DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 31, S. 81; Ausgabe 11 / 1997

Aktuelles zur Prophylaxe und Therapie der Ösophagusvarizenblutung

Zusammenfassung: Die Prognose der Patienten mit Leberzirrhose wird vom Ausmaß der Leberzellinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse) und dem Schweregrad der Ösophagusvarizen bestimmt (Grad I-IV). Eine prophylaktische Behandlung mit Betarezeptoren-Blockern oder mit Mononitraten zur Verhinderung der ersten Ösophagusvarizenblutung (ÖVB) ist nur bei ausgeprägten Varizen mit Zeichen der Blutungsbereitschaft sinnvoll. Die Primärtherpaie der akuten ÖVB erfolgt endoskopisch durch Sklerosierung mit Polydocanol oder Histoacryl, letzteres insbesondere bei schweren Blutungen und Blutungen aus Fundusvarizen. Bei Therapieversagen kann die Gabe von Terlipressin oder Somatostatin bzw. die Ballontamponade erwogen werden. Die Senkung des portosystemischen Druckgradienten unter 12 mmHg ist erwiesenermaßen wichtig zur Prophylaxe der Rezidivblutung. Das gängige Verfahren zur Vermeidung der Rezidivblutung ist heute die programmierte Sklerotherapie oder besser die endoskopische Gummibandligatur. Beide Verfahren haben aber keinen Einfluß auf den portosystemischen Druckgradienten, so daß die Therapie um einen Betarezeptoren-Blocker ergänzt werden sollte. Eine Senkung des Druckgradienten unter 12 mmHg ist allerdings auch damit kaum zu erreichen. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent (TIPS) sollte angelegt werden, wenn trotz programmierter Therapie schwere Rezidivblutungen oder schlecht behandelbare Fundusvarizen oder Begleitsymptome (Aszites, Nierenfunktionsstörungen) auftreten. Mit TIPS kann zwar eine optimale Senkung des portosystemischen Druckgradienten erreicht werden. Die Enzephalopathierate ist jedoch höher als unter Sklerotherapie. In der Regel handelt es sich um beherrschbare Episoden. Bei Fortschreiten der Leberinsuffizienz sollte rechtzeitig an eine orthotope Lebertransplantation gedacht werden.

Einleitung: Die portale Hypertension ist eine ernste Komplikation der Leberzirrhose. Das Ausmaß der Leberzellinsuffizienz wird in Schweregrade (A, B, C) nach der Child-Pugh-Klassifikation eingeteilt. Der portosystemische Druckgradient – i.e. die Differenz zwischen dem Druck in der Pfortader und dem Druck in der V cava inferior – ist entscheidend für das Ausmaß der portalen Umgehungskreisläufe. Bei Werten über 10 mmHg ist die Bildung von Ösophagusvarizen wahrscheinlich, bei über 12 mmHg besteht erhöhte Rupturgefahr (1). Die ÖVB ist häufig ein dramatischer Zwischenfall mit einer Letalität von 30 bis 50%. Sind Varizen endoskopisch gesichert, beträgt die Blutungsinzidenz 10 bis 25% pro Jahr. Nicht nur die Größe der Varizen, sondern auch endoskopische Befunde wie „red wale sign“ oder „cherry red spots“ sind Zeichen für eine erhöhte Blutungsbereitschaft (2). Nach der Erstblutung ist die Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivblutung sehr hoch: in den ersten 7 bis 10 Tagen beträgt sie 20 bis 50% (3), und im Verlauf von 1 bis 2 Jahren liegt die Rezidivrate zwischen 47 und 84% bei

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

unbehandelten Patienten (4). Das ohnehin hohe Letalitätsrisiko einer akuten ÖVB wird bei der frühen Rezidivblutung nicht selten gesteigert durch ein progredientes Leberversagen infolge der Blutung. Der portosystemische Druckgradient ist von entscheidender prognostischer Bedeutung im Hinblick auf die Blutungswahrscheinlichkeit. In einer Studie (5) wurde eine Gruppe mit Beta-Blockern und eine Kontrollgruppe mit Plazebo behandelt und der Gradient indirekt durch Messung des Lebervenenverschlußdrucks bestimmt (5). Gelang es, den Druckgradienten medikamentös unter 12 mmHg zu senken, so traten signifikant weniger Blutungen auf, und die Varizen verkleinerten sich. Dieser Effekt wurde auch in der Plazebogruppe bei solchen Patienten beobachtet, bei denen der Druck im Portalkreislauf spontan auf unter 12 mmHg sank. Auch in einer anderen Studie (6) war eine unter Propranolol erreichte Drucksenkung von über 20% gegenüber dem Ausgangswert nach vorausgegangener Blutung der einzige zuverlässige Vorhersageparameter für ein erneutes Rezidiv. Eine Senkung des Druckgradienten unter 12 mmHg wurde medikamentös allerdings kaum erreicht.

Zur Prävention der Erstblutung: Zur Prävention der ersten Blutung bei endoskopisch gesicherten Varizen mit Zeichen erhöhter Blutungsbereitschaft ist konservatives Vorgehen Therapie der Wahl. Eine Behandlung mit Beta-Blockern senkt den intravarikösen und den Druck in der Pfortader (7). Das Risiko für die erste ÖVB wird unter dieser Prophylaxe im Vergleich zu unbehandelten Patienten halbiert (Pooled Odds Ratio = POR: 0,54). Die Letalität konnte aber nicht signifikant gesenkt werden. Da diese Therapie relativ nebenwirkungsarm ist, sollte sie lebenslang beibehalten werden. Eine Wirkungsverstärkung ist durch zusätzliche Gabe von Nitrat zu erreichen (8). Bei Unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen gegen Beta-Blocker ist Isosorbidmononitrat (ISMN) eine wirksame Alternative. In einer Metaanalyse (1995 in Hepatology veröffentlicht; 9) wurden alle verfügbaren Studien ausgewertet, die sich mit der Beherrschung der akuten ÖVB und der Prophylaxe der Erst- und Rezidivblutung befaßten. Eine prophylaktische Sklerosierung vor der ersten ÖVB erscheint nach dieser Analyse nicht sinnvoll. Eine prophylaktische Shuntoperation ist obsolet. Sie bringt keinen Vorteil hinsichtlich der Sterblichkeit.

Zur Therapie der akuten Blutung: Zur Beherrschung der akuten Blutung hat sich die akute Sklerosierung der Varizen in Zentren mit der Möglichkeit einer notfallmäßigen Endoskopie als Methode der Wahl etabliert. Als Sklerosierungsmittel haben sich Polydocanol und Histoacryl bewährt, letzteres besonders bei schweren Blutungen und Blutungen aus Fundusvarizen. Die Erfolgsrate ist hoch; in spezialisierten Zentren liegt sie über 90%, wobei der Erfolg wesentlich durch die Geschicklichkeit des Untersuchers bestimmt wird. Komplikationen sind bei etwa 10% zu erwarten (10). Häufig treten Schleimhautulzerationen an der Injektionsstelle auf, die ihrerseits bei 20% wiederum zu Blutungen führen können. Auch Perforationen und Mediastinitis kommen vor Auf die guten Ergebnisse einer begleitenden und ergänzenden Pharmakotherapie wird im folgenden eingegangen.

Zur medikamentösen Beherrschung der akuten ÖVB war Vasopressin über 30 Jahre lang anerkannter Standard. Wegen einfacherer Handhabung hat sich das synthetische Analogon Terlipressin durchgesetzt, das eine längere Halbwertszeit mit eigener vasokonstriktorischer Wirkung hat, bis es zu Vasopressin metabolisiert wird (11). Im Gegensatz zur notwendigen kontinuierlichen i.v. Gabe von Vasopressin kann Terlipressin in vierstündigen Abständen gegeben werden. Der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Wirkungsmechanismus beider Substanzen beruht auf einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, aus der eine Abnahme des portalen Blutflusses und damit eine Abnahme des Pfortaderdrucks resultiert (7). Leider führt Vasopressin auch zu einer systemischen Vasokonstriktion mit Anstieg des peripher-arteriellen Widerstands, Abnahme der koronaren Perfusion und der kardialen Ejektionsfraktion. Somit steigt das Risiko für einen Myokard- oder Mesenterialinfarkt sowie für zerebrale Ischämien. Durch zusätzliche Gabe von Nitroglycerin können die systemischen Effekte erheblich reduziert werden. Zwar erwies sich in der oben zitierten Metaanalyse (9) Vasopressin wirksam zur Beherrschung der akuten ÖVB, es brachte aber keinen Vorteil hinsichtlich der Letalität (12). Unter Terlipressin kam es nicht nur deutlich häufiger zum akuten Stillstand der Blutung im Vergleich zu Plazebo-Behandelten (POR: 0,31), als einziges Pharmakon senkte es auch die Letalität (POR: 0,32). Im Vergleich zur Kombination von Vasopressin plus Nitroglycerin (sublingual, intravenös oder transdermal) erwies sich die Monotherapie mit Terlipressin als sicherer im Hinblick auf Butstillung und Komplikationen; die Letatät blieb unbeeinflußt (13). Im Vergleich mit der Ballontamponade zeigte sich Terlipressin als gleich wirksam (s. Tab. 1).

Somatostatin bzw. das synthetische Analogon Octreotid senken den Pfortaderdruck ohne die unerwünschte systemische Vasokonstriktion. Während akute Blutungen im Vergleich zu Vasopressin genauso gut beherrscht werden konnten (7 Studien), war die Komplikations- und Nebenwirkungsrate mit 6,5% erheblich niedriger als bei Vasopressin mit 49% (9). Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und Arteriosklerose kamen akute ÖVB nach Gabe von Somatostatin gleich häufig wie nach Terlipressin zum Stillstand. Es erwies sich als ebenso wirksam wie die Ballontamponade und die akute endoskopische Sklerosierung bei gleich guter Langzeitprognose (14). Auch in einer kürzlich erschienenen randomisierten Doppeltblindstudie (15), über die wir berichtet haben (16), konnte mit Somatostatin gleich häufig wie mit Terlipressin eine primäre Blutstillung erreicht werden. Die Erfolgsquote war mit über 87% bei Patienten in den Stadien Child A und B ähnlich wie bei den endoskopischen Verfahren. Bei Patienten im Stadium Child C lag die Erfolgsrate unter Terlipressin bei 60%, unter Somatostatin bei 77% (n.s.). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Walker, S., et al. (17). Unter Somatostatin wurden signifikant weniger Nebenwirkungen beobachtet. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist die Behandlung wahrscheinlich sicherer. Dem Nachteil der kontinuierlichen i.v. Applikation von Somatostatin steht der Vorteil der geringeren Kosten gegenüber. Die in den ersten Tagen nach akuter ÖVB häufigen Rezidivblutungen werden deutlich seltener, wenn Somatostatin mehrere Tage lang infundiert wird. Inwieweit diese Erfolge auch mit dem Analogon Octreotid zu erreichen sind, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden (18-20). Wegen der relativ sicheren Anwendbarkeit kann bei bekannten Ösophagusvarizen die Therapie mit Somatostatin u.U. bereits vor der Endoskopie eingeleitet werden. Diese ist zur Sicherung der Diagnose aber immer erforderlich und sollte in Zentren mit Notfallendoskopie an erster Stelle stehen.

Die Sengstaken-Blakemore-Sonde bleibt Verfahren der Wahl bei nicht beherrschbaren Blutungen. Die Erfolgsrate ist zwar zunächst hoch, jedoch bluten 50% der Patienten erneut innerhalb von 24 Stunden nach Entblocken der Sonde. Eine Ruptur der Varizen wird durch die mechanische Belastung begünstigt. Nach vorausgegangener Sklerosierungsbehandlung sind Ösophagusulzerationen besonders häufig. Auch Komplikationen wie Aspiration und Perforation sind nicht selten. Die Letatät

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

wird im Vergleich zu anderen Verfahren nicht beeinflußt.

Zur sekundären Prophylaxe: *konservative Maßnahmen:* Zur Prävention der Rezidivblutung haben die endoskopischen Verfahren (Sklerosierung, Gummibandligatur) und die Therapie mit Beta-Blockern als supportive Maßnahme eine zentrale Bedeutung. Unter wiederholten elektiven Sklerosierungen im Abstand von 4 bis 7 Tagen wird eine Verödung der Ösophagusvarizen bei über 90% der Patienten erreicht. Regelmäßige endoskopische Kontrollen im Abstand von 3, später 6 Monaten, ggf. mit erneuter Sklerosierung, sichern den Erfolg. Die endoskopische Gummibandligatur der Varizen ist für geübte Untersucher die bevorzugte Alternative mit Vorteilen hinsichtlich der Rezidivblutung (POR: 0,49). In wiederholten Sitzungen im Abstand von 7 bis 14 Tagen werden die Varizen verödet. Die Komplikationsrate ist mit 2% sehr gering (21). Leider ist die Aspirationsgefahr größer als unter Sklerosierungsbehandlung, da eine tiefere Sedierung und längere Untersuchungszeiten erforderlich sind. In einer Multizenterstudie waren durchschnittlich vier Sitzungen nötig, um die Varizen durch Ligatur vollständig zu beseitigen, fünf dagegen, um eine Sklerotherapie abzuschließen (22). Eine kombinierte Behandlung von Varizenligatur plus Sklerosierung in einer Sitzung brachte in einer Studie von Saeed, Z., et al. keinen weiteren Vorteil (23). Unter Instillation von 1 ml Ethanolamin nach Varizengatur traten häufiger lokale Komplikationen auf. Die Erfolgsrate der akuten Blutstillung bei ÖVB betrug in der Gruppe mit Ligaturbehandung 100% (25 Patienten) und bei Kombinationsbehandlung 75% (22 Patienten; nicht signifikant).

Zur Prävention der Rezidivblutung und auch hinsichtlich der Letalität hat die 1995 erschienene Metaanalyse Vorteile ergeben für die Kombination von Sklerosierungstherapie plus Beta-Blocker-Behandlung (9). Im Vergleich zur Monotherapie mit Beta-Blockern wurde eine POR von 0,49 für das Blutungsrezidiv und 0,52 für die Letalität errechnet, d.h. die kombiniert behandelten Patienten hatten ein relatives Risiko von nur etwa 50%, ein Blutungsrezidiv zu erleiden oder innerhalb der darauffolgenden zwei Jahre an der Grunderkrankung zu sterben. Im Vergleich zur alleinigen Sklerosierungstherapie fand sich bei der Kombinationsbehandlung eine geringe, statistisch aber nicht signifikante Verbesserung hinsichtlich Rezidivblutung und Letalität. Gegenüber unbehandelten Kontrollen hatte die Monotherapie mit Beta-Blockern bereits einen Vorteil ergeben hinsichtlich der Rezidivblutungen (POR: 0,4); die Letalität konnte aber nicht gesenkt werden (POR; 0,7).

In einer 1996 im New England Journal of Medicine veröffentlichten und im AMB vorgestellten (24) spanischen Studie hatte sich die Kombination des Beta-Blockers Nadolol plus ISMN der Sklerosierungstherapie überlegen gezeigt. Während 23 von 43 Patienten nach Sklerosierung innerhalb des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten ein Blutungsrezidiv erlitten, hatten nur 11 von 43 konservativ Behandelten eine erneute ÖVB. Die Messung des transhepatischen Druckgradienten vor und 3 Monate nach Behandlung ergab eine Senkung von im Mittel 4 mmHg in der medikamentös behandelten Gruppe. Nach Sklerosierung wurde nur eine Drucksenkung von 0,5 mmHg gemessen. Eine sklerosierte Varize ist also nur dann weniger gefährlich, wenn es gleichzeitig gelingt, den portosystemischen Druckgradienten zu senken. Eine Kombination von Sklerosierung plus Beta-Blocker plus Nitrate erscheint sinnvoll, wenn die Kreislaufparameter dies zulassen. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Beta-Blocker ist ISMN in einer Dosis von 2mal 40 mg/d eine wirksame Alternative.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent (TIPS): Der TIPS ist ein neues Verfahren zur Senkung des Pfortaderdrucks, über das wir bereits berichtet haben (25). Es ist relativ wenig invasiv und ermöglicht eine effiziente Drucksenkung auch bei Patienten, die für eine Shuntoperation nicht in Frage kommen, wie z.B. ältere und Child-C-Patienten. TIPS ist eine Alternative bei schweren Rezidivblutungen trotz endoskopischer und medikamentöser Therapie, schlecht behandelbaren Fundusvarizen sowie Begleitsymptomen wie Aszites und Nierenfunktionsstörungen. Über die V. jugularis interna wird mit einem Katheter eine Lebervene sondiert und unter sonographischer und radiologischer Kontrolle die V. portae transhepatisch kanüliert. Nach Dilatation des intrahepatischen Stichkanals wird ein Stent implantiert und durch Ballondilatation so stark aufgeweitet, daß der portosystemische Druckgradient auf optimale Zielwerte von etwa 8 mmHg sinkt (26). Neben der geringen periinvasiven Komplikationsrate von ca. 1% gegenüber 3 bis 15% bei chirurgischen Shuntanlagen liegt ein weiterer Vorteil darin, daß wesentliche anatomische Strukturen erhalten bleiben mit der erhaltenen Option einer späteren Transplantation. Wie bei allen Shuntverfahren, so besteht auch hier die Gefahr der hepatischen Enzephalopathie. Auch die häufig erforderlichen Stentrevisionen sind derzeit noch ein Problem. Bei 40 bis 50% ist eine erneute Dilatation aufgrund von Stenose oder Verschluß erforderlich, die durch eine Proliferation der Neo-Intima im Stent verursacht werden.

Die Erfolgsquote des TIPS im Hinblick auf die Prophylaxe von erneuten ÖVB im Vergleich zur konservativen Behandlung – Varizensklerosierung plus Beta-Blocker-Therapie – wurde von Rössle, M., et al. untersucht (27). 126 Patienten wurden randomisiert; von ihnen wurden 61 mit einem TIPS versorgt, 65 Patienten erhielten nach mehrfacher endoskopischer Sklerosierung zusätzlich Propranolol (im Mittel 63 mg/d), so daß die Herzfrequenz um 25% abfiel. Zur Optimierung der Studienbedingungen konnte in der TIPS-Gruppe nach der Stentimplantation zusätzlich eine direkte Embolisierung perfundierter Varizen erfolgen. In der endoskopischen Behandlungsgruppe konnten zusätzlich Varizen ligiert werden, sofern sie nach sechs Sklerosierungsbehandlungen nicht zufriedenstellend verkleinert waren. Die Patienten wurden regelmäßig durch Endoskopien bzw. duplexsonographische Untersuchungen des TIPS kontrolliert. Eine radiologische Kontrolle bzw. Revision des Stents erfolgte bei fehlendem Fluß oder Veränderungen der Flußgeschwindigkeit in der V. portae um mehr als 50% gegenüber dem Ausgangswert. Die Nachbeobachtungszeit betrug maximal 25, im Mittel 14 Monate. Der invasiv gemessene Druckgradient konnte durch den TIPS im Durchschnitt von 22 mmHg auf 8 mmHg gesenkt werden; der mittlere Shuntdurchmesser betrug 9,1 mm. 30% der Patienten bedurften einer Shuntrevision nach durchschnittlich 7,6 Monaten. Bei 14 von 61 Patienten traten Komplikationen auf: Blutungen, Stentdislokation und Sepsis, bei weiteren 17 Patienten Fieber und abdominelle Schmerzen. Bei 29 Patienten der Sklerosierungsgruppe (45%) kam es zu insgesamt 56, bei 9 TIPS-Patienten (15%) zu 11 Rezidiven der ÖVB. Auch Blutungen aus dem oberen Gastromtestinaltrakt waren mit insgesamt 19 nach TIPS-Anlage erheblich seltener als in der Sklerosierungsgruppe mit insgesamt 100 Blutungen. Die Unterschiede waren hochsignifikant. Die Blutungsrezidive von 15% in der TIPS-Gruppe entsprechen denen nach Shuntoperationen, die TIPS-Anlage ist aber ein erheblich weniger invasiver Eingriff. Die frühe Rezidivblutung innerhalb der ersten Wochen scheint durch den TIPS im Vergleich zur Sklerosierung seltener vorzukommen. In beiden Gruppen starben 8 Patienten. Bei 9 der 65 mit Sklerosierung behandelten Patienten mußte wegen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

schwerster Rezidivblutungen ein TIPS implantiert werden; diese Patienten wären mit hoher Wahrscheinlichkeit gestorben. Die Ein- bzw. Zwei-Jahres-Überlebensraten waren nach TIPS-Anlage bzw. Sklerosierung nicht unterschiedlich (90% vs. 89% bzw. 79% vs. 82%). Ein Vorteil der TIPS-Behandlung war der kürzere stationäre Aufenthalt, ein Nachteil das häufigere Auftreten der hepatischen Enzephalopathe (36% vs. 18%), die aber einer medikamentösen Therapie zugänglich ist.

In einer wenig später erschienenen, kleineren, randomisierten Studie von Cello, J.P., et al. (28) wurde der Erfolg des TIPS mit dem einer Sklerosierungsbehandlung nach ÖVB verglichen. Rezidivblutungen waren in der TIPS-Gruppe mit 3 von 24 Patienten gegenüber 12 von 25 Patienten bedeutend niedriger ($p = 0{,}012$). Die Inzidenz bzw. Progredienz der Enzephalopathie war in dieser Studie nicht unterschiedlich.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine 1996 erschienene Studie (29, 30) an insgesamt 63 Patienten mit TIPS-bzw. Sklerotherapie.

In einer weiteren 1997 veröffentlichten Studie wurde die TIPS- (41 Patienten) mit einer Sklerosierungsbehandlung (39 Patienten) verglichen (31). Der portosystemische Druckgradient der TIPS-Patienten konnte im Mittel von 23 mmHg auf 11 mmHg gesenkt werden. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen kam es in der TIPS-Gruppe dieser Studie häufiger zu Rezidivblutungen (ca. 25%), während sie in der Sklerosierungsgruppe (ebenfalls 25%) viel seltener als in anderen Studien waren. Das relative Risiko für Enzephalopathie betrug bei den TIPS-Patienten 2,2. Die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Studien zeigen, daß zur definitiven Beurteilung des TIPS weitere Studien und Metaanalysen erforderlich sind, die auch Vergleiche mit operativen Shuntanlagen einschließen sollten (s. Tab. 2).

Die Letalität konnte bisher durch kein Shuntverfahren gegenüber der Sklerotherapie verbessert werden. Der TIPS ist aber eine gute Alternative, wenn die konservative Therapie mit Sklerosierung versagt. Er wirkt sich günstig auf die Häufigkeit von Rezidivblutungen aus. Eine Progredienz der Enzephalopathie muß dabei in Kauf genommen werden; diese ist aber in der Regel unter medikamentöser Therapie gut zu beherrschen. Bei Fortschreiten der Leberzellinsuffizienz sollten die Patienten rechtzeitig zur orthotopen Lebertransplantation vorgestellt werden.

Literatur

1. Garcia-Tsao, G., et al.: Hepatology 1985, **5**, 419.
2. Cales, P., et al.: Gut 1990, **31**, 1298.
3. de Dombal, F.T., et al.: Endoscopy 1986, **18**, 6.
4. Pagliaro, L., et al.; Gastroenterology Int. 1989, **2**, 71.
5. Groszmann, R.J., et al.: Gastroenterology 1990, **99**, 1401.
6. Feu, F., et al.: Lancet 1995, **346**, 1056.
7. Reichen, J.: Hepatology 1990, **11**, 1066.
8. Garcia-Pagan, J.C., et al.: Hepatology 1990, **11**, 230.
9. D Amico, G., et al.: Hepatology 1995, **22**, 332.
10. Westaby, D.: In Shields, R. (Hrsg.): Portal hypertension. Bailieres Clin. Gastroenterol. 1992, **3**, 465.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

11. Blei, A.T.: Hepatology 1986, **6**, 146.
12. Freeman, J., et al.: J. CIin. Gastroenterol. 1989, **11**, 58.
13. D Amico, G.: J. Hepatol. 1994, **20**, 206.
14. Planas, R., et al.: Hepatology 1994, **20**, 370.
15. Feu, F., et al.: Gastroenterol. 1996, **111**, 1291.
16. AMB 1997, **31**, 14.
17. Walker, S., et al.: Z. Gastroenterol. 1996, **34**, 692.
18. Sung, J.J., et al.: Lancet 1995, **346**, 1666.
19. AMB 1996, **30**, 22.
20. Burroughs, A.K.: Gut 1994, **S3**, 23.
21. Terblanche, J., et al.: World J. Surg. 1994, **18**, 185.
22. Stiegmann, G.V., et al.: N. Engl. J. Med. 1992, **326**, 1527.
23. Saeed, Z.A., et al.: Hepatology 1997, **25**, 71.
24. Villanueva, C., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 1624 und AMB 1996, **30**, 60.
25. AMB 1994, **28**, 61.
26. Rössle, M., et al.: N. Engl. J. Med. 1994, **330**, 165.
27. Rössle, M., et al.: Lancet 1997, **349**, 1043.
28. CeIlo, J.P., et al.: Ann. Intern. Med. 1997, **126**, 858.
29. Cabrera, J., et al.: Gastroenterology 1996, **110**, 832.
30. Conn, H.O.: Ann. Intern. Med. 1997, **126**, 907.
31. Sanyal, A.J., et al.: Ann. Intern. Med. 1997, **126**, 849.

Tabelle 2
Vergleich von TIPS- und endoskopischer Sklerosierungsbehandlung nach Ösophagusvarizenblutung

Variable	SKT + BB	TIPS	SKT	TIPS	SKT	TIPS	SKT	TIPS
	(Lit. 27)		(Lit. 29)		(Lit. 30)		(Lit. 28)	
Patienten (n)	65	61	32	31	39	41	25	24
Rezidivblutung (%)	41	15	52	23	26	24	48	12
Letalität (%)	11	10	16	20	18	29	16	21
Enzephalopathie (%)	18	36	13	33	13	31	44	30

TIPS = transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent; SKT = Sklerosierungstherapie; BB = Betarezeptoren-Blocker

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.