - bisher vollständig fehlender - systematischer Untersuchungen zu den vielfältigen immanenten Variablen erheblich verbessert werden kann. Dabei sollte – theoretisch gut begründet - als erstes untersucht werden, welche Auswirkungen eine vollständige Okklusion aller ÖV mit Histoacryl® in möglichst einer Sitzung nach vorhergehender Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit durch periphere paravariköse Kochsalzdepots auf die Prognose und Komplikationsrate von Patienten mit behandlungsbedürftigen ÖV hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AABAKKEN L: Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005, 37: 195-200
2. ABRALDES JG, I TARANTINO, J TURNES, JC GARCIA-PAGAN, J RODES, J BOSCH: Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003, 37: 902-908
3. AFSSAPS: bilan de l' année 2003 du compte de coordination des vigilances des produits desauté: 76
4. AKAHANE T, T IWASAKI, N KOBAYASHI, N TANABE, N TAKAHASHI, H GAMA, M ISHII, T TOYOTA: Changes in liver function parameters after occlusion of gastroduodenal shunts with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *Am J Gastroenterol* 1997, 92: 1026-1030
5. AKAHOSHI T, M HASHIZUME, R SHIMABUKURO, K TANOUE, M TOMIKAWA, K OKITA, N GOTOH, K KONISHI, N TSUTSUMI, K SUGIMACHI: Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002, 131: S176-18
6. ALBILLOS A, I ROSSI, J IBORRA, JL LLEDÓ, JL CALLEJA, C BARRIOS, P GARCIA, P ESCARTIN: Octreotide prevents postprandial splanchnic hyperemia in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1994, 21: 88-94
7. ALEXANDER S, MG KORMAN, W SIEVERT: Cyanoacrylate in the treatment of gastric varices complicated by multiple pulmonary emboli. *Intern Med J* 2006, 36: 462-465
8. ANDREANI T, RE POUPON, BJ BALKAU, JC TRINCHET, JD GRANGE, N PEIGNEY, M BEAUGRAND, R POUPON: Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990, 12: 1413-1419
9. ARAKAWA M, T MASUZAKI, K OKUDA: Pathomorphology of esophageal and gastric varices. *Semin. Liver Dis* 2002, 22: 73-82
10. ARGONZ J, D KRAVETZ, A SUAREZ, G ROMERO, M BILDOZOLA, M PASSAMONTI, J VALERO, R TERG: Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2000, 51: 157-163
11. AVGERINOS A, A ARMONIS: Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 207: 11-16
12. AVGERINOS A, A ARMONIS, S MANOLAKOPOULOS, G POULIANOS, G REKOUMIS, A SGOUROU, P GOUMA, S RAPTIS: Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized study. *J Hepatol* 1997, 26: 1034-1041
13. AVGERINOS A, C KLONIS, G REKOUMIS, P GOUMA, N PAPADIMITRIOU: Controlled trial of somatostatin and balloon tamponade in bleeding esophageal varices. *J Hepatol* 1991, 13: 78-83
14. BARONCINI D, L MILANDRI, D BORIONI, A PIEMONTESE, V CENNAMO, P BILLI, PP DAL PONTE, N D'IMPERIO: A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997, 29: 235-240
15. BARTON RE, J RÖSCH, RR SAXON, PC LAKIN, BD PETERSEN, FS KELLER: TIPS: short and long-term results: a survey of 1750 patients. *Semin Interv Radiol* 1995, 12: 364-367
16. BATTAGLIA G, T MORBIN, E PATARNELLO, C MERKEL, MC CORONA, E ANCONA: Visceral fistula as a complication of endoscopic treatment of esophageal and gastric varices using isobutyl-2-cyanoacrylate: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 2000, 52: 267-270
17. BEAUDOIN AR: Teratogenic activity of six disazo dyes in the Wistar albino rat. *Proc Soc Exp Biol (NY)* 1968, 127: 215-219
18. BEAUDOIN AR, MJ PICKERING: Teratogenic activity of several synthetic compounds structurally related to trypan blue. *Anat Res* 1960, 137: 297-305
19. BEPPU K, K INOKUCHI, N KOYANAGI, S NAKAYAMA, H SAKATA, S KITANO, M KOBAYASHI: Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981, 27: 213-218

20. BERDE CB, GR STRICHARTZ: Local anaesthetics. In: *Anaesthesia*. MILLER RD (ed), 5th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone 2000, 512-514
21. BERNARD B, D LEBREC, P MATHURIN, P OPOLO, T POYNARD: Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997, 25: 63-70
22. BERNARD B, JF CADRANEL, D VALLA, S ESCOLANO, V JARLIER, P OPOLO: Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995, 108: 1828-1834
23. BERNARD PH, H LAMOULIATTE, A BOULARD, I GALPERINE, A QUINTON: Arrêt cardiaque réversible chez un nourrisson après sclérose endoscopique de varices oesophagiennes par le polidocanol. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15: 456-457
24. BERTRAND L, H MICHEL: La sonde de Linton-Nachlas. Sa supériorité sur celle de Sengstaken-Blakemore pour le tamponnement des varices oeso-gastriques chez le cirrhotique. *Arch Fr Mal App Dig* 1969, 58: 797-816
25. BHARGAVA DK, B SINGH, R DOGBA, S DASARATHY, MP SHARMA: Prospective randomized comparison of sodium tetradecyl sulfate and polidocanol as variceal sclerosing agent. *Am J Gastroenterol* 1992, 87: 182-186
26. BHARGAVA DK, M DWIVEDI, S DASARATHY, KR SUNDARAM: Sclerotherapy after variceal hemorrhage in noncirrhotic portal fibrosis. *Am J Gastroenterol* 1984, 10: 1235-1238
27. BHASIN DK, BC SHARMA, H PRASAD, K SINGH: Endoscopic removal of a sclerotherapy needle from gastric varix after N-butyl-2-cyanoacrylate injection. *Gastrointest Endosc* 2000, 51: 497-498
28. BILDOZOLA M, D KRAVETZ, J ARGONZ, G ROMERO, A SUAREZ, A JMELNITZKY, M FAINBERG, E FASSIO, J BERRETA, G ROMERO, G LANDEIRA, H MARTINEZ, A BOSCO, M GUEVARA, J VALERO, N CHOPITA, G BERENSTEIN, R TERG: Efficacy of octreotide and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding in cirrhotic patients. A prospective, multicentric, and randomized clinical trial. *Scan J Gastroenterol* 2000, 35: 419-425
29. BINMOELLER KF, N SOEHENDRA: Superglue: the answer to variceal bleeding and fundal varices? *Endoscopy* 1995, 27: 392-396
30. BLUM K, M RÖSSLE, K HAAG, A OCHS, HE BLUM, KH HAUENSTEIN, F ASTINET, M LANGER: Budd-Chiari syndrome: technical, hemodynamic, and clinical results of treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiology* 1995, 197: 805-811
31. BOBIN JY, C ZINZINDOHOUE, S ISAAC, M SAADAT, P ROY: Tagging sentinel lymph nodes: a study of 100 patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1999, 35: 569-573
32. BOIX J, V LORENZO-ZUÑIGA, V MORENO DE VEGA, E DOMÈNECH, MA GASSULL: Sclerotherapy and esophageal variceal bleeding: time to forget it, or not? *Endoscopy* 2007, 39: 478; author reply: 478
33. BOSCH J, D LEBREC, SA JENKINS: Development of analogues: successes and failures. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33 Suppl 226: 3-13
34. BOSCH J, JG ABRALDES: Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 2005, 23: 18-29
35. BOSCH J, JM BORDAS, J RIGAU, C VIOLA, R MASTAI, D KRAVETZ, M NAVASA, J RODES: Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: Comparison with measurements by variceal puncture undergoing endoscopic sclerotherapy. *Hepatology* 1986, 6: 667-672
36. BOSCH J, RJ GROSZMANN, N GRACE, R MASTAI, HO CONN, J RHODES: Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophageal varices: results of a randomized double blind cooperative clinical trial. *J Hepatol* 1988, 7 (suppl): 19
37. BOURBON P, JP ZARSKI, P KITMACHER, P BOURLARD, J MACHECOURT, B DENIS, M RACHAIL: Influence de la sclérose des varices oesophagiennes sur la pression portale et le débit veineux azygos. *Gastroenterol Clin Biol* 1990, 14: 244-247
38. BOYER TD: Natural history of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 1997, 1: 31-44
39. BRENSING KA, J TEXTOR, H STRUNK, HU KLEHR, H SCHILD, T SAUERBRUCH: Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 1997, 349: 697-698

40. BRETAGNE JF, JC DIDICOURT, D MORISOT, P THÉVENET, JL RAOUL, J GASTARD: Is endoscopic variceal sclerotherapy effective for the treatment of gastric varices? *Dig Dis Sci* 1986, 31: WS31
41. BRODHUN R, E VOLLES: Paradoxe zerebrale Embolie bei offenem Foramen ovale. *Notfallmedizin* 1998, 24: 20-24
42. BRUNSWIG D, H LIEHR: Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung mit der Linton-Nachlas-Sonde. *Dtsch med Wschr* 1972, 97: 502-507
43. BRUNSWIG D, HP SPECH, WD HEINE: Komplikationen bei der Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen mit Ballonsonden. *Therapiewoche* 1974, 24: 4261-4264
44. BUONAMICO P, C SABBÁ, G GARCIA-TSAO, E BERARDI, G ANTONICA, G FERRAIOLI, JE JENSEN, E LERNER, KJ TAYLOR, O ALBANO: Octreotide blunts postprandial splanchnic hyperemia in cirrhotic patients: a double-blind randomized echo-Doppler study. *Hepatology* 1995, 21: 134-139
45. BURCHARTH F, J MALMSTRØM: Experiences with the Linton-Nachlas and the Senkstaken-Blakemore tubes for bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1976, 142: 529-531
46. BUREAU C, JM PERON, L ALRIC, J MORALES, J SANCHEZ, K BARANGE, JL PAYEN, JP Vinel: 'A la carte' treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002, 36: 1361-1366
47. BURROUGHS AK, PA MCCORMICK: Natural history and prognosis of variceal bleeding. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1992, 6: 437-450
48. BURROUGHS AK, PA MCCORMICK: Prevention of variceal rebleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1992, 21: 119-147
49. BURROUGHS AK, WJ JENKINS, S SHERLOCK, A DUNK, RP WALT, TO OSUAFOR, S MACKIE, R DICK: Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1983, 309: 1539-1542
50. CABRERA J, M MAYNAR, R GRANADOS, E GORRIZ, R REYES, JM PULIDO-DUQUE, JL RODRIGUEZ SAN ROMAN, C GUERRA, D KRAVETZ: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996, 110: 832-839
51. CALÈS P, H DESMORAT, JP VINEL, JP CAUCANAS, A RAVAUD, P GERIN, P BROUET, JP PASCAL: Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990, 31: 1298-1302
52. CALETTI GC, IS BROECCHI, E LABRIOLA, C GASBARRINI, L BARBARA: Pericarditis: a probably overlooked complication of endoscopic variceal sclerotherapy. *Endoscopy* 1990, 22: 144-145
53. CARBONELL N, A PAUWELS, L SERFATY, O FOURDAN, VG LEVY, R POUPON: Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004, 40: 652-659
54. CARR-LOCKE DL, K SIDKY: Broncho-oesophageal fistula. A late complication of endoscopic variceal sclerotherapy. *Gut* 1982, 23: 1005-1007
55. CELLO JP, EJ RING, EW OLCOTT, J KOCH, R GORDON, J SANDHU, DR MORGAN, JW OSTROFF, DC ROCKEY, P BACCHETTI, J LABERGE, JR LAKE, K SOMBERG, C DOHERTY, M DAVILA, K MCQUAID, SD WALL: Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126: 858-865
56. CELLO JP, JH GRENDALL, RF CRASS, TE WEBER, DD TRANKEY: Endoscopic sclerotherapy versus portocaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage. Long term follow up. *N Engl J Med* 1987, 316: 11-15
57. CERBELAUD P, A LAVIGNOLLE, D PERRIN, P JUTEL, E BEAUJARD, P COLOMB, L LE BODIC: Propranolol et prévention des récides de rupture de varice oesophagienne du cirrhotique (abstract). *Gastroentérol Clin Biol* 1986, 18: A10
58. CHAO Y, HC LIN, FY LEE, NG, YL TSAI, HC HSIA, WJ LIN, KJ LO: Hepatic hemodynamic features in patients with esophageal or gastric varices. *J Hepatol* 1993, 19: 85-89
59. CHATILA R, L FERAYORNI, T GUPTA, RJ GROSZMAN: Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000, 31: 572-576

60. CHEAH WK, J SO, SM CHONG, P GOH: Duodenal ulcer perforation following cyanoacrylate injection. *Endoscopy* 2000, 32: S23
61. CHEN CY, HC CHENG: Limitations of cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundic varices. Reply to Matsumoto et al. *Endoscopy* 2004, 36: 925-926
62. CHEN WC, MC HOU, HC LIN, KW YU, FY LEE, FY CHANG, SD LEE: Bacteremia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001, 54: 214-218
63. CHEN YM, WC WU, DJ OTT: Antral varices. *Am J Gastroenterol* 1986, 81: 1191-1192
64. CHEN YY, TC SHEN, MS SOON, JH LAI: Life-threatening pericarditis after n-butyl-2-cyanoacrylate injection for esophageal variceal bleeding: a case report. *Gastrointest Endosc* 2005, 61: 487-489
65. CHENG CL, NJ LIU, CS SONG, PC CHEN, YP HO, JH TANG, C YANG, KF SUNG, CH LIN, CT CHIU: Endoscopic management of Dieulafoy lesions in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2004, 49: 1139-1144
66. CHENG HC, PN CHENG, YM TSAI, HM TSAI, CY CHEN: Sclerosant extravasation as a complication of sclerosing endotherapy for bleeding gastric varices. *Endoscopy* 2004, 36: 239-241
67. CHENG PN, BS SHEU, CY CHEN, TT CHANG, XZ LIN: Splenic infarction after Histoacryl injection for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1998, 48: 426-427
68. CHILD CG, JG TURCOTTE: Surgery and portal hypertension. In: *Child CG (ed): The liver and portal hypertension*. WB Saunders Company, Philadelphia and London, 1964, 48
69. CHINARD FP, HD LAUSON, HA EDER: Relationship of the renal clearance of T-1824 and of albumin in some patients with proteinuria. *J Clin Invest* 1952, 31: 895-900
70. CHOJKIER M, H CONN: Esophageal tamponade in the treatment of bleeding varices. A decadal progress report. *Dig Dis Sci* 1980, 25: 267-272
71. CHONG CF: Esophageal rupture due to Sengstaken-Blakemore tube misplacement. *World J Gastroenterol* 2005, 11: 6563-6565
72. CHRISTENSEN E, L FAUERHOLDT, P SCHLICHTING, E JUHL, H POULSEN, N TYGSTRUP: Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981, 81: 944-952
73. CHUNG RS, JW LEWIS: The platelet-fibrin plug in esophageal variceal hemorrhage: the Mount St. Helens' sign. *Gastrointest Endosc* 1984, 30: 270
74. CIRERA I, F FEU, A LUCA, JC GARCIA-KAGAN, M FERNANDEZ, A ESCORSELL, J BOSCH, J RHODES: Effects of bolus injection and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995, 22: 106-111
75. CLAYDEN VE, LJ NORCLIFFE, JP MOORE, M RIVERA-CH, F LEON-VELARDE, O APPENZELLER, R HAINSWORTH: Orthostatic tolerance and blood volumes in Andean high altitude dwellers. *Exp Physiol* 2004, 89: 565-571
76. COBB LA, RJ KRAMER, CA FINCH: Circulatory effects of chronic hypervolemia in polycythemia vera. *J Clin Invest* 1960, 39: 1722-1728
77. COLIN R, N GIULI, P CZERNICHOW, P DUCROTTE, E LEREBOURS: Prospective comparison of glycyipressin, tamponade and their association in the treatment of bleeding esophageal varices. In: *LEBRECH D, AT BLEI (eds): Vasopressin analogs and portal hypertension*. John Libbey Eurotext, Paris, 1987, 149-153
78. COLMAN J, P JONES, C FINCH, F DUDLEY: Propranolol in the prevention of variceal hemorrhage in alcoholic cirrhotic patients (abstract). *Hepatology* 1990, 12: 851
79. COLOMBO M, R DE FRANCHIS, M TOMMASINI, A SANGIOVANNI, N DIOGUARDI: β -blockade prevents recurrent gastrointestinal bleeding in well-compensated patients with alcoholic cirrhosis: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1989, 9: 433-438
80. CONN HO, WW LINDENMUTH, CJ MAY, GR RAMSBY: Prophylactic portocaval anastomosis. *Medicine* 1972, 51: 27-40
81. CONRAD P, GM MALOUF, MC STACEY: The Australian polidocanol (aethoxysklerol) study. Results of 2 years. *Dermatol Surg* 1995, 21: 334-336 (Diskussion 337-338)

82. COOVER HW, FB JOYNER, NH SHEARER, TH WICKER: Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *SPE J* 1959, May, 417-413
83. CRAWFOORD C, P FRENCKNER: New surgical treatment of varicose veins of the oesophagus. *Acta Oto Laryngol* 1939, 27: 422-429
84. CUSTAUD MA, C MILLET, J FRUTOSO, A MAILLET, G GAUQUELIN, C GHARIB, JO FORTRAT: No effect of venoconstrictive thigh cuffs on orthostatic hypotension induced by head-down bed rest. *Acta Physiol Scand* 2000, 170: 77-85
85. DAGENAIS M, B LANGER, BR TAYLOR, PD GREIG: Experience with radical esophagogastric devascularization procedures (Sugiura) for variceal bleeding outside Japan. *World J Surg* 1994, 18: 222-228
86. DAGRADI AE: The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis: An endoscopic and clinical study. *Am J Gastroenterol* 1972, 57: 520-540
87. DAL MONTE PP, D BARONCINI, A PIEMONTESE, D BORIONI, N D'IMPERIO: N-butyl-2-cyanoacrylate (bucrylate) in the endoscopic treatment of upper GI varices. *Endoscopy* 1994, 26: 401
88. D'AMICO G: The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. *Expert Opin Pharmacother* 2004, 5: 349-360
89. D'AMICO G, L PAGLIARO, J BOSCH: Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence based approach. *Semin Liver Dis* 1999, 19: 475-504
90. D'AMICO G, L PAGLIARO, J BOSCH: The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995, 22: 332-354
91. D'AMICO G, M TRAINA, G VIZZINI, F TINÈ, F POLITI, L MONTALBANO, A LUCA, L PASTA, L PAGLIARO, A MORABITO: Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized clinical trial. Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *J Hepatol* 1994, 20: 206-212
92. DE FRANCHIS R: Emerging strategies in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Digestion* 1999, 60 (suppl 3): 17-24
93. DE FRANCHIS R: Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of a diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005, 43: 167-176
94. 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: 846-852
95. DE FRANCHIS R, M PRIMIGNANI: Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001, 5: 645-663
96. DE FRANCHIS R, M PRIMIGNANI: Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992, 21: 85-101
97. DE FRANCHIS R, M PRIMIGNANI, PG ARCIDIACONO, PM RIZZI, P VITAGLIANO, MC VAZZOLER, R ARCIDIACONO, A ROSSI, A ZAMBELLI, F COSENTINO, G CALETTI, S BRUNATI, G BATTAGLIA, G GERUNDA: Prophylactic sclerotherapy of high-risk cirrhotics selected by endoscopic criteria. A multicenter randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1991, 101: 1087-1093
98. DE LA PENA J, M RIVERO, E SANCHEZ, E FABREGA, J CRESPO, F PONS-ROMERO: Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999, 49: 417-423
99. DHIMAN RK, Y CHAWLA, S TANEJA, R BISWAS, TR SHARMA, JB DILAWARI: Endoscopic sclerotherapy of gastric variceal bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate. *J Clin Gastroenterol* 2002, 35: 222-227
100. DILAWARI JB, YK CHAWLA. Spontaneous (natural) splenorenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: a series of 20 cases. *Gut* 1987, 28: 1198-1200
101. D'IMPERIO N, A PIEMONTESE, D BARONCINI, P BILLI, PP DAL MONTE, P BORRELLO: Evaluation of undiluted N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices. *Endoscopy* 1996, 28: 239-243
102. D'IMPERIO N, C PAPADIA, D BARONCINI, A PIEMONTESE, P BILLI, PP DAL MONTE: N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of Dieulafoy ulcer. *Endoscopy* 1995, 27: 216

103. DJURDJEVIC D, S JANOSEVIC, B DAPCEVIC, V VUKCEVIC, D DJORDJEVIC, P SVORCAN, S GRGOV: Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for eradication of bleeding esophageal varices: a randomized and prospective trial. *Endoscopy* 1999, 31: 286-290
104. DÖHLER KD: Therapie der Ösophagusvarizenblutung mit Terlipressin. *Krankenhauspharmazie* 2003, 11: 494-500
105. DOUGLAS JG, JA FORREST, CV PROWSE, JD CASH, ND FINLAYSON: Effects of lysine vasopressin and glycylypressin on the fibrinolytic system in cirrhosis. *Gut* 1979, 20: 565-567
106. DUA KS, FP VLEGGAAR, R SANTHARAM, PD SIERSEMA: Removable self-expanding plastic esophageal stent as a continuous, non-permanent dilator in treating refractory benign esophageal strictures: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol* 2008, 103: 2988-2994
107. DUROCHER JG, JM MOUTQUIN: Standardisation de la méthode de mesure du volume sérique par le bleu Evans, chez la femme enceinte. *Clin Biochem* 1983, 16: 234-239
108. ECKMAN DM, S KOBAYASHI: Regarding "Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy." *J Vasc Surg* 2006, 44: 225
109. EL-SAYED H, SR GOODALL, R HAINSWORTH: Reevaluation of Evans blue dye dilution method of plasma volume measurement. *Clin Lab Haematol* 1995, 17: 189-194
110. ESCORSELL A, JC BANDI, V ANDREU, E MOITINHO, JC GARCIA-KAGAN, J BOSCH, J RHODES: Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001, 120: 161-169
111. EVRARD S, JM DUMONCEAU, M DELHAYE, P GOLSTEIN, J DEVIÈRE, O LE MOINE: Endoscopic Histoacryl obliteration vs. propranolol in the prevention of esophagogastric variceal rebleeding: a randomized trial. *Endoscopy* 2003, 35: 729-735
112. EVRARD S, O LE MOINE, G LAZARAKI, A DORMANN, I EL NAKADI, J DEVIÈRE: Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004, 60: 894-900
113. FABIANI B, C DEGOTT, MJ RAMOND, D VALLA, JP BENHAMOU, F POTET: Obturation endoscopique des varices oeso-gastriques par le Bucrylate®. II. Étude morphologique à partir de 12 cas autopsiés. *Gastroenterol Clin Biol* 1986, 10: 580-583
114. FAKHRY S, M OMAR, M GANNAM: Endoscopic sclerotherapy versus endoscopic variceal ligation in the management of bleeding esophageal varices: a prospective randomized study in schistosomal hepatic fibrosis. *Endosc Arab Ed* 2000, 1: 39-44
115. FAN CS, MS SOON: Portal vein embolization as a complication of Histoacryl injection for a bleeding giant gastric ulcer. *Endoscopy* 2007, 39 Suppl 1: E110
116. FARDY JM, A LAUPACIS: A meta-analysis of prophylactic endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1994, 89: 1938-1948
117. FEIED CF, JJ JACKSON, TS BREN, OB BOND, CE FERNANDO, VC YOUNG, RB HASHEMIYOON: Allergic reactions to polidocanol for vein sclerosis. Two case reports. *J Dermatol Surg Oncol* 1994, 20: 466-468 (Kommentar 465)
118. FELDMAN M, M FELDMAN JR: Gastric varices. *Gastroenterology* 1956, 30: 318-321
119. FERETIS C, C DIMOPOULOS, P BENAKIS, B KALLIAKMANIS, N APOSTOLIDIS: N-butyl-2-cyanoacrylat (Histoacryl) plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in the treatment of bleeding esophageal varices: a randomized prospective study. *Endoscopy* 1995, 27: 355-357
120. FERETIS C, D TABAKOPOULOS, P BENAKIS, M XENOFONTOS, B GOLEMATIS: Endoscopic hemostasis of esophageal and gastric variceal bleeding with Histoacryl. *Endoscopy* 1990, 22: 282-284
121. FOLDAGER N, CG BLOMQUIST: Repeated plasma volume determination with Evans blue dye dilution technique: the method and the computer program. *Comput Biol Med* 1991, 21: 35-41
122. FORLEE MV, M GROUDEN, DJ MOORE, G SHANIK: Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg* 2006, 43: 162-164
123. FORLEE MV, MP COLGAN, P MADHAVAN, DJ MOORE, GD SHANIK: Reply. *J Vasc Surg* 2006, 44: 225-226

124. FORT E, D SAUTEREAU, C SILVAINE, P INGRAND, B PILLEGAND, M BEAUCHANT: A randomized trial of terlipressin plus nitroglycerin vs balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1990, 11: 678-681
125. FRIMBERGER E, R HART, M CLASSEN: Endoskopische Hämostase im oberen Verdauungstrakt. *Internist* 1991, 32: 190-198
126. GARCIA-TSAO G, RJ GROSZMANN, RL FISHER, HO CONN, CE ATTERBURY, M GLICKMAN: Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985, 5: 419-424
127. GARCIA-VILLARREAL L, F MARTINEZ-LAGARES, A SIERRA, C GUEVARA, JM MARRERO, E JIMINEZ, A MONESCILLO, T HERNÁNDEZ-CABRERO, JM ALONSO, R FUENTES: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. *Hepatology* 1999, 29: 27-32
128. GARDEN OJ, PR MILLS, GG BIRNIE, GD MURRAY, DC CARTER: Propranolol in the prevention of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients. A controlled trial. *Gastroenterology* 1990, 98: 185-190
129. GARG PK, YK JOSHI, RK TANDON: Comparison of endoscopic variceal sclerotherapy with sequential endoscopic band ligation plus low-dose sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *Gastroenterol Endosc* 1999, 50: 369-373
130. GARRETT N, EA GALL: Esophageal varices without hepatic cirrhosis. *AMA Arch Pathol* 1953, 55: 196-202
131. GATTA A, C MERKEL, D SACERDOTI, M BOLOGNESI, L CAREGARO, R ZUIN, P ANGELI, A RUOL: Nadolol for prevention of variceal rebleeding in cirrhosis: a controlled clinical trial. *Digestion* 1987, 37: 22-28
132. GIMSON AE, JK RAMAGE, MZ PANOS, K HAYLLAR, PM HARRISON, R WILLIAMS, D WESTABY: Randomized trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 1993, 342: 391-394
133. GOTLIB JP, I DEMMA, A FONSECA, N HABIB, D HOUSSIN, H BISMUTH: Resultats à 1 an du traitement endoscopique électif des hémorragies par rupture de varices oesophagiennes chez le cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 1984, 8: 133A
134. GOTLIB JP, P ZIMMERMANN: Une nouvelle technique de traitement endoscopique des varices oesophagiennes: l'obliteration. *Endosc Dig* 1984, 7: 10-12
135. GØTZSCHE PC, A HRÓBJARTSSON: Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1. Art. No.: CD000193. DOI
136. GOULIS J, A ARMONIS, D PATCH, C SABIN, L GREENSLADE, AK BURROUGHS: Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998, 27: 1207-1212
137. GRACE ND: Prevention of initial variceal hemorrhage. *Gastroenterol Clin North Am* 1992, 21: 149-161
138. GRAHAM DY, JL SMITH: The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981, 80: 800-809
139. GRANDT D, T SAUERBRUCH, W FLEIG, M RÖSSLE: Therapie der portalen Hypertension. Stellenwert des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. *Dtsch Ärztebl* 2004, 101: A 416-428
140. GROSZMANN RJ, G GARCIA-TSAO, J BOSCH, ND GRACE, AK BURROUGHS, R PLANAS, A ESCORSELL, JC GARCIA-PAGAN, D PATCH, DS MATLOFF, H GAO, R MAKUCH; PORTAL HYPERTENSION GROUP: Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005, 353: 2254-2261
141. GROSZMANN RJ, J BOSCH, N GRACE, HO CONN, G GARCIA-TSAO, M NAVASA, J ALBERTS, J RHODES, R FISCHER, M BERMANN: Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990, 99: 1401
142. GROUPE D'ÉTUDE DES ANASTOMOSES INTRA-HEPATIQUES: TIPS vs. sclerotherapy plus propranolol in the prevention of variceal rebleeding: preliminary results of a multicenter randomized trial. *Hepatology* 1995, 22: A297
143. GUERBET GmbH: Produkt- und Fachinformationen Lipiodol® Ultra-Fluid. 2008
144. GUEX JJ: Indications for the sclerosing agent polidocanol (aetoxisclerol Dexo, Aethoxisklerol Kreussler). *J Dermatol Surg Oncol* 1993, 19: 959-961

145. GÜNTHER R, J BOHL, K KLOSE, J ANGER: Transkatheterembolisation der Milz mit Butyl-2-cyanoacrylat. *Fortschr Röntgenstr* 1980, 133: 158-163
146. HABIB A: Acute variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007, 17: 223-252
147. HAGEN PT, DG SCHOLZ, WD EDWARDS: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984, 59: 17-20
148. HASHIZUME M, S KITANO, H YAMAGA, H HIGASHI, K SUGIMACHI: Angioarchitectural classification of esophageal varices and paraesophageal veins in selective left gastric venography. *Arch Surg* 1989, 124: 961-966
149. HASHIZUME M, S KITANO, H YAMAGA, N KOYANAGI, K SUGIMACHI: Endoscopic classification of gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1990, 36: 276-280
150. HASKAL ZJ: Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999, 213: 759-766
151. HATA Y, E HAMADA, M TAKAHASHI, S OTA, K OGURA, S SHIINA, M OKAMOTO, T OKUDAIRA, T TERATANI, S MAEDA, Y KOIKE, S SATO, S OBI, T TANAKA, T KAWABE, Y SHIRATORI, T KAWASE, M NOMURA, M OMATA: Endoscopic variceal ligation and sclerotherapy. Endoscopic variceal ligation is a sufficient procedure for the treatment of oesophageal varices in patients with hepatitis C liver cirrhosis: Comparison with injection sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14: 236-240
152. HEGGLIN M, W RUTISHAUSER, R HEGGLIN: Klinische Anwendung der Farbstoffkurven zur Bestimmung von Kreislaufgrößen. *Schw Med Wschr* 1960, 90: 103-107
153. HELPAP B, L BOLLWEG: Morphological changes in the terminal oesophagus with varices, following sclerosis of the wall. *Endoscopy* 1981, 13: 229-233
154. HERMANN RE, D TRAUL: Experience with the Sengstaken-Blakemore tube for bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1970, 130: 879-885
155. HERVIEU C, M LEVADE, JP PASCAL: Embolisation par voie transcutanée des varices oesophagiennes. *Gastroenterol Clin Biol* 1982, 6: 692-698
156. HINE KR, D MORRIS, P TOGHILL, PW DYKES: Fluorescein mixed with sclerosant improves the accuracy of endoscopic injection of oesophageal varices. *Lancet* 1984, 2: 322-323
157. HOROBIN RW: Dis-, tris- and polyazo dyes. In: *CONN'S Biological Stains. A handbook of dyes, stains and fluorochromes for use in biology and medicine*. HORODIN RW, JA KIERNAN (Hrsg), BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford 2002, 125-138
158. HOSKING SW, AG JOHNSON: Gastric varices: a proposed classification leading to management. *Br J Surg* 1988, 75: 195-196
159. HOU MC, HC LIN, BI KUO, CH CHEN, FY LEE, SD LEE: Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995, 21: 1515-1522
160. HOU MC, HC LIN, BI KUO, FY LEE, FY CHANG, SD LEE: The rebleeding course and long-term outcome of esophageal variceal hemorrhage after ligation: comparison with sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34: 1071-1076
161. HOU MC, HC LIN, TT LIU, BI KUO, FY LEE, FY CHANG, SD LEE: Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004, 39: 746-753
162. HOU MC, WC CHEN, HC LIN, FY LEE, FY CHANG, SD LEE: A new "sandwich" method of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy versus ligation alone in the treatment of esophageal variceal bleeding: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001, 53: 572-578
163. HUANG YH, HZ YEH, GH CHEN, CS CHANG, CY WU, SK POON, HC LIEN, SS YANG: Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000, 52: 160-167
164. HWANG SS, HH KIM, SH PARK, SE KIM, JI JUNG, BY AHN, SH KIM, SK CHUNG, YH PARK, KH CHOI: N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after endoscopic injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding. *J Comput Assist Tomogr* 2001, 25: 16-22

165. IANNITTI DA, JM HENDERSON: Surgery in portal hypertension. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997, 11: 351-364
166. IDEO G, G BELLATI, E FESCE, D GRIMOLDI: Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a prospective, randomized study. *Hepatology* 1988, 8: 6-9
167. IDEZUKI Y AND JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR PORTAL HYPERTENSION: General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). *World J Surg* 1995, 19: 420-423
168. IMAZU H, T MATSUI, Y KOBAYASI, R NOGUCHI, Y MIYAMOTO, M KAWATA, T NAKATANI, M NAKAYAMA, H FUKUI: Balloon catheter-assisted endoscopic sclerotherapy for gastric fundal varices using α -cyanoacrylate monomer. *J Clin Gastroenterol* 2001, 33: 49-52
169. IMPERIALI G, V TERRUZZI, D SPOTTI, G MINOLI: Heart failure as a side effect of polidocanol given for oesophageal variceal sclerosis. *Endoscopy* 1986, 18: 207
170. IOANNOU GN, J DOUST, DC ROCKEY: Systemic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17: 53-64
171. IOANNOU GN, J DOUST, DC ROCKEY: Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage (review). THE COCHRANE COLLABORATION; *The Cochrane Library* 2005, 3: 1-76 (Wiley H & Sons, Ltd)
172. ISO Y, H KAWANAKA, M TOMIKAWA, T MATSUMATA, S KITANO, K SUGIMACHI: Repeated injection sclerotherapy is preferable to combined therapy with variceal ligation to avoid recurrence of esophageal varices: a prospective randomized trial. *Hepatogastroenterol* 1997, 44: 467-471
173. JACKSON FC, EB PERRIN, AG SMITH, AE DAGRADI, HM NADAL: A clinical investigation of the portocaval shunt. II. Survival analysis of the prophylactic operation. *Am J Surg* 1968, 115: 22-42
174. JACOPI F, E VARANI, F TANI, M BALDUCCELLI, AM PONZO, A MARESTA: Presence of patent foramen ovale in different heart diseases: incidence in 211 consecutive patients studied by transesophageal echocardiography. *G Ital Cardiol* 1995, 25: 1407-1414
175. JADAD AR, RA MOORE, D CARROLL, C JENKINSON, DJ REYNOLDS, DJ GAVAGHAN, HJ MCQUAY: Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996, 17: 1-12
176. JALAN R, EH FORREST, AJ STANLEY, DN REDHEAD, J FORBES, JF DILLON, AJ MACGILCHRIST, NDC FINLAYSON, PC HAYES: A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997, 26: 1115-1122
177. JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR PORTAL HYPERTENSION: The general rules for recording endoscopic findings for esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980, 10: 84-87
178. JARAMILLO JL, M DE LA MATA, G MINO, G COSTAN, F GOMEZ-CAMACHO: Somatostatin versus Sengstaken balloon tamponade for primary haemostasis of bleeding esophageal varices. *J Hepatol* 1991, 12: 100-105
179. JENSEN DM, ML SILPA, JL TAPIA, DB BEILIN, GA MACHICADO: Comparison of different methods for endoscopic hemostasis of bleeding canine esophageal varices. *Gastroenterol* 1983, 84: 455-461
180. JOLAN R, DN REDHEARD, EH FORREST, PC HAYES: Relationship between directly measured portal pressure gradient and variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995, 90: 1994-1996
181. JOSHI NG, AJ STANLEY: Update on the management of variceal bleeding. *SMJ* 2005, 50: 5-10
182. KAGE M, J KORULA, A HARADA, F MUCIENTES, G KANEL, RL PETERS: Effects of sodium tetradecylsulfate endoscopic variceal sclerotherapy on the esophagus. A prospective clinical and histopathological study. *Clin Gastroenterol* 1987, 9: 635-643
183. KAHN D, B JONES, PC BORNMAN, J TERBLANCHE: Incidence and management of complications after injection sclerotherapy: A ten-year prospective evaluation. *Surgery* 1989, 105: 160-165
184. KANAGAWA H, S MIMA, H KOUYAMA, K GOTOH, T UCHIDA, K OKUDA: Treatment of gastric fundal varices by balloon-retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 1996, 11: 51-58
185. KARBOWSKI M, D SCHEMBRE, R KOZAREK, K AYUB, D LOW: Polyflex self-expanding, removable plastic stents: assessment of treatment efficacy and safety in a variety of benign and malignant conditions of the esophagus. *Surg Endosc* 2008, 22: 1326-1333

186. KIM MJ, DG MITCHELL, K ITO: Portosystemic collaterals of the upper abdomen: review of anatomy and demonstration on MR imaging. *Abdom Imaging* 2000, 25: 462-470
187. KIND R, A GUGLIELMI, L RODELLA, F LOMBARDO, F CATALANO, A RUZZENENTE, G. BORZEL-LINO, R GIRLANDA, F LEOPARDI, F PRATTICÒ, C CORDIANO: Bucrylate treatment of bleeding gastric varices: 12 years' experience. *Endoscopy* 2000, 32: 512-519
188. KITANO S, D BAATAR: Endoscopic treatment for esophageal varices: Will there be a place for sclero-therapy during the forthcoming era of ligation? *Gastrointest Endosc* 2000, 52: 226-232
189. KITANO S, J TERBLANCHE, D KAHN, PC BORNMAN: Venous anatomy of the lower esophagus in portal hypertension: practical implications. *Brit J Surg* 1986, 73: 525-531
190. KITANO S, Y ISO, N KOYANAGI, H HIGASHI, K SUGIMACHI: Ethanolamineoleate is superior to polidocanol (Aethoxysklerol) for endoscopic injection sclerotherapy of esophageal varices: A prospective randomized trial. *Hepatogastroenterol* 1987, 34: 19-23
191. KLEINSORG H: Die Messung des Plasma-, Erythrocyten- und Blutvolumens. *Med Labor* 1963, 16: 2-9
192. KLINKE R, HC PAPE, S SILBERNAGL: Physiologie. *G Thieme Verlag Stuttgart-New York*, 5. Auflage 2005, 379
193. KNAUER CM, MR FOGEL: Pericarditis: complication of esophageal sclerotherapy. A report of three cases. *Gastroenterology* 1987, 93: 287-290
194. KOBE E, B ZIPPRICH, KU SCHENTKE, R NILIUS: Prophylactic endoscopic sclerotherapy of esophageal varices-a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1990, 22: 245-248
195. KOBE E, KU SCHENTKE: Unsichere Rezidivprophylaxe von Ösophagusvarizenblutungen durch Propranolol bei Ösophagusvarizenblutungen: eine prospektive kontrollierte Studie. *Z Klin Med* 1987, 42: 507-510
196. KOCH H, H HENNING, H GRIMM, N SOEHENDRA: Prophylactic sclerosing of esophageal varices. Results of a prospective controlled study. *Endoscopy* 1986, 18: 40-43
197. KOCHHAR R, MK GOENKA, SK MEHTA: Esophageal strictures following endoscopic variceal sclerotherapy. Antecedents, clinical profile and management. *Dig Dis Sci* 1992, 37: 347-352
198. KOHNOE S, I TAKAHASHI, H KAWANAKA, M MORI, K OKUDOME, K SUGIMACHI: Combination of preoperative lymphangiography using lipiodol and intraoperative lymphangiography using Evans Blue facilitates the accurate identification of postoperative chylous fistula. *Surg Today* 1993, 23: 929-931
199. KOITO K, T NAMIENO, T NAGAKAWA, K MORITA: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices with gastrosplenic or gastrocaval collaterals. *AJR* 1996, 167: 1317-1320
200. KOJIMA K, H IMAZU, M MATSUMURA, Y HONDA, N UMEMOTO, H MORIYASU, T ORIHASHI, M UEJIMA, C MORIOKA, Y KOMEDA, M UEMURA, H YOSHIJI, H FUKUI: Sclerotherapy for gastric fundal variceal bleeding: Is complete obliteration possible without cyanoacrylate? *J Gastroenterol Hepatol* 2005, 20: 1701-1706
201. KOK K, RP BOND, IC DUNCAN, PA FOURIE, C ZIADY, JB VAN DEN BOGAERDE, SW VAN DER MERWE: Distal embolization and local vessel wall ulceration after gastric variceal obliteration with n-butyl-2-cyanoacrylate: a case report and review of the literature. *Endoscopy* 2004, 36: 442-446
202. KOK KYY, CK KUM, PMY GOH: Endoscopic hemostasis of upper gastrointestinal bleeding with Histoacryl: last resort before surgery. *Endoscopy* 1996, 28: 256-258
203. KÖKLÜ S, S ÇOBAN, O YÜKSEL, M ARHAN: Left-sided portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2007, 52: 1141-1149
204. KORULA J, K CHIN, S YAMADA: Demonstration of two distinct subsets of gastric varices. Observations during a 7-year study on endoscopic sclerotherapy. *Dig Dis Sci* 1991, 36: 303-309
205. KORULA J, LA BALART, G RADVAN, BE ZWEIBAN, AW LARSON, HW KAO, S YAMADA: A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. *Hepatology* 1985, 5: 584-589
206. KRÄHENBÜHL L, CA SEILER, W BÜCHLER: Ösophagusvarizenblutung bei portaler Hypertonie: Rolle der Chirurgie in der akuten und elektiven Situation. *Schweiz Med Wschr* 1999, 129: 631-638
207. KREUSSLER & Co GmbH (Wiesbaden), Fachinformationen: Aethoxysklerol® 1% F. 2005

208. KRIGE JEJ, JM SHAW, PC BORNMAN: The evolving role of endoscopic treatment for bleeding esophageal varices. *World J Surg* 2005, 29: 966-973
209. KRIGE JEJ, PC BORNMAN, JM SHAW, C APOSTOLOU: Complications of endoscopic variceal therapy. *SAJS* 2005, 43: 177-194
210. KUROKOHCHI K, T MAETA, T OHGI, M ONO, A YOSHITAKE, T YACHIDA, M YOSHIDA, Y MORI, F KOHI, S KARIYAMA: Successful treatment of a giant exposed blood vessel in a gastric ulcer by endoscopic sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Endoscopy* 2007, 38: E250
211. LAINE L, C STEIN, V SHARMA: Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1996, 110: 529-533
212. LAINE L, D COOK: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995, 123: 280-287
213. LAINE L, HM EL-NEWIHI, B MIGIKOVSKY, R SLOANE, F GARCIA: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993, 119: 1-7
214. LANDSBERG MJ, P KHAIRY: Patent foramen ovale. *Heart* 2004, 90: 219-224
215. LEBREC D: Drug therapy for portal hypertension. *Gut* 2001, 49: 441-442
216. LEBREC D, P DE FLEURY, B RUEFF, H NAHUM, JP BENHAMOU: Portal hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980, 79: 1139-1144
217. LEBREC D, T POYNARD, P HILLON, JP BENHAMOU: Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A controlled study. *N Engl J Med* 1981, 305: 1371-1374
218. LEBREC D, T POYNARD, JP CAPRON, P HILLON, P GEOFFROY, D ROULOT, JC CHAPUT, B RUEFF, JP BENHAMOU: Nadolol for prophylaxis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A randomized trial. *J Hepatol* 1988, 7: 118-125
219. LEE GH, JH KIM, KJ LEE, BM YOO, KB HAHM, SW CHO, YS PARK, YS MOON: Life-threatening intraabdominal arterial embolization after Histoacryl injection for bleeding gastric ulcer. *Endoscopy* 2000, 32: 422-424
220. LEE KJ, IR HWANG, KB HAHM, JH KIM, YS KIM, SW CHO: Randomized trial of Histoacryl injection compared with fibrin glue injection in treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 1999, 49: 4 (abstr 444)
221. LEE KJ, JH KIM, KB HAHM, SW CHO, YS PARK: Randomized trial of N-butyl-2-cyanoacrylate compared with injection of hypertonic saline-epinephrine in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2000, 32: 505-511
222. LEE YT, FKL CHAN, EKW NG, VKS LEUNG, KB LAW, MY YUNG, SCSS CHUNG, JJY SUNG: EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 2000, 52: 168-174
223. LEHMAN RAW, GJ HAYES: The toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates tissue adhesives: Brain and blood vessels. *Surg* 1967, 61: 915-922
224. LEVINSON GE, SW STEIN, RA CARLETON, WH ABELMANN: Measurement of mitral regurgitation in man from simultaneous atrial and arterial dilution curves after ventricular injection. *Circulation* 1961, 24: 720-728
225. LIN HC, YT TSAI, CC HUANG, HC MENG, FY LEE, SS WANG, SD LEE, KJ LO: Effects of octreotide on postprandial systemic and hepatic hemodynamics in patients with postnecrotic cirrhosis. *J Hepatol* 1994, 21: 424-429
226. LINTON RR, DS ELLIS: Emergency and definitive treatment of bleeding esophageal varices. *JAMA* 1956, 160: 1017-1023
227. LO GH, HL LIANG, WC CHEN, MH CHEN, KH LAI, PI HSU, CK LIN, HH CHAN, HB PAN: A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007, 39: 679-685
228. LO GH, KH LAI, JS CHENG, HT CHIANG: A randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001, 33: 1060-1064

229. LO GH, KH LAI, JS CHENG, JH HWU, CF CHANG, SM CHEN, HT CHIANG: A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995, 22: 466-471
230. LOPEZ F, R VARGAS, M GUERRERO, T RIZO, D ARGUELLES: Octreotide vs sclerotherapy in the treatment of variceal bleeding. Final report of a prospective study, *Hepatology* 1999, 30: 1655A (abstr)
231. LORENZ A, N STÄDTLER, HJ SCHULZ: Laser disintegration of cyanoacrylate clot with successful endoscopic removal of sclerotherapy needle from gastric varix. *Endoscopy* 2002, 34: 670-672
232. LOW DE, JP SHOENUT, JK KENNEDY, GKM HARDING, B DEN BOER, AB MICFLIKIER: Infectious complications of endoscopic injection sclerotherapy. *Arch Intern Med* 1986, 146: 569-571
233. LUCA A, G D'AMICO, R LA GALLA, M MIDIRI, A MORABITO, L PAGLIARO: TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: metaanalysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999, 212: 411-421
234. LUCETIC VA, AJ SANYAL: Esophageal varices: I. Clinical presentation, medical therapy and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000, 29: 337-421
235. LUNDERQUIST A, J VANG: Transhepatic catheterization and obliteration of the coronary vein in patients with portal hypertension and esophageal varices. *N Engl J Med* 1974, 291: 646-649
236. LUNDERQUIST A, G SIMERT, U TYLÉN, J VANG: Follow-up of patients with portal hypertension and esophageal varices treated with percutaneous obliteration of gastric coronary vein. *Radiology* 1977, 122: 59-63
237. LUTZ J, V FRIEDBERG: Schwundrate und totale Clearance von Evans-Blau während der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Untersuchungen zur Frage von Permeabilitätsveränderungen. *Klin Wschr* 1961, 39: 801-806
238. LUX G, M RETTERSPIITZ, U STABENOW-LOHBAUER, M LANGER, A ALTENDORF-HOFMANN, T BOZKURT: Treatment of bleeding esophageal varices with cyanoacrylate and polidocanol or polidocanol alone: Results of a prospective study in an unselected group of patients with cirrhosis of the liver. *Endoscopy* 1997, 29: 241-246
239. MADONIA S, M TRAINA, L MONTALBANO, G D'AMICO: Variceal ulceration following sclerotherapy: normal consequence or complication? *Gastrointest Endosc* 1990, 36: 76-77
240. MALUF-FILHO F, P SAKAI, S ISHIOKA, SE MATUGUMA: Endoscopic sclerosis versus cyanoacrylate endoscopic injection for the first episode of variceal bleeding: a prospective, controlled, and randomized study in Child-Pugh class C patients. *Endoscopy* 2001, 33: 421-427
241. MARROCCO-TRISCHITTA MM, P GUERRINI, D ABENI, F STILLO: Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. *Dermatol Surg* 2002, 28: 153-155
242. MARSHALL AHE: The production of tumours of the reticular tissue by di-azo dyes. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953, 33: 1-9
243. MARTIN JH, JP SHOENUT, AB MICFLIKIER, GR GRAHAME: Equipment modifications for sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1982, 28: 217
244. MASCI E, R STIGLIANO, A MARIANI, G BERTONI, D BARONCINI, V CENNAMO, G MICHELETTI, T CASETTI, P TANSINI, E BUSCARINI, R RANZATO, L NORBERTO: Prospective multicenter randomized trial comparing banding ligation with sclerotherapy of esophageal varices. *Hepatogastroenterol* 1999, 46: 1769-1773
245. MASUMOTO H, A TOYONAGA, K OHO, T IWAO, K TANIKAWA: Ligation plus low-volume sclerotherapy for high-risk esophageal varices: comparisons with ligation therapy or sclerotherapy alone. *J Gastroenterol* 1998, 33: 1-5
246. MATHUR SK, AN DALVI, V SOMESHWAR, AN SUPE, R RAMAKANTAN: Endoscopic and radiological appraisal of gastric varices. *Br J Surg* 1990, 77: 432-435
247. MATSUMOTO A, H MATSUMOTO, H YAMAUCHI: What is the best method of treatment for gastric fundal varices without active bleeding? *Gastrointest Endosc* 2003, 57: 147-148

248. MATSUMOTO A, M KITAMOTO, M IMAMURA, T NAKANISHI, C ONO, K ITO, G KAJIYAMA: Three-dimensional portography using multislice helical CT is clinically useful for management of gastric fundic varices. *AJR* 2001, 176: 899-905
249. MATSUMOTO A, N HAMAMOTO, T NOMURA, Y HONGOU, Y ARISAKA, H MORIKAWA, I HIRATA, K KATSU: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of high risk gastric fundal varices. *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 643-649
250. MCCORMACK TT, JD ROSE, PM SMITH, AG JOHNSON: Perforating veins and blood flow in oesophageal varices. *Lancet* 1983, 2: 1442-1444
251. MCCORMICK PA, MR BIAGINI, R DICK, L GREENSLADE, J CHIN, F CARDIN, D WADSRAFF, N MCINTYRE, AK BURROUGHS: Octreotide inhibits the meal-induced increases in the portal venous pressure of cirrhotic patients with portal hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 1992, 16: 1180-1186
252. MCCORMICK PA, SA JENKINS, N MCINTYRE, AK BURROUGHS: Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995, 36: 100-103
253. MCKEE R: A study of octreotide in esophageal varices. *Digestion* 1990, 45: 60-65
254. MERICAN I, AK BURROUGHS: Gastric varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992, 4: 511-520
255. MERKEL C, R MARIN, P ANGELI, P ZANELLA, M FELDER, E BERNADINELLO, G CAVALLARIN, M BOLOGNESI, C DONADA, B BELLINI, P TORBOLI, A GATTA; GRUPPO TRIVENETO PER L'IPERTENSIONE PORTALE: A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004, 127: 476-484
256. MERLI M, F SALERNO, O RIGGIO, R DE FRANCHIS, F FIACCADORI, P MEDDI, M PRIMIGNANI, G PEDRETTI, A MAGGI, L CAPOCACCIA, A LOVARIA, U UGOLOTTI, F SALVATORI, M BEZZI, P ROSSI and the GROUP ITALIANO STUDIO TIPS (G.I.S.T.): Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1998, 27: 40-45
257. METCALF W: The intrinsic method for serial plasma volume determination. An analysis of 500 determinations in 76 patients. *J Lab Clin Med* 1961, 58: 704-714
258. MILLER AT: Excretion of the blue dye, T-1824, in the bile. *Am J Physiol* 1947, 151: 229-233
259. MITCHEL K, DBA SILK, R WILLIAMS: Prospective comparison of two Sengstaken tubes in the management of patients with variceal haemorrhage. *Gut* 1980, 21: 570-573
260. MOITINHO E, A ESCORSELL, JC BANDI, JM SALMERON, JC GARCIA-PAGAN, J RODES, J BOSCH: Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999, 117: 626-631
261. MORRISON N, A CAVEZZI, J BERGAN, H PARTSCH: Regarding "Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy." *J Vasc Surg* 2006, 44: 224-225
262. MOSTAFA I, MM OMAR, A NOUH: Endoscopic control of gastric variceal bleeding with butyl cyanoacrylate. *Endoscopy* 1993, 25: A14
263. MUMTAZ K, S MAJID, HA SHAH, K HAMEED, A AHMED, S HAMID, W JAFRI: Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with n-butyl-2-cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007, 13: 1247-1251
264. MUTING D, JF KALK, R FISCHER, D WIEWEL: Spontaneous regression of oesophageal varices after long-term conservative treatment. Retrospective study of 20 patients with alcoholic liver cirrhosis, posthepatic cirrhosis and haemochromatosis with cirrhosis. *J Hepatol* 1990, 10: 158-162
265. NACHLAS MM: A new triple lumen tube for the diagnosis and treatment of upper gastro-intestinal hemorrhage. *New Engl J Med* 1955, 252: 720-721
266. NASA Technical Memorandum 86834 1985: plasma volume
267. NAVARRO VJ, G GARCIA-TAO: Variceal hemorrhage. *Crit Care Clin* 1995, 11: 391-413
268. NEVENS F, R BUSTAMI, I SCHEYS, E LESAFFRE, J FEVERY: Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998, 27: 15-19

269. NEVENS F, W VAN STEENBERGEN, SH YAP, J FEVERY: Assessment of variceal pressure by continuous non-invasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide. *Gut* 1996, 38: 129-134
270. NGUYEN AJ, TH BARON, LJ BURGART, O LEONTOVICH, E RAJAN, CJ GOSTOUT: 2-Octyl-cyanoacrylate (Dermabond), a new glue for variceal injection therapy: results of a preliminary animal study. *Gastrointest Endosc* 2002, 55: 572-575
271. NISHIDA K, T NODA, S KAWAZOE, K TAKAHASHI, M NAMOTO, M YOSHIZAKI: Perigastric abscess after endoscopic injection sclerotherapy (EIS) using Histoacryl for bleeding from gastric varices (in Japanisch mit englischem abstract). *Endosc Dig* 1997, 9: 1276-1281
272. NISHIKAWA Y, Y HOSOKAWA, T DOI, H ENDO, M TANIMIZU, I HYODO, K JINNO, T SAKATA, J TOMODA: Evaluation of endoscopic injection sclerotherapy with and without ligation for the treatment of esophageal varices. *J Gastroenterol* 1999, 34: 159-162
273. NOH DY, SY PARK, SY JOO, CH PARK, WS LEE, YE JOO, HS KIM, SK CHOI, JS REW, SJ KIM: Therapeutic effect of the endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection for acute esophagogastric variceal bleeding: comparison with transjugular portosystemic shunt. *Korean J Gastroenterol* 2004, 43: 186-195
274. NOOPHUN P, P KONGKAM, S GONLACHANVIT, R RERKNIMITR: Bleeding gastric varices: results of endoscopic injection with cyanoacrylate at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *World J Gastroenterol* 2005, 11: 7531-7535
275. OBERHAMMER E, K PAQUET, W DISTELMAIER: Endoskopische Befunde bei portaler Hypertonie unter Einschluß der Notfallendoskopie. *Therapiewoche* 1978, 28: 7178-7183
276. OGAWA K, S ISHIKAWA, Y NARITAKA, T SHIMAKAWA, Y WAGATSUMA, A KATSUBE, T KAJIWARA: Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999, 14: 245-250
277. OHO K, T IWAO, M SUMINO, A TOYONAGA, K TANIKAWA: Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995, 27: 349-354
278. ONG JP, M SANDS, Z YOUNOSSI: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): A decade later. *J Clin Gastroenterol* 2000, 30: 14-28
279. OROZCO H, T TAKAHASHI, MA MERCADO, G GARCIA-TSAO, J HERNANDEZ-ORTIZ: The Sugiura procedure for patients with hemorrhagic portal hypertension secondary to extrahepatic portal vein thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1991, 173: 45-48
280. OTT C, N RATIU, E ENDLICHER, HC RATH, CM GELBMANN, J SCHÖLMERICH, F KULLMANN: Self-expanding Polyflex plastic stents in esophageal disease: various indications, complications, and outcomes. *Surg Endosc* 2007, 21: 889-896
281. PAGLIARO L, G D'AMICO, A LUCA, L PASTA, F POLITI, E ARAGONA, G MALIZIA: Portal hypertension: diagnosis and treatment. *J Hepatol* 1995, 23 suppl 1: 36-44
282. PAGLIARO L, G D'AMICO, TI SÖRENSEN, D LEBREC, AK BURROUGHS, A MORABITO, F TINE, F POLITI: Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992, 117: 59-70
283. PALMER ED: Primary varices of the cervical esophagus as a source of massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Digest Dis* 1952, 19: 375-377
284. PANES J, J TERES, J BOSCH, J RHODES: Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices: results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci* 1988, 33: 454-459
285. PAQUET KJ: Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices – A prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 1982, 14: 4-5
286. PAQUET KJ: Varizensklerosierung von Ösophagus- und Fundusvarizen und Gummibandligatur. In: *Gastroenterologische Endoskopie. FRÜHMORGEN P (Hrsg), Springer Verlag* 1998, 240-255
287. PAQUET KJ, H FEUSSNER: Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophago-gastric varices: A prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985, 5: 580-583

288. PAQUET KJ, JF KALK, CP KLEIN, HA GAD: Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in high-risk cirrhotic patients selected by endoscopic and haemodynamic criteria: a randomized, single-center controlled trial. *Endoscopy* 1994, 26: 734-740
289. PAQUET KJ, JF KALK, P KOUSSOURIS: Sofortsklerosierung der akuten Ösophagusvarizenblutung während der Notfallendoskopie. *Dtsch Med Wschr* 1986, 111: 668-671
290. PASCAL JP, P CALES, MULTICENTER STUDY GROUP: Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987, 317: 856-861 (Erratum *N Engl J Med* 1988, 318: 994)
291. PATERLINI A, A SALMI, F BUFFOLI, C LOMBARDI: Heart failure and endoscopic sclerotherapy of variceal bleeding. *Lancet* 1984, I: 1241
292. PAYSANT F, A BAERT, I MOREL, F LE GALL, M LE GUEUT: L'aetoxisclerol accusé à tort d'entraîner une mort subite. *Acta Clin Belg* 2006, (suppl 1): 51-53
293. PIAI G, L CIPOLLETTA, M CLAAR, G MARONE, MA BIANCO, G FORTE, G IODICE, G MATTERA, M MINIERI, P ROCCO, LM SANTORO, G MAZZACCA: Prophylactic sclerotherapy of high-risk esophageal varices: results of a multicentric prospective controlled trial. *Hepatology* 1988, 8: 1495-1500
294. PINTO-CORREIA J, M MARTINS ALVEZ, P ALEXANDRINO, J SILVEIRA: Controlled trial of vasopressin and balloon tamponade in bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1984, 4: 885-888
295. PLANAS R, J BOIX, M BROGGI, E CABRÉ, MC GOMEZ-VIEIRA, R MORILLAS, M ARMENGOL, R DE LEÓN, P HUMBERT, JA SALVÁ, MA GASSULL: Portocaval shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1991, 100: 1078-1086
296. PLANAS R, JC QUER, J BOIX, J CANET, M ARMENGOL, E CABRE, T PINTANEL, P HUMBERT, B OLLER, MA BROGGI, MA GASSULL: A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology* 1994, 20: 370-375
297. POLIO J, RJ GROSZMANN: Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approval to treatment. *Semin Liver Dis* 1986, 6: 318-331
298. POMIER-LAYRARGUES G, MP DUFRESNE, B BUI, J LAMBERT, D FENYVES, B WILLEMS, D MARLEN, M BILODEAU, M LAFORTUNE, JP VILLENEUVE: Tips versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a comparative randomized clinical trial (interim analysis). *Hepatology* 1997, 26: A137
299. POO JL, F BOSQUES, R GARDUNO, E MARIN, MA MORAN, J BOBADILLA, EP MALDONADO, D MORALES, D GARCIA-CANTU, M URIBE: Octreotide versus emergency sclerotherapy in acute variceal hemorrhage in liver cirrhosis. A randomized multicenter study. *Gastroenterology* 1996, 110: A 1297 (abstr)
300. PÖTZI R, P BAUER, W REICHEL, E KERSTAN, F RENNER, A GANGL: Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices in liver cirrhosis. A multicenter prospective controlled randomised trial in Vienna. *Gut* 1989, 30: 873-879
301. PRANDI D, B RUEFF, J ROCHE-SICOT, C SICOT, JN MAILLARD, JP BENHAMOU, R FAUVERT: Life-threatening hemorrhage of the digestive tract in cirrhotic patients. An assessment of the postoperative mortality after emergency portocaval shunt. *Am J Surg* 1976, 131: 204-209
302. PRETIS G, M DE COMBERLATO, A DE GUELMI, F CHIVOLI, G DOBRILLA: N-butyl-cyanoacrylate in bleeding oesophageal (EBV) and gastric (GBV) varices: experience in 135 cirrhotic patients. *Endoscopy* 1993, 25: A14
303. PUGH RNH, IM MURRAY-LYON, JL DAWSON, MC PIETRONI, G WILLIAMS: Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973, 60: 646-649
304. QUEUNIET AM, P CZERNICHOW, E LEREBOURS, P DUCROTTE, JL TRANVOUEZ, R COLIN: Étude contrôlée du propranolol dans la prévention des récides hémorragiques chez les patients cirrhotiques. *Gastroentérol Clin Biol* 1987, 11: 41-47
305. RACK FJ, JR MINCKS, FA SIMEONE: Observations on the etiology of esophageal varices. *AMA Arch Surg* 1952, 65: 422-429

306. RAMAGE JI, A RUMALLA, TH BARON, NL POCHRON, AR ZINSMEISTER, JA MURRAY, ID NORTON, N DIEHL, Y ROMERO: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol* 2005, 100: 2419-2425
307. RAMOND MJ, D VALLA, JF MOSNIER, C DEGOTT, J BERNUAU, B RUEFF, JP BENHAMOU: Successful endoscopic obturation of gastric varices with butyl cyanoacrylate. *Hepatology* 1989, 10: 488-493
308. RAMOND MJ, D VALLA, JP GOTLIB, B RUEFF, JP BENHAMOU: Obturation endoscopique des varices oesogastriques par le Bucrylate®. I. Étude clinique de 49 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1986, 10: 575-579
309. RAUWS EAJ, PLM JANSEN, GNJ TYTGAT: Endoscopic sclerotherapy of gastric varices with bucrylate: treatment of acute bleeding and long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 1991, 37: A242
310. RAVI M, V KATE, N ANANTHAKRISHNAN: Prospective randomized comparison of sodium tetradecyl sulphate and polidocanol for oesophageal variceal sclerotherapy. *Indian J Med Res* 2001, 113: 228-233
311. REITER A: Induction of sarcomas by the tissue-binding substance Histoacryl-blau in the rat. *Z Exp Chir Transplant Künstl Organe* 1987, 20: 55-60
312. RENGSTORFF DS, KF BINMOELLER: A pilot study of 2-octyl-cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc* 2004, 59: 553-558
313. RESNICK RH, TC CHALMERS, AM ISHIHARA, AJ GARCEAU, AD CALLOW, EM SCHIMMEL, ET O'HARA: A controlled study of the prophylactic portocaval shunt. A final report. *Ann Intern Med* 1969, 70: 675-688
314. RICHTER GM, JC PALMAZ, G NÖLDGE, M RÖSSLE, V SIEGENSTETTER, M FRANKE, W WENZ: Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPS). *Radiologe* 1989, 29: 406-411
315. RICKMAN OB, JP UTZ, GL AUGHENBAUGH, CJ GOSTOUT: Pulmonary embolization of 2-octyl-cyanoacrylate after endoscopic injection therapy for gastric variceal bleeding. *Mayo Clin Proc* 2004, 79: 1455-1458
316. ROBERTSON CS, C WOMACK, K ROBSON, DL MORRIS: A study of the local toxicity of agents used for variceal injektion sclerotherapy. *HPB Surg* 1989, 1: 149-154
317. ROESCH W, G REXROTH: Pulmonary, cerebral and coronary emboli during bucrylate injection of bleeding fundic varices. *Endoscopy* 1998, 30: S89-90
318. RÖSCH J, W HANAFEE, H SNOW: Transjugular portal venography and radiologic portocaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969, 92: 1112-1114
319. RÖSSLE M, P DEIBERT, K HAAG, A OCHS, M OLSCHESKI, V SIEGERSTETTER, KH HAUENSTEIN, R GEIGER, C STIEPAK, W KELLER, HE BLUM: Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 1997, 349: 1043-1049
320. ROSSI V, P CALÈS, P BURTIN, J CHARNEAU, B PERSON, P PUJOL, S VALENTIN, N D'AUBIGNY, F JOUBAUD, J BOYER: Prevention of recurrent variceal bleeding in alcoholic cirrhotic patients: prospective controlled trial of propranolol and sclerotherapy. *J Hepatol* 1991, 12: 283-289
321. ROWNTREE LG, EF ZIMMERMAN, MH TODD, J AJAK: Intraesophageal venous tamponade. Its use in a case of variceal hemorrhage from the esophagus. *JAMA* 1947, 135: 630-631
322. ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *The Extra pharmacopoeia*, 27th ed, 1977, 467
323. RUSSO A, G GIANNONE, A MAGNANO, G PASSANISI, C LONGO: Prophylactic sclerotherapy in nonalcoholic liver cirrhosis: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *World J Surg* 1989, 13: 149-153
324. RÜTTNER JR, HE BRUNNER: Zur Frage einer carcinogenen Wirkung der Azofarbstoffe Evans Blue und Trypanblau auf das reticuloendotheliale System der Leber. *Schweiz Z Path Bact* 1956, 19: 436-455
325. RYAN BM, RW STOCKBRUGGER, JM RYAN: A pathophysiologic, gastroenerologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterol* 2004, 126: 1175-1189

326. SAEED ZA, GV STIEGMANN, FC RAMIREZ, RM REVEILLE, JS GOFF, KS HEPPS, RA COLE: Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. *Hepatology* 1997, 25: 71-74
327. SAKORAFAS GH, AG TSIOTOU: Splenic-vein thrombosis complicating chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 12: 1171-1177
328. SAMSON D, D MARSHALL: The use of isobutyl-2-cyanoacrylate in embolization (editorial). *Surg Neurol* 1987, 28: 4
329. SANTANGELO WC, MI DUENO, BL ESTES, GJ KREJS: Prophylactic sclerotherapy of large esophageal varices. *N Engl J Med* 1988, 318: 814-816
330. SANTOS MMM, LP CORREIA, RA RODRIGUES, LHL TOLENTINO, AP FERRARI, E DELLA LIBERA: Splenic artery embolization and infarction after cyanoacrylate injection for esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2007, 65: 1088-1090
331. SANYAL AJ, AM FREEDMAN, VA LUCETIC, PP PURDUM, ML SHIFFMAN, J DEMEO, PE COLE, J TISNADO: The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997, 112: 889-898
332. SANYAL AJ, AM FREEDMAN, VA LUCETIC, PP PURDUM, ML SHIFFMAN, PE COLE, J TISNADO, S SIMMONDS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal bleeding. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126: 849-857
333. SARACCO G, C GIORDANINO, N ROBERTO, D EZIO, T LUCA, S CARONNA, P CARUCCI, W DE BERNARDI VENON, C BARLETTI, M BRUNO, C DE ANGELIS, A MUSSO, A REPICI, R SURIANI, M RIZZETTO: Fatal multiple systemic embolisms after injection of cyanoacrylate in bleeding gastric varices of a patient who was noncirrhotic but with idiopathic portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2007, 65: 345-347
334. SARIN SK: Long-term follow-up of variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc* 1997, 46: 8-14
335. SARIN SK, A GOVIL, AK JAIN, RC GUPTAN, SK ISSAR, M JAIN, NS MURTHY: Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997, 26: 826-832
336. SARIN SK, A KUMAR: Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989, 84: 1244-1249
337. SARIN SK, A KUMAR: Sclerosants for variceal sclerotherapy: a critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 1990, 85: 641-649
338. SARIN SK, AK JAIN, M JAIN, R GUPTA: A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 1010-1015
339. SARIN SK, D LAHOTI, SP SAXENA, NS MURTHY, KK MAKWANA: Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertensive patients. *Hepatology* 1992, 16: 1343-1349
340. SARIN SK, G SACHDEV, R NANDA, SK BATRA, BS ANAND: Comparison of the two time schedules for endoscopic sclerotherapy: a prospective randomised, controlled study. *Gut* 1986, 27: 710-713
341. SARIN SK, G SACHDEV, R NANDA, SP MISRA, SL BROOR: Endoscopic sclerotherapy in the treatment of gastric varices. *Br J Surg* 1988, 75: 747-750
342. SARIN SK, R NANDA, JC VIJ, BS ANAND: Oesophageal ulceration after sclerotherapy – a complication or an accompaniment. *Endoscopy* 1986, 18: 44-45
343. SARLES HE JR, RA SANOWSKI, G TALBERT: Course and complications of. endoscopic variceal sclerotherapy: a prospective study of 50 patients. *Am J Gastroenterol* 1985, 80: 595-599
344. SATO T, K YAMAZAKI, J TOYOTA, Y KARINO, T OHMURA, T SUGA: Inflammatory tumor in pancreatic tail induced by endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for gastric varices. *J Gastroenterol* 2004, 39: 475-478
345. SAUER P, L THEILMANN, C BENZ, G RICHTER, W STREMMEL, A STIEHL: Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPS) vs. endoscopic banding in the prevention of variceal rebleeding: interim analysis of a randomized study. *Gastroenterology* 1997, 112: A1374

346. SAUER P, L THEILMANN, W STREMMEL, C BENZ, GM RICHTER, A STIEHL: Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal bleeding. *Gastroenterology* 1997, 113: 1623-1631
347. SAUERBRUCH T, M WEINZIERL, W KÖPCKE, M PFAHLER, G PAUMGARTNER: Long-term sclerotherapy of bleeding esophageal varices. *Dtsch Med Wschr* 1984, 109: 709-713
348. SAUERBRUCH T, R WOTZKA, W KÖPCKE, M HÄRLIN, W HELDWEIN, E BAYERDÖRFFER, R SANDER, H ANSARI, I STARZ, G PAUMGARTNER: Prophylactic sclerotherapy before the first episode of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1988, 319: 8-15
349. SCHEPKE M, T SAUERBRUCH: Einsatz der Endoskopie bei Patienten mit Ösophagusvarizen. In: *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Durchführung endoskopischer Untersuchungen*. SAUERBRUCH T, CH SCHEURLIN (Hrsg), Demeter Verlag 2003, 76-82
350. SCHMIDT RF, F LANG, G THEWS: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. *Springer Verlag Medizin Heidelberg-New York*, 29. Auflage 2005, 707
351. SÉE A, C FLORENT, P LAMY, G LÉVY, M BOUVRY: Accidents vasculaires cérébraux après obturation endoscopique des varices œsophagiennes par l'isobutyl-2-cyanoacrylate chez deux malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1986, 10: 604-607
352. SEEWALD S, PVJ SRIRAM, M NAGA, MB FENNERTY, J BOYER, F OBERTI, N SOEHENDRA: Cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. *Endoscopy* 2002, 34: 926-932
353. SEEWALD S, TL ANG, H IMAZU, M NAGA, S OMAR, S GROTH, U SEITZ, Y ZHONG, F THONKE, N SOEHENDRA: A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices. *Gastrointest Endosc* 2008, 68: 447-454
354. SENGSTAKEN RW, AH BLAKEMORE: Ballon tamponade for the control of hemorrhage from esophageal varices. *Ann Surg* 1950, 131: 781-789
355. SHAHI HM, SK SARIN: Prevention of first variceal bleed: an appraisal of current therapies. *Am J Gastroenterol* 1998, 93: 2348-2358
356. SHEEN IS, TY CHEN, YF LIAW: Randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent esophageal varices bleeding in patients with cirrhosis. *Liver* 1989, 9: 1-5
357. SHERLOCK S, J DOOLEY: Diseases of the liver and biliary system. *Blackwell Science*, 10th edition, 1997, p 151
358. SHIBA M, K HIGUCHI, K NAKAMURA, A ITANII, T KUGA, H OKAZAKI, Y FUJIWARA, T ARAKAWA: Efficacy and safety of balloon-occluded endoscopic injection for sclerotherapy as a prophylactic treatment for high-risk gastric varices: a prospective, randomized, comparative clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2002, 56: 522-528
359. SHIGEMITSU Y, T YOSHIDA, T HARADA, Y TAKEO, H NAKAMURA, K OKITA: Endoscopic injection sclerotherapy with ligation versus endoscopic injection sclerotherapy alone in the management of esophageal varices: a prospective randomized trial. *Hepatogastroenterol* 2000, 47: 733-737
360. SHIM CS, YD CHO, JO KIM, HK BONG, YS KIM, JS LEE, MS LEE, SG HWANG: A case of portal and splenic vein thrombosis after Histoacryl injection therapy in gastric varices. *Endoscopy* 1996, 28: 461
361. SHIMO T, K HIDAKA, S YANAGAWA, W KADOTA, S KAWAKAMI, H TSUCHIDA: Two episodes of cardiac arrest in a boy receiving sclerotherapy with polidocanol – a case report. *Masui* 2005, 54: 57-59
362. SIVRI B, G OKSUZOGLU, Y BAYRAKTAR, B KAYHAN: A prospective randomized trial from turkey comparing octreotide versus injection sclerotherapy in acute variceal bleeding. *Hepatogastroenterol* 2000, 47: 168-173
363. SOARES-WEISER K, M BREZIS, R TUR-KASPA, L LEIBOVICI: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, (2): CD002907
364. SOEHENDRA N, H GRIMM, VCH NAM, B BERGER: N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 1987, 19: 221-224
365. SOEHENDRA N, H GRIMM, VCH NAM, M BRÜCKNER: 10-Jahres-Erfahrung mit der endoskopischen Sklerotherapie von ösophagogastrischen Varizen. *Chirurg* 1989, 60: 594-598

366. SOEHENDRA N, K DE HEER, I KEMPENEERS, L FROMMELT: Morphological alterations of the esophagus after endoscopic sclerotherapy of varices. *Endoscopy* 1983, 15: 291-296
367. SOEHENDRA N, V NAM, H GRIMM, I KEMPENEERS: Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986, 18: 25-26
368. SORBI D, CJ GOSTOUT, D PEURA, D JOHNSON, F LANZA, PG FOUTCH, CD SCHLECK, AR ZINSMEISTER: An assessment of the management of acute bleeding varices: a multicenter prospective member-based study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98: 2424-2434
369. STADELMANN E: Über seltene Formen von Blutungen im Tractus gastrointestinalis. *Ber Klin Wschr* 1913, 50: 825-829
370. STARITZ M, T PORALLA, KH MEYER ZUM BÜSCHENFELDE: Intravascular oesophageal variceal pressure (IOVP) assessed by endoscopic fine needle puncture under basal conditions, Valsalva's manoeuvre and after glyceryltrinitrate application. *Gut* 1985, 26: 525-530
371. STIEGMANN GV, JS GOFF, PA MICHALETZ-ONODY, J KORULA, D LIEBERMANN, ZA SAEED, M REVEILLE, JH SUN, SR LOWENSTEIN: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992, 326:1527-1532
372. STIEGMANN GV, T CAMBRE, JH SUN: A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc* 1986, 32: 230-233
373. STRICKER BH, JA VAN OIJEN, C KROON, AH OVINK: Anaphylaxis following use of polidocanol. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990, 134: 240-242
374. SUGA T, T AKAMATSU, Y KAWAMURA, H SAEGUSA, M KAJIYAMA, N NAKAMURA, M TAKEI, A MATSUMOTO: Actual behaviour of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in a blood vessel: a model of the varix. *Endoscopy* 2002, 34: 73-77
375. SUGIURA M, S FUTAGAWA: A new technique for treating esophageal varices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973, 66: 677-685
376. SVOBODA P, I KANTOROVÁ, J OCHMANN, L KOZUMPLIK: Benefit of prophylactic endoscopic sclerotherapy of esophageal varices. A retrospective analysis. *Surg Endosc* 1998, 12: 835-838
377. TALWALKAR JA, PS KAMATH: An evidence-based medicine approach to beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Am J Med* 2004, 116: 759-766
378. TAKASHI M, M IGARASHI S HINO, H MUSHI, K TAKAYASU, M ARAKAWA, T NAKASHIMA, K OHNISHI, K OKUDA: Esophageal varices: correlation of left gastric venography and endoscopy in patients with portal hypertension. *Radiology* 1985, 154: 327-331
379. TAN PC, MC HOU, HC LIN, FY LEE, FY CHANG, SD LEE: A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006, 43: 690-697
380. TAN YM, KL GOH, A KAMARULZAMAN, PS TAN, P RANJEEV, O SALEM, AE VASUDEVAN, MS ROSEIDA, M ROSMAWATI, LH TAN: Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002, 55: 276-278
381. TEISSEIRE R, J CLANET, P BROUSSY, J CASSIGNEUL, J FOURTANIER, JP PASCAL: Abord trans-jugulaire du système porte. Applications au diagnostic, au pronostic et à la thérapeutique des hémorragies digestives du cirrhotique. *Gastroenterol Clin Biol* 1979, 3: 425-432
382. TERÉS J, A CECILIA, A BORDAS, JM RIMOLA, A BRU, C RODES: Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Senksten-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978; 75: 566-579
383. TERÉS J, R PLANAS, J PANES, JM SALMERON, A MAS, J BOSCH, C LLORENTE, J VIVER, F FEU, J RHODES: Vasopressin/nitroglycerin infusion vs esophageal tamponade in the treatment of acute variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1990, 11: 964-968
384. THAKEB F, SA SALEM, A ABDALLAH, M EL BATANOUNY: Endoscopic diagnosis of gastric varices. *Endoscopy* 1994, 26: 287-291

385. THAKEB F, Z SALAMA, H SALAMA, T ABDEL RAOUF, S ABDEL KADER, H ABDEL HAMID: The value of combined use of N-butyl-2-cyanoacrylate and ethanolamine oleate in the management of bleeding esophagogastric varices. *Endoscopy* 1995, 27: 358-364
386. THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJEKT: Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial. *N Engl J Med* 1984, 311: 1594-1600
387. THE ITALIAN MULTICENTER PROJECT FOR PROPRANOLOL IN THE PREVENTION OF BLEEDING: Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. A multicenter randomized clinical trial. *J Hepatol* 1989, 9: 75-83
388. THE MERCK INDEX. O'NEIL MJ, A SMITH, PE HECKELMAN (Hrsg), 13th Edition 2001. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, 691 und 1743-1744
389. THE NORTH ITALIAN ENDOSCOPIC CLUB FOR THE STUDY AND TREATMENT OF ESOPHAGEAL VARICES: Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988, 319: 983-989
390. THE PROVA STUDY GROUP: Prophylaxis of first hemorrhage from esophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients: a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1991, 14: 1016-1024
391. THE VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE VARICEAL SCLEROTHERAPY GROUP: Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1991, 324: 1779-1784
392. THIES E, V LANGE, H IVEN: Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardialen Wirkung des Varizensklerosierungsmittels Polidocanol (Äthoxysklerol). *Langenbecks Arch Chir Suppl* 1982, 313-316
393. THOMAS V, J TONY, K HARISH, R HARIKUMAR, K SUNILKUMAR: Endoscopic abnormalities in the oesophagus after variceal sclerotherapy – a long-term follow up study. *Trop Gastroenterol* 2007, 28: 24-27
394. THOMSON KJ, M MCGREGOR, A HIRSHEIMER, JG GIBSON, WA EVANS: Studies on the circulation in pregnancy. III. Blood volume changes in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1938, 36: 48-59
395. TRAI F, FS FACHARZT, A AL JUMAH, M AL JOHANI, A AL OMAIR, F AL BAKR, B AL KNAWY, A AL HAFI, MH KHAN: Randomized trial of ligation versus combined ligation and sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1999, 50: 1-6
396. TRIANTOS CK, AK BURROUGHS: Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007, 21: 31-42
397. TRIANTOS CK, J GOULIS, D PATCH, GV PAPTAEODORIDIS, G LEANDRO, D SAMONAKIS, E CHOLONGITAS, AK BURROUGHS: An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: looking the needle in the eye. *Endoscopy* 2006, 38: E74-E90
398. TRIGER DR, HL SMART, SW HOSKING, AG JOHNSON: Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices: long-term results of a single-center-trial. *Hepatology* 1991, 13: 117-123
399. TRIPATHI D, G THERAPONDOS, E JACKSON, DN REDHEAD, PC HAYES: The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002, 51: 270-274
400. TRIPATHI D, PC HAYES: Review article: a drug therapy for the prevention of variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15: 291-310
401. TRUDEAU W, T PRINDIVILLE: Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1986, 32: 264-268
402. TSOKOS M, A BARTEL, R SCHOEL, G RABENHORST, WB SCHWERK: Tödliche Lungenarterienembolie nach endoskopischer Embolisation einer „Downhill-Varize“ des Ösophagus. *Dtsch Med Wschr* 1998, 123: 691-695
403. TÜRLE A, M WOLFF, D DORLARS, A HIRNER: Embolic and septic complications after sclerotherapy of fundic varices with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2001, 53: 228-230
404. UMEHARA M, M ONDA, T TAJIRI, M TOBA, H YOSHIDA, K YAMASHITA: Sclerotherapy plus ligation versus ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 1999, 50: 7-12

405. UPADHYAY AP, R ANANTHASIVAN, S RADHAKRISHNAN, G ZUBAIDI: Cortical blindness and acute myocardial infarction following injection of bleeding gastric varices with cyanoacrylate glue. *Endoscopy* 2005, 37: 1034
406. URIZ J, P GINES, A CARDENAZ, P SORT, W JIMINEZ, JM SALMERON, R BATALLER, A MAS, M NAVASA, V ARROYO, J RHODES: Terlipressin plus albumin infusion: An effective and safe therapy of hepatorenal syndrom. *J Hepatol* 2000, 33: 43-48
407. VALLIERES E, C JAMIESON, GB HABER, RL MACKENZIE: Pancreatoduodenal necrosis after endoscopic injection of cyanoacrylate to treat a bleeding duodenal ulcer: a case report. *Surgery* 1989, 106: 901-903
408. VAN BEEK AP, KJ VAN ERPECUM: Fatal N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after sclerotherapy for variceal bleeding. *Endoscopy* 2005, 37: 687
409. VAN BUUREN HR, MC RASCH, PL BATENBURG, CJM BOLWERK, JJ NICOLAI, SDJ VAN DER WERF, J SCHERPENISSE, LR ARENDS, J VAN HATTUM, EAJ RAUWS, SW SCHALM: Endoscopic sclerotherapy compared with no specific treatment for the primary prevention of bleeding from esophageal varices. A randomized controlled multicentre trial. *BMC Gastroenterology* 2003, 3: 22-32
410. VAN DER PLAS JPL, JCCA LAMBERS, JWJ VAN WERSCH, PJ KOEHLER: Reversible ischaemic neurological deficit after sclerotherapy of varicous veins. *Lancet* 1994, 343: 428
411. VARGAS L, L OVALLE, R ESTAY, P SEPULVEDA, B MELLA, JR SOTO: Esophagogastric varix hemorrhage. Experience with cyanoacrylate and polidocanol in 68 patients with active hemorrhage. *Rev Med Chil* 1999, 127: 685-692
412. VIANNA A, PC HAYES, G MOSCOSO, M DRIVER, B PORTMANN, D WESTABY, R WILLIAMS: Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding varices. *Gastroenterology* 1987, 93: 876-889
413. VILLENEUVE JP, G POMIER-LAYRARGUES, C INFANTE-RIVARD, B WILLEMS, PM HUET, D MARLEAU, A VIALLET: Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a controlled trial. *Hepatology* 1986, 6: 1239-1243
414. VIN F: Complications de la sclerotherapie des varices des membres inferieurs. *Phlebologie* 1999, 1: 53-59
415. VINTERS HV, KA GALIL, MJ LUNDIE, JC KAUFMANN: The histotoxicity of cyanoacrylates - A selective review. *Neuroradiology* 1985, 27: 279-291
416. WAHL P, F LAMMER, D CONEN, R SCHLUMPF, A BOCK: Septic complications after injection of N-butyl-2-cyanoacrylate: report of two cases and review. *Gastrointest Endosc* 2004, 59: 911-916
417. WARING JP, RA SANOWSKI, K PARDY, G TALBERT, A CHINICHIAN: Does the addition of methylene blue to the sclerosant improve the accuracy of injections during variceal sclerotherapy? *Gastrointest Endosc* 1991, 37: 159-160
418. WATANABE K, K KIMURA, S MATSUTANI, M OHTO, K OKUDA: A study in 230 patients with esophageal and/ or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988, 95: 434-440
419. WATANABE K, K KIMURA, S MATSUTANI, M OHTO, K OKUDA: Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/ or gastric varices using portal vein catheterization. *Am J Gastroenterol* 1988, 84: 1234-1240
420. WEBER SM, LF RIKKERS: Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003, 27: 1271-1274
421. WESTABY D, WM MELIA, BRD MACDOUGALL, JE HEGARTY, R WILLIAMS: Injection sclerotherapy for esophageal varices: A prospective randomised trial of different treatment schedules. *Gut* 1984, 25: 129-132
422. WESTPHAL K: Über eine Kompressionsbehandlung der Blutungen aus Ösophagusvarizen. *Dtsch Med Wschr* 1930, 56: 1135-1136
423. WHIPPLE AO: The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies. *Ann Surg* 1945, 122: 449
424. WHO's International Agency for Research on Cancer: *TARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals in Humans* 1975, 8: 151-156; 1982, suppl 4: 245-246; 1987, suppl 7: 63
425. WIEST R, G LOCK, J SCHÖLMERICH: Portale Hypertension. *Der Internist* 2000, 41: 1077-1085

426. WILSON JG: Teratogenic activity of several azo dyes chemically related to trypan blue. *Anat Res* 1955, 123: 313-333
427. WITTHÖFT T, N HOMANN, C DODT, D LUDWIG: Massive Lungenembolie nach endoskopischer Therapie einer Fundusvarizenblutung. *Z Gastroenterol* 2004, 42: 383-386
428. WITZEL L, E WOLBERGS, H MERKI: Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices – A prospective controlled study. *Lancet* 1985, 1: 773-775
429. WODAK E: Prophylaxe von Blutungen aus Ösophagusvarizen. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1957, 36: 100-107
430. WOLFF J: Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis. *Medicine* 2001, 80: 20-36
431. WOODWARD SC, JB HERMANN, JL CAMERON, G BRANDES, EJ PULASKI, F LEONARD: Higher homologous cyanoacrylate tissue adhesives in the rat. *Ann Surg* 1965, 162: 113-122
432. WÖRDEHOFF D, H J SPECH, Prophylaktische Ösophagusvarizensklerosierung - Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Langzeitstudie über 7 Jahre. *Dtsch Med Wschr* 1987, 24: 947-951
433. YAMADA M, H ISHIDA, T KOMATSUDA, K FURUKAWA, H YAGISAWA, H OHNO, Y KATSUURA, K SUGANUMA: Portal systemic shunt through the renal vein. *Abdom Imaging* 2006, 31: 701-705
434. YAMAGAMI T, T KATO, S IIDA, O TANAKA, T NISHIMURA: Change in the hemodynamics of the portal venous system after retrograde transvenous balloon occlusion of a gastroduodenal shunt. *AJR* 2003, 181: 1011-1015
435. YARZE JC: Septic complications after variceal cyanoacrylate injection. *Gastrointest Endosc* 2005, 61: 186
436. YASSIN YM, MS EITA, AMT HUSSEIN: Endoscopic sclerotherapy for bleeding gastric varices. *Gut* 1985, 26: A1105
437. YU LK, CW HSU, JH TSENG, NJ LIU, IS SHEEN: Splenic infarction complicated by splenic artery occlusion after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for gastric varices: case report. *Gastrointest Endosc* 2005, 61: 343-345
438. ZARGAR SA, G JAVID, BA KHAN, OJ SHAH, GN YATTOO, AH SHAH, GM GULZAR, J SINGH, NA SHAH, HM SHAFI: Endoscopic ligation vs. sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2005, 61: 58-66
439. ZHANG CQ, FL LIU, B LIANG, ZQ SUN, HW XU, L XU, K FENG, ZC LIU: A modified percutaneous transhepatic variceal embolization with 2-octyl cyanoacrylate versus endoscopic ligation in esophageal variceal bleeding management: randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008, 53: 2258-2267
440. ZIMMER T, F RUCKTÄSCHEL, U STÖLZEL, RM LIEHR, D SCHUPPAN, A STALL-MACH, M ZEITZ, E WEBER, EO RIECKEN: Endoscopic sclerotherapy with fibrin glue as compared with polidocanol to prevent early esophageal variceal rebleeding. *J Hepatol* 1998, 28: 292-297
441. ZOLLER WG, M GROSS: Beta-blockers for prophylaxis of bleeding from esophageal varices in cirrhotic portal hypertension. Review of the literature. *Eur J Med Res* 1996, 1: 407-416

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Wilhelm Doppl für die Überlassung des Promotionsthemas.

Er und Herr Prof. Dr. med. Herbert Heckers, die persönlich zusammen mehr als 90% der in dieser Retrospektivstudie evaluierten Varizensklerosierungen durchgeführt haben, standen mir in jeder Phase der Dissertation mit ihrem umfangreichen Fachwissen zur Seite und haben entscheidend die Art der Präsentation dieser Ergebnisse mitbestimmt. Insbesondere die im Ausblick der Studie dargestellten Vorschläge zur Verbesserung der Methode der Varizensklerosierung und damit zur Prognose betroffener Patienten folgen den aus ihrem großen Erfahrungsschatz abgeleiteten, wohlbegründeten Vorstellungen.

Die Methode der Varizensklerosierung ist bisher nicht standardisiert, sondern wird weltweit hinsichtlich aller Variablen unterschiedlich gehandhabt. Als bedeutendste Variable gilt allgemein der Faktor „persönliche Erfahrung“. Demzufolge existieren zwar Empfehlungen von Konsensuskonferenzen, jedoch keine wissenschaftlich hinreichend begründeten Evidenzbasierten Leitlinien. Aus diesem Grund erschien es notwendig, die eigenen Ergebnisse vor dem Hintergrund einer vorausgehenden, umfassenden Literaturanalyse zu den vielfältigen Optionen der Therapie von blutenden und nicht blutenden Varizen zu diskutieren und zu bewerten.

Ich bin dankbar dafür, dass ich mit dieser Studie erstmals Einblick in komplexes wissenschaftliches Arbeiten nehmen konnte. Die dabei gemachten Erfahrungen werden entscheidenden Einfluss auf meine zukünftige ärztliche Tätigkeit haben.

Für kritische Anmerkungen und gute Vorschläge zur Form der Arbeit danke ich meinem Vater Franz-Jürgen Nolte, Frau Simone Heimann und Frau Agnes Stollmeier.

Mein abschließender, tief empfundener Dank gilt insbesondere meiner Frau, die mit unendlicher Geduld die mit dieser Arbeit verbundenen persönlichen Einschränkungen getragen hat, sowie meinen Eltern und meiner Großmutter für ihre rückhaltlose Unterstützung.

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

ISBN: 978-3-8359-5697-1

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

