

Unterschiede im Blutungsverhalten nach Ösophagusvarizenligatur

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Eingereicht von: **Florian Petrasch**

Geboren am: 27.08.1982 in Quedlinburg

Angefertigt am: Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie,
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum
Leipzig

Betreuer: Dr. med. Albrecht Hoffmeister

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 11.10.2011

Inhaltsverzeichnis

Unterschiede im Blutungsverhalten nach Ösophagusvarizenligatur	I
Inhaltsverzeichnis	I
Bibliographische Beschreibung	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einführung – Unterschiede im Blutungsverhalten nach Ösophagusvarizenligatur	1
1.1 Die portale Hypertension	1
1.2 Entstehung der portalen Hypertension	2
1.3 Ösophagusvarizen	4
1.4 Prophylaxe der Ösophagusvarizenblutung	5
1.5 Therapie der Ösophagusvarizenblutung	6
1.6 Die endoskopische Gummibandligatur	7
1.7 Zielstellung	10
2 Publikationsmanuskripte	11
2.1 Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analyses	11
2.2 Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy	22
3 Zusammenfassung	30
3.1 Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analyses	30
3.2 Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy	33
4 Literaturverzeichnis	36
5 Eigenständigkeitserklärung	41
6 Curriculum Vitae	42
7 Danksagung	44

Bibliographische Beschreibung

Name: **Florian Petrasch**

Titel: **Unterschiede im Blutungsverhalten nach Ösophagusvarizenligatur**

Universität Leipzig, kumulative Dissertation

48 S., 76 Lit., 5 Abb., 9 Tab.

REFERAT

Die endoskopische Gummibandligatur (EBL) ist die Therapie der Wahl bei akuten Ösophagusvarizenblutungen und findet ebenfalls Anwendung bei deren primärer und sekundärer Prophylaxe. Der überwiegende Anteil von Ösophagusvarizen und ihren assoziierten Blutungen geht ursächlich auf eine portale Hypertension zurück, welche in der Mehrzahl der Fälle durch eine Zirrhose der Leber verursacht wird. Durch die endoskopische Varizenligatur sind in den letzten Jahren große Fortschritte bei der Senkung der hohen Letalität akuter Varizenblutungen erreicht worden. Nach der Ligatur der Varizen sind die Patienten jedoch besonders in den ersten sechs Wochen durch postinterventionelle Blutungen gefährdet. Bisher gab es noch keine Untersuchungen, die sich mit dem Blutungsverhalten nach EBL beschäftigten und eventuelle Unterschiede und Risikofaktoren aufzeigten.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Publikationen stützen sich auf retrospektive Analysen aller 291 Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01. Juli 2000 bis zum 31. Januar 2007 insgesamt 430 endoskopische Ligaturen ihrer Ösophagusvarizen am Universitätsklinikum Leipzig durchgeführt wurden.

Im Rahmen der ersten Publikation konnte gezeigt werden, dass sich ligaturinduzierte Blutungen signifikant häufiger nach akuten Interventionen ereigneten und dass nach notfallmäßigen EBL signifikant mehr Blutungsereignisse zu beobachten waren als nach elektiven Eingriffen. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang aufgezeigt werden zwischen der Anzahl der applizierten Ligaturringen und dem Blutungsrisiko.

In der zweiten Publikation konnten Faktoren eruiert werden, die mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen nach EBL assoziiert sind. Zu diesen Faktoren zählen die Schwere der initialen Blutung, bakterielle Infektionen, jüngeres Lebensalter und die Anwendung vasoaktiver Substanzen. Zur Erstellung eines einheitlichen Risikomodells für Blutungskomplikationen nach EBL sind weitere, prospektiv angelegte Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen notwendig.

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
EBL	Endoscopic band ligation
Etc.	et cetera
EVS	Endoscopic variceal sclerotherapy
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
HVPG	hepatic vein pressure gradient
MELD	Model for End-stage Liver Disease
ÖSV	Ösophagusvarizen
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
V.	Vena
vs.	versus

1 Einführung - Unterschiede im Blutungsverhalten nach EBL

Die Ösophagusvarizenblutung ist eine Blutung erweiterter submuköser Venen des Ösophagus und eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen der portalen Hypertension. In den folgenden Abschnitten sollen die pathophysiologischen Hintergründe näher beleuchtet werden die zur Entstehung von Ösophagusvarizen führen. Es soll eine Übersicht über die möglichen Therapiemöglichkeiten gegeben und die Fragestellungen, die mit der Arbeit beantwortet werden sollten, näher dargestellt werden.

1.1 Die portale Hypertension

Der normale Druck in der Pfortader und ihren Verzweigungen beträgt aufgrund des minimalen Gefäßwiderstandes der hepatischen Sinusoide 7 – 12 mmHg [1]. Wird dieser Druck für einen längeren Zeitraum durch Abflusshindernisse erhöht, spricht man von portaler Hypertension [1, 2]. Deren Entstehung ist pathogenetisch durch die Erhöhung des Gefäßwiderstandes im portalen Stromgebiet und die Zunahme des splanchnischen und portalen Blutflusses geprägt. In Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation der Widerstandserhöhung kann die portale Hypertension in eine sinusoidale, prä- und postsinusoidale Form unterteilt werden [1, 2].

Da eine direkte Messung des Pfortaderdruckes, bedingt durch anatomische Gegebenheiten, sehr aufwendig ist und der Portaldruck verschiedenen Einflüssen, wie zum Beispiel der Körperlage, der Atemphase und dem intraabdominellen Druck unterliegt, bleibt die genaue Bestimmung sehr schwierig. Einfacher zu bestimmen ist der Druckgradient zwischen unterer Hohlvene und der Pfortader (HVPG, hepatic vein pressure gradient). Er wird ermittelt, indem ein venöser Katheter in eine der Lebervenen eingeführt wird und der dortige Druck bestimmt wird. Anschließend wird ein an der Katheterspitze befindlicher Ballon aufgeblasen und die Lebervene verschlossen. Der nach Verschluss der Lebervene am distalen Ende des Katheters gemessene Druck entspricht dem intrasinusoidalen Druck. Aus beiden Werten wird der HVPG ermittelt, der dem Druckgradienten zwischen Pfortader und Vena cava inferior entspricht. Der HVPG liegt beim Gesunden zwischen 3 und 6 mmHg [3]. Je nach Lokalisation der Widerstandserhöhung schwankt die Genauigkeit der Messung.

1.2 Entstehung der portalen Hypertension

In über 80 % der Fälle ist eine Leberzirrhose Ursache für die Entstehung der portalen Hypertension und damit der Ösophagusvarizen (ÖSV). Bei etwa der Hälfte der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung der Leberzirrhose bereits Varizen des distalen Ösophagus vor [4, 5]. Seltener Ursachen für die Entstehung einer portalen Hypertension und ihrer Folgen sind Pfortaderthrombosen, Lebermetastasen oder der Verschluss der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom).

Die Leberzirrhose ist der unumkehrbare Endzustand verschiedener chronischer Lebererkrankungen oder dauerhafter toxischer Beeinflussung. Die kontinuierliche Schädigung von Hepatozyten über Jahre hinweg führt zu einer entzündlichen Infiltration des Leberparenchyms, zu abnormen Parenchymregenerationen, die sich in einem fortschreitenden knotigen Umbau des gesamten Lebergewebes und in einer Bindegewebsvermehrung manifestieren. Die Architektur des Lebergewebes wird gestört und deren normale Funktion beeinträchtigt. Mit zunehmendem Fortschreiten der Zirrhose kann sich dieser Prozess bis zum kompletten Ausfall der Leberfunktionen fortsetzen [6].

Die Schwere der Zirrhose wird anhand der Funktionseinschränkung der Leber festgelegt. Die am häufigsten verwendete Einteilung der Leberzirrhose erfolgt nach dem Child-Turcotte-Pugh-Score. Nach diesem Score werden drei Stadien der Leberzirrhose anhand der Funktionsparameter Bilirubin und Albumin im Serum, die Synthese von Blutgerinnungsfaktoren indirekt über den Quick-Wert und der Ausprägung von Aszites und hepatischer Enzephalopathie unterschieden. Die Zuordnung der Zirrhose in die Stadien A bis C erlaubt eine Prognose bezüglich der Überlebensraten der betroffenen Patienten [7, 8].

Eine neuere Einteilung der Leberzirrhose erfolgt über den MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease). Bei diesem Score werden die drei Laborparameter Kreatinin, Bilirubin und die Blutgerinnungszeit anhand des INR (international normalized ratio) bestimmt und mittels einer mathematischen Formel ein Punktwert berechnet. Der MELD-Score wurde ursprünglich für die Lebertransplantationschirurgie entwickelt und ermöglicht ebenfalls ein Abschätzen der Schwere und des wahrscheinlichen Verlaufs einer Leberzirrhose [9-11].

Durch die Parenchymfibrose kommt es zur Erhöhung des Widerstandes des sinusoidalen Blutflusses. Diese sinusoidale Widerstandserhöhung führt letztendlich über eine Rückstauung zu einer Drucksteigerung in der V. porta, der portalen Hypertension.

Von der sinusoidalen Widerstandserhöhung werden, wie bereits genannt, die prä- und postsinusoidale Widerstandserhöhung unterschieden. Sie sind in ihrer absoluten Auftretenshäufigkeit seltener, sollen jedoch nicht ungenannt bleiben.

Der Verschluss des präsinusoidale venösen Systems kann anatomisch außerhalb der Leber vorliegen, zum Beispiel durch eine Pfortaderthrombose oder innerhalb der Leber, funktionell proximal der Lebersinusoide. Die Pfortaderthrombose ist die zweithäufigste Ursache für eine portale Hypertension. Sie kann idiopathischer Natur sein oder unter anderem in Zusammenhang mit einer Zirrhose, Infektion, Pankreatitis oder abdominellen Trauma auftreten. [12, 13]

Die präsinusoidalen intrahepatischen Obstruktion kann beispielsweise durch eine Infektion mit Pärchenegeln, der Schistosomiasis, ausgelöst werden. Bei Widerstandserhöhungen vor den Sinusoiden ist das Leberparenchym nicht dem erhöhten venösen Druck ausgesetzt.

Der postsinusoidale Verschluss kann sich ebenfalls anatomisch gesehen außerhalb der Leber finden, anatomisch durch Obstruktion der großen Lebervenen oder der inferioren V. cava. Ein thrombotischer Verschluss der großen Lebervenen ist das Budd-Chiari-Syndrom. Die Obstruktion der kleinen Lebervenen wird als venookklusive Erkrankung bezeichnet. Hierbei kommt es zur Endothelproliferation und Faservermehrung mit kompletter oder partieller Obliteration der zentrilobulären und sublobulären Lebervenen [6, 14].

1.3 Ösophagusvarizen

Kommt es durch die vorab beschriebenen Erkrankungen zu einer anhaltenden Erhöhung des HPVG über 6 mmHg spricht man von portaler Hypertension. Diese führt zur Wiedereröffnung und Vergrößerung von Venen, welche bei normalen Druckverhältnissen verschlossen sind [15, 16].

Diese Gefäße ermöglichen eine Verbindung zwischen der Pfortader oder deren Ästen zur oberen und unteren Hohlvene [17]. Portokavale Kollateralen entstehen vor allem in der Submukosa des distalen Ösophagus und des kardianahen Magenabschnittes, die aus der Vena coronaria ventriculi und den Venae gastricae breves gespeist werden. Sie fließen über die Vena azygos und hemiazygos in die obere Hohlvene ab. Aus diesen Kollateralen entstehen die Ösophagus- und Magenfundusvarizen mit der größten klinischen Relevanz aller Umgehungskreisläufe.

Die distalen 2 bis 5 cm des Ösophagus sind die Prädilektionsstelle für das Auftreten von Varizen. Aufgrund des nur gering ausgeprägten umgebenen Bindegewebes und der möglichen mechanischen Belastung durch den Schluckakt liegt hier auch der Ort des häufigsten Blutungsaufretens [18]. Erst ab einem portokavalen Druckgradienten von mehr als 12 mmHg kommt es im Regelfall zur Ausbildung von Varizen [15, 16].

Die Beurteilung der Ausprägung der Varizen erfolgt endoskopisch, in Deutschland ist die gebräuchlichste Klassifikation, die nach Paquet und Obermann [19]. Es wird je nach Ausdehnung eine Gradeinteilung vorgenommen. Bei Grad I dehnen sich die Varizen knapp über das Schleimhautniveau aus und lassen sich durch Luftinsufflation komprimieren. Bei Grad II ragen die Ösophagusvarizen bis zu 1/3 des Lumendurchmessers vor und lassen sich durch endoskopische Luftinsufflation nicht komprimieren. Ragen die Varizen bis 50 % in das Lumen hinein bzw. berühren sich entspricht dies Grad III. Bei Grad IV sind die Varizen sehr kräftig, dünnwandig, verlaufen sehr stark geschlängelt und verlegen das Ösophaguslumen fast komplett. Wichtig für die endoskopische Beurteilung sind weitere Hinweise auf eine Blutungsgefährdung. Dies sind so genannte „red colour signs“, sie entsprechen venösen Erweiterungen der Mukosa, die nur eine sehr geringe Epitheldeckung aufweisen und als längliche oder rundliche erhabene Rötungen auf den Varizen imponieren. Ihr Vorhandensein wird zusätzlich zur der Gradeinteilung für eine bessere Beurteilung mit angegeben [20].

Mit zunehmendem Durchmesser der Varizen steigt auch das Risiko für eine Ruptur, gemäß dem Laplace'schen Gesetz über die Wandspannung steigt diese proportional zur vierten Potenz des Radius und umgekehrt proportional zur Wanddicke. Dementsprechend nimmt mit der Größe der Ösophagusvarizen auch die Gefahr für eine Blutung zu. Der Durchmesser der Varizen und das Vorhandensein von „red colour signs“ korrelieren ebenfalls mit dem Pfortaderdruck und dem Stadium der Leberzirrhose [21].

Eine Sonderform stellen die so genannten Downhillvarizen dar. Es sind kompressionsbedingte Varizen im oberen Drittel des Ösophagus, die durch eine venöse Abflussbehinderung entstehen. Verantwortlich für eine solche Abflussbehinderung können Bronchialkarzinome, Struma permagna oder verschiedene Mediastinaltumore sein. Downhillvarizen bluten weit weniger häufig als die distalen Varizen [22].

1.4 Prophylaxe der Ösophagusvarizenblutung

Die Ösophagusvarizenblutung hat einen Anteil von ca. 14 - 30 % an allen oberen gastrointestinalen Blutungen [23, 24]. Wie bereits erwähnt weist etwa die Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose Ösophagusvarizen auf, ca. 40 % bei Child-A-Zirrhose und bis zu 85 % bei Child-C-Zirrhose [25]. Beim Vorhandensein von Varizen kommt es in 10-30 % zu schwerwiegenden Blutungen [26, 27]. Trotz großer Fortschritte in der Therapie und abnehmender Letalitätsraten in den letzten dreißig Jahren beträgt das Risiko an einer Varizenblutung zu versterben immer noch 15-20 % [28-31].

Oberstes Ziel ist es daher nach der endoskopischen Diagnose von Ösophagusvarizen, zunächst eine primäre Blutungsprophylaxe durchzuführen, um der immer noch relativ hohen Letalität der Initialblutung vorzubeugen. In der Praxis wird eine medikamentöse Prophylaxe mit unselektiven Beta-Blockern empfohlen, die den Pfortaderdruck senken sollen [25]. Ziel ist es hierbei den HVPG unter 12 mmHg abzusenken um Vergrößerung der Varizen bzw. ihre Neubildung zu verhindern. Dies geschieht durch den Einsatz von unselektiven Beta-Blockern. Zum einen wird das Herzminutenvolumens über die Blockade von adrenergen β -1-Rezeptoren vermindert und zum anderen durch die Blockierung von adrenergen β -2-Rezeptoren der Blutfluss im Splanchnikusgebiet gesenkt. Durch die β -2-Blockade überwiegt an den Gefäßen die vasokonstriktorische Wirkung der adrenergen α -1-Rezeptoren. Dieses Vorgehen kann durch endoskopische Therapieverfahren, wie die im Folgenden noch näher behandelte endoskopische Gummibandligatur (EBL) ergänzt werden oder bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber einer beta-adrenergen Behandlung durch diese ersetzt werden [25, 32-37].

1.5 Therapie der Ösophagusvarizenblutung

Grundsätzlich erfordert der Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung die umgehende Durchführung einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Der Nachweis einer akuten Blutung von Ösophagusvarizen erfordert die umgehende endoskopische Therapie. Das Verfahren der ersten Wahl stellt die bereits genannte EBL dar, da bei ihr das Nebenwirkungs- und Komplikationsprofil gegenüber der ebenfalls möglichen endoskopischen Varizen-Sklerosierungstherapie (EVS) deutlich günstiger ausfällt. Mit der EVS werden ÖSV-Blutungen zuverlässig gestillt, jedoch kommt es häufiger zu ausgeprägten

Schleimhautulzerationen, Blutungen, Bakteriämien und Ösophagusstrikturen [38-41]. Bei der EVS werden unterschiedliche Injektionstechniken angewandt. Das Sklerosierungsmittel kann intra- aber auch paravarikös injiziert werden. Hinsichtlich des Therapieeffektes unterscheiden sich die Vorgehensweisen bei der Injektion jedoch nur unwesentlich.

Insgesamt weisen die endoskopischen Blutstillungsverfahren eine große Zuverlässigkeit auf, mit ihnen kann in über 90 % der Fälle ein Sistieren der Ösophagusvarizenblutung erreicht werden [42].

Zusätzlich sollte bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine portale Hypertension schon vor der Diagnosesicherung der ÖSV-Blutung eine medikamentöse Behandlung zur Senkung des Portaldrucks begonnen werden. Alternativ stehen für diese Indikation das Vasopressinanaloga Terlipressin oder Somatostatin zur Verfügung. Physiologischer Hintergrund für diese Medikamente ist eine Arteriolenkonstriktion der Splanchnikusgefäße. Dadurch vermindert sich der Blutfluss im Magen-Darmbereich mit einhergehender Verringerung des Druckes in der Portalvene, durch diesen Effekt werden die Umgehungskreisläufe entlastet und ÖSV-Blutungen verringert bzw. verhindert [43-46].

Die älteste Form der Blutungsstillung bei Ösophagusvarizenblutungen ist die Ballontamponade mit der Senkstaken-Blakemore- oder der Linton-Sonde. Diese Therapieoption ist mit einer hohen Rezidivblutungsrate und Komplikationen wie Aspiration, Kehlkopfverlegungen und Ösophagusverletzungen verbunden. Die Ballontamponaden spielen nur noch als temporäre Therapie eine Rolle, wenn andere Therapieformen nicht ausreichen oder nicht verfügbar sind [21].

Nach älteren Studien geht das initiale Blutungsereignis ohne nachfolgende Prophylaxe mit einem Rezidivblutungsrisiko von ca. 70 % einher [20, 47]. Hervorzuheben ist hierbei, dass das Nachblutungsrisiko in den ersten sechs Wochen besonders groß ist und bis zu zwei Drittel der Patienten davon betroffen sind [48-50]. Deshalb ist eine sekundäre Blutungsprävention zwingend notwendig. Hier kommen wieder die EVS und die EBL als endoskopische Verfahren zur Eradikation bzw. zur Reduktion der Ösophagusvarizen zum Einsatz. Auch hier ist die EBL das endoskopische Verfahren der ersten Wahl [25, 33, 51]. Medikamentös wird mit unselektiven Betablockern, allein oder in Kombination mit Nitraten, eine Reduzierung des Pfortaderdruckes angestrebt. Ziel ist es den HVPG auf unter 12 mmHg abzusenken um eine Neuf ormation von Varizen zu verhindern [52, 53]. Die Kombination aus nicht kardioselektiven Beta-Blockern und der EBL zur Sekundärprophylaxe wird im klinischen Alltag empfohlen [54]. Als interventionell-radiologisches Verfahren steht der transjuguläre

portosystemische Stent Shunt (TIPS) zur Verfügung, der bei rezidivierenden Varizenblutungen und dem Versagen der endoskopischen Therapien eingesetzt wird. Beim TIPS wird mittels einer implantierten Metallgitterprothese (Stent) zwischen einem intrahepatisch gelegenen Hauptast der Portalvene und einer Lebervene eine intrahepatische Verbindung geschaffen. Hierfür wird über die V. jugularis ein Katheter nicht operativ in die rechte Lebervene vorgeschoben. Über den Katheter erfolgt die ultraschallgestützte Punktion eines Pfortaderastes und anschließend über einen Führungsdraht die Platzierung einer selbstexpandierenden Gefäßprothese (Stent). Ziel ist es durch die Kurzschlussverbindung zwischen Pfortadersystem und Lebervenen den portalen Hochdruck zu entlasten. Shuntverfahren bewirken die effektivste portale Druckentlastung und reduzieren damit das Rezidivblutungsrisiko effektiver als lokale endoskopische Verfahren. Nachteilig ist jedoch die höhere Enzephalopathie rate [55-57]. Chirurgische portosystemische Shuntverfahren kommen nur noch sehr selten beim Versagen der anderen bereits genannten Therapien zum Einsatz.

1.6 Die endoskopische Gummibandligatur

Die endoskopische Gummibandligatur wurde erstmals von G.V. Stiegmann 1986 beschrieben und durchgeführt. Ziel war es eine komplikationsärmere Alternative zum bis dahin gebräuchlichen Standardverfahren der Sklerosierungstherapie zu entwickeln, zunächst nur für die Therapie der akuten Varizenblutung [58, 59]. Das Verfahren bietet eindeutige Vorteile, da die Eradikation von Ösophagusvarizen in weniger Sitzungen, mit geringeren Rezidivblutungsraten und weniger durch die Prozedur hervorgerufenen Komplikationen erreicht wird, als es bei der EVS der Fall ist [38-40]. Mit den ersten Applikatoren war es nur möglich jeweils nur ein Gummiband zu platzieren. Das Gastroskop musste anschließend wieder zurückgezogen werden um den Applikator neu zu bestücken. Um diesen Vorgang zu erleichtern wurde zusätzlich noch ein Tubus verwendet, der im Oropharynx des Patienten platziert war und über den das Wiedereinführen erleichtert wurde. Dieses ständige Neuladen des Applikators führte zu einem erheblichen zeitlichem Mehraufwand und stellte einen deutlichen Nachteil gegenüber der EVS dar. Erst mit der Einführung von Multi-Band-Ligatoren konnten deutlich mehr Gummibänder platziert werden und der zeitliche Nachteil ausgeglichen werden. Durch diese Verbesserung fand die EBL weitere Verbreitung und setzte sich als neue Standardtherapie bei akuten Varizenblutungen durch.

Bei der EBL werden die Ösophagusvarizen über ein Gastroskop angesaugt und anschließend wird ein Gummiband, das sich am distalen Ende des Endoskops auf dem Ligator aufgespannt befindet, über die Varize gestreift. Begonnen wird möglichst distal, am gastroösophagealen Übergang. Durch die Strangulation kommt es zur Unterbindung des Blutflusses durch die Varizen, in den folgenden Tagen zur lokalen Nekrotisierung und letztlich zum Abfallen des Ligaturringes. Zurück bleibt ein oberflächliches Schleimhautulkus, das im Verlauf zumeist problemlos abheilt. Pro Sitzung werden im Durchschnitt sechs Gummiringe appliziert. Im Abstand von 1-2 Wochen werden die Sitzungen wiederholt, bis eine vollständige Obliteration der Varizen erreicht ist [60]. Die vollständige Eradikation aller Varizen gelingt bei 90 % der Patienten nach 2-4 Sitzungen. Bei 20-70 % der Patienten kommt es zu einem erneuten Auftreten der Varizen, was eine weitere EBL – Therapie notwendig macht.

Spätestens seit dem *Baveno IV Consensus Workshop* 2005 wird die EBL nicht nur als Therapie der ersten Wahl bei akuten Ösophagusvarizenblutungen empfohlen, sondern ihr Einsatzfeld auch deutlich für die Sekundärprophylaxe hervorgehoben und gefordert [54]. Den Eingang in die primäre Blutungsprophylaxe sollte die EBL nur dann finden, wenn eine Gabe von Beta-Blockern aufgrund von Kontraindikation oder Intoleranz nicht möglich ist bzw. sehr große Varizen vorliegen [32, 36, 54].

Trotz der langjährigen Erfahrung in der endoskopischen Therapie von Ösophagusvarizen ist die hohe Rate an postinterventionellen Blutungskomplikationen ein nicht zu übersehendes Problem. Der Anteil von Rezidivblutungen in Studien, die die EBL zur Sekundärprophylaxe einsetzten, lag in den ersten 6 Wochen zwischen 9,3 und 17 % [30, 61, 62]. Leider gibt es bisher nur wenige Arbeiten, die sich mit den genauen Blutungsursachen bzw. Blutungslokalisationen auseinander setzten. Es ist bisher weitgehend unklar, ob die postinterventionellen Blutungen von ligaturinduzierten Ulzerationen oder rezidivierenden Varizen ausgehen. Nur sehr wenige Studien haben das Risiko für Blutungen ausgehend von EBL – Ulzera untersucht, mit zum Teil sehr widersprüchlichen Ergebnissen [37, 40, 63]. So wurde durch Stiegmann et al. [40] eine Komplikationsrate von nur 2 % berichtet, wo hingegen Schepke et al. [37] bei einer Multicenter Studie eine Blutungsinzidenz bei ligaturinduzierten Ulzera von 6,7 % fand. Eine andere retrospektive Arbeit berichtete von einer Auftretenshäufigkeit von Blutungskomplikationen nach EBL von 5,7 % unabhängig von der primär- oder sekundärprophylaktischen Indikation der Ligaturtherapie [63]. Ein großes Problem dieser wenigen Studien sind ihre stark variierenden Fallzahlen und unterschiedlichen primären Zielstellungen. Diese Sachverhalte machen eine einheitliche Betrachtung der Ergebnisse und einen direkten Vergleich sehr schwierig.

Obwohl Richtlinien zur Behandlung von Ösophagusvarizen vorhanden sind, wie sie beispielsweise im *Baveno IV Workshop* festgeschrieben wurden [54], gibt es keine allgemeingültigen Empfehlungen die sich mit der endoskopischen Kontrolle von ligaturinduzierten Ulzerationen befassen. Ebenso wenig gibt es bisher konkrete Aussagen, ob die EBL auf stationär aufgenommene Patienten beschränkt bleiben soll. In Deutschland werden häufig keine ambulanten endoskopischen Varizenligaturen durchgeführt, ganz im Gegensatz zum englischsprachigen Ausland. Oftmals bleiben die behandelten Patienten so lange unter stationärer Überwachung und endoskopischer Kontrolle bis alle Ligaturringe abgefallen sind, in der Annahme, dass von den Ligaturulzerationen eine erhöhte Blutungsgefahr ausgeht. Tatsächlich beruht diese Verfahrensweise lediglich auf Vermutungen, da die wenigen bereits erwähnten Studien, hinsichtlich des Blutungsrisikos ligaturinduzierter Ulzerationen, stark variierende Ergebnisse aufweisen [37, 40, 63]. Am Universitätsklinikum Leipzig erfolgte die erste endoskopische Kontrolle bisher eine Woche nach der initialen EBL. Beim Persistieren von Varizen wird die Ligaturtherapie solange fortgesetzt bis eine vollständige Eradikation erreicht ist.

In bisherigen Studien wurden Risikofaktoren für Blutungskomplikationen gefunden, wie beispielsweise bakterielle Infektionen [64, 65] oder der Ausprägungsgrad der Leberzirrhose [66]. Es fehlen allerdings Analysen, die die Inzidenz von Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit dem elektiven bzw. akuten Einsatz von EBL untersuchen. Ebenso fehlen Arbeiten die näher auf eine eventuelle Abhängigkeit zwischen der Anzahl verwendeter Ligaturringen und Nachblutungen eingehen. Bisher ist dieser Sachverhalt nur in zwei Studien mit geringer Fallzahl untersucht worden [65, 67]. Auch Daten zu prozedurunabhängigen Risikofaktoren wie Lebensalter und initialer Blutungsschwere fehlen bisher in der Betrachtung. Daten zu diesen Fragestellungen wären gerade bei der Beantwortung der Frage nach der ambulanten Durchführung der EBL von großer Wichtigkeit.

1.7 Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Blutungsunterschieden nach endoskopischer Ligaturtherapie. Dafür wurde die genaue Lokalisation von Blutungsquellen nach erfolgter Ligaturtherapie festgestellt. Es wurde untersucht ob eine Beziehung zwischen der akuten und der elektiven Durchführung der Ligaturbehandlung und dem Auftreten von Blutungskomplikationen vorliegt. Des Weiteren wurden verschiedene prozedurabhängige und unabhängige Faktoren und eine eventueller Zusammenhang mit dem Blutungsaufreten analysiert.

Fußend auf diesen Daten soll die Frage nach dem tatsächlichen Blutungsrisiko ausgehend von Ligaturulzera beantwortet und Empfehlungen für die Durchführung der EBL und für eventuelle Nachkontrollen gegeben werden. Die Ergebnisse unserer Studie sollen mit den bisherigen Erkenntnissen verglichen werden um neue Erkenntnisse zu gewinnen, vorhergehendes Wissen zu bestätigen oder gegebenenfalls Widersprüche aufzudecken. Weiterhin wollten wir durch unsere Analyse prüfen, ob unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit einer ambulanten Durchführung der endoskopischen Gummibandligatur besteht, ohne dass es zu einer Gefährdung der Patienten durch ein zu hohes Nachblutungsrisiko kommt.

2 Publikationsmanuskripte

2.1 Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis

Petrasch F, Grothaus, J Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A: *Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis. BMC Gastroenterol; 10:5*

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis

Florian Petrasch, Johannes Grothaus, Joachim Mössner, Ingolf Schiefke, Albrecht Hoffmeister*

Abstract

Background: Endoscopic band ligation (EBL) is generally accepted as the treatment of choice for bleeding from esophageal varices. It is also used for secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage. However, there is no data or guidelines concerning endoscopic control of ligation ulcers. We conducted a retrospective study of EBL procedures analyzing bleeding complications after EBL.

Methods: We retrospectively analyzed data from patients who underwent EBL. We analyzed several data points, including indication for the procedure, bleeding events and the time interval between EBL and bleeding.

Results: 255 patients and 387 ligation sessions were included in the analysis. We observed an overall bleeding rate after EBL of 7.8%. Bleeding events after elective treatment (3.9%) were significantly lower than those after treatment for acute variceal hemorrhage (12.1%). The number of bleeding events from ligation ulcers and variceal rebleeding was 14 and 15, respectively. The bleeding rate from the ligation site in the group who underwent emergency ligation was 7.1% and 0.5% in the group who underwent elective ligation. Incidence of variceal rebleeding did not vary significantly. Seventy-five percent of all bleeding episodes after elective treatment occurred within four days after EBL. 20/22 of bleeding events after emergency ligation occurred within 11 days after treatment. Elective EBL has a lower risk of bleeding from treatment-induced ulceration than emergency ligation.

Conclusions: Patients who underwent EBL for treatment of acute variceal bleeding should be kept under medical surveillance for 11 days. After elective EBL, it may be reasonable to restrict the period of surveillance to four days or even perform the procedure in an out-patient setting.

Background

Portal hypertension is a hemostatic disorder that is often caused by liver cirrhosis. It is defined as an increase in blood pressure in the portal venous system. Portal hypertension can be the origin of severe complications in cirrhosis. Gastroesophageal varices are a potentially life-threatening complication of portal hypertension. Even though the outcome of bleeding from gastroesophageal varices has improved, it is still associated with a high mortality rate. The mortality rate of acute variceal bleeding has decreased from 42% in 1981 to about 15% to 20% at present [1-4].

Risk factors for bleeding from esophageal varices have been identified in several randomized controlled trials (RCT). Poor Child-Pugh score [3,5-7], bacterial infection [6-8], elevated aspartate amino transferase levels [3], and

a hepatic venous pressure gradient greater than 20 mmHg, measured shortly after admission [5,6,8-10], are associated with a higher bleeding rate.

Management of acute variceal bleeding consists of pharmacologic and endoscopic treatment. Endoscopic techniques currently used to stop variceal bleeding are endoscopic sclerotherapy, variceal obturation with glue and endoscopic band ligation (EBL). EBL is the endoscopic treatment of choice because it is an effective treatment for bleeding from esophageal varices. It is generally accepted and recommended for the treatment of acute bleeding events. EBL is also used for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage [11-15].

Non-selective beta-blockers are the treatment of choice to prevent initial bleeding episodes. However, beta-blockers do not prevent formation of esophageal varices. For primary prophylaxis of esophageal bleeding,

* Correspondence: albrecht.hoffmeister@medizin.uni-leipzig.de
Department of Internal Medicine II, University of Leipzig, 04103 Leipzig, Germany

EBL should be restricted to patients with contraindications or intolerance to beta-blockers [14,16-19].

EBL sessions are usually repeated at 1-2 week intervals until complete obliteration of all esophageal varices has been achieved [15]. Complete obliteration is achieved in about 90% of patients after 2-4 sessions. Variceal recurrence occurs frequently, with 20%-75% of patients requiring repeated EBL sessions.

There is numerous data, including randomized controlled trials and meta-analyses, concerning the safety of EBL and its clinical effectiveness in controlling variceal bleeding. However, there are only few studies that have evaluated the risk of bleeding from ligation-induced ulcers. The results of these few studies are contradictory [19-21]. Stiegmann et al. [21] reported an overall complication rate of only 2%. Schepke et al. [19] completed a multicenter trial comparing EBL with beta-blocker therapy for primary prophylaxis of variceal bleeding. This study found the incidence of bleeding from ligation ulcers after EBL to be 6.7%. Another retrospective data analysis of EBL described hemorrhage from ligation ulcers as 5.7%, irrespective of the indication [20].

Meetings were held to discuss clinical trials and propose guidelines for the management of patients with esophageal varices. During the proceedings at the Baveno IV workshop in April 2005, attendees came to an agreement about the management of endoscopic treatment of esophageal varices [14]. However, as far as we know, there is no data or guidelines concerning endoscopic control of ligation ulcers. Furthermore, there is no data or guidelines on whether EBL should be restricted to in-patients. Most gastroenterologists, at least in Germany, do not perform out-patient EBL. Patients are kept under surveillance until all ligation bands are dropped off. This monitoring is based on the theory that the process of dropping off ligation bands is associated with an elevated risk of recurrent bleeding.

EBL is routinely used in nearly all gastrointestinal endoscopy units. Tremendous efforts are invested in the therapy of esophageal varices. Despite this, there is no evidence how to monitor patients after EBL. Gastroenterologists, like all other physicians, are increasingly under economic pressure. German health insurance funds and hospital administration executives try continuously to further minimize the duration of hospitalizations. We therefore conducted a retrospective study of endoscopic band ligation procedures with regard to the primary outcome of bleeding complications after EBL. Furthermore we wanted to evaluate whether ligation ulcers after EBL are a locus of high risk for procedure associated bleeding events.

Methods

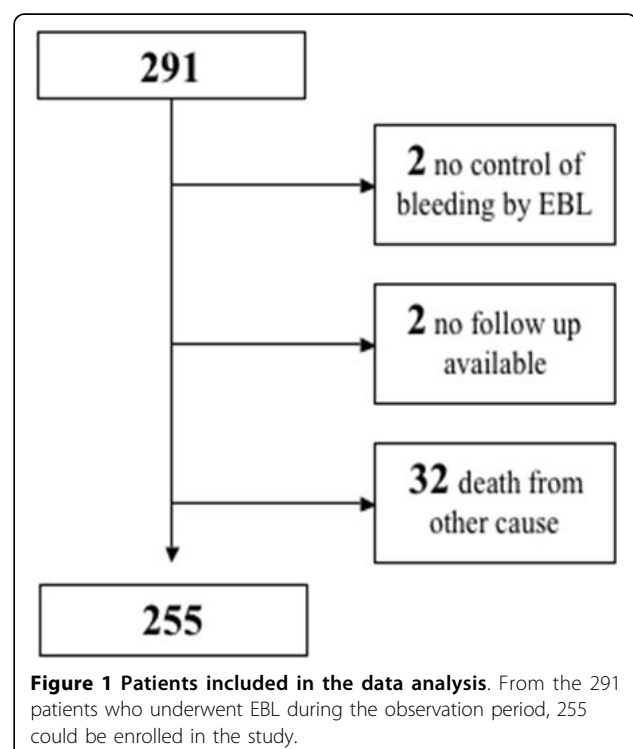
Patient characteristics

Our retrospective analysis included all patients who underwent endoscopic band ligation of esophageal varices between July 1, 2000 and January 31, 2007 at our institution. A total of 291 patients with esophageal varices have been treated. In these patients, 430 ligation procedures have been performed. For patient characteristics, see figure 1.

Endoscopic and hospital records were reviewed to obtain demographic, clinical, endoscopic and follow-up data. Data for the analysis included indication for endoscopic procedure, bleeding events, time interval between EBL and bleeding, and time interval between endoscopic procedure and dropping off of ligation bands.

Acute bleeding events from varices were defined as active variceal bleeding (visible oozing or spurting of blood from a varix) or the presence of stigmata of recent bleeding in the presence of varices of grade two or higher. Stigmata of recent hemorrhage was defined as the presence of an adherent clot, white protrusion, varices and blood in the stomach, or large varices in the setting of a patient with hematemesis and no other cause of upper gastrointestinal bleeding.

All patients were hospitalized until drop-off of all ligation bands, proven by endoscopy. Patients were divided into two subgroups according to their indication for endoscopic treatment. The first subgroup consisted of patients who underwent banding ligation because of an



acute event of esophageal variceal hemorrhage. The second subgroup included patients who underwent elective primary or secondary treatment for prevention of bleeding. Bleeding was defined as the following: (1) a bleeding event after initial control of variceal bleeding, (2) a bleeding event after successful EBL of non-bleeding varices before all ligation bands dropped off. Any patient with clinical symptoms of bleeding (i.e., new hematemesis, melena, tachycardia, hypotension, or insufficient increase in hemoglobin after erythrocyte substitution) was admitted for a new endoscopic procedure. The cause of every incident of gastrointestinal bleeding was evaluated by endoscopy. The diagnosis of bleeding from the varices or from ligation ulcers was accepted if active bleeding was identified, a clot was seen adherent to a ligation site, or blood was detected in the upper GI-tract and no other cause of bleeding from the gastrointestinal tract was evident.

Endoscopic variceal ligation and further interventions

Upper gastrointestinal endoscopy and esophageal variceal band ligation was performed in all patients using a high-resolution video endoscope (Olympus, Hamburg, Germany) loaded with a Multiband ligator (Wilson-Cook Medical). Only experienced endoscopists performed the ligations. All endoscopists had received training of at least one year. After training, these endoscopists were only allowed to independently treat varices after they had performed a minimum of ten EBL procedures under surveillance of more experienced endoscopists. Ligation was applied beginning one centimeter above the gastroesophageal junction. Each varix was ligated until the bleeding stopped, the varices were eradicated, or the varices were reduced to grade 1. Further sessions of treatment followed in cases of recurring or persisting varices.

Data analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software package (SPSS Inc., Chicago IL). Basic descriptive statistics (means, standard deviations, ranges, medians, and percentages) were used to characterize the patient's cohort. Variceal bleeding incidence after endoscopic ligation was evaluated with contingency tables, including χ^2 statistics, Fisher's exact test and Mann-Whitney-U-Test. The Kaplan-Meier method was used to estimate the rates of survival without bleeding. The log-rank test was used to test the significance between the two arms. A two tailed p-value less than 0.05 was considered significant in the assessment of modus of ligation, bleeding from ligation-sites, and associations between hemorrhage and other recorded factors. Kaplan-Meier estimations were completed to analyze the time until new bleeding episode. This analysis was done separately for the groups with recurrent variceal hemorrhage and those with bleeding from their ligation site.

All data were managed anonymised. The local ethics committee confirmed that no ethical approval was needed for this study.

Results

A total of 255 patients with an average age of 57.3 ± 12.6 years were included in the analysis. We performed 218 sessions of EBL to control acute hemorrhage and 212 for primary (31 sessions) or secondary (181 sessions) prevention. Two patients were excluded from analysis because their follow-up data was not available due to referral to other hospitals. Additionally, two other patients were excluded because acute variceal bleeding could not be treated sufficiently by EBL. Thirty-two patients died from procedure-independent causes other than esophageal bleeding (Table 1) before all ligation bands were dropped off. The remaining 255 patients underwent 387 ligation sessions. During the follow-up period, 30 patients of this cohort had a bleeding event related to ligation ulcers or recurrent esophageal varices. Basic characteristics of these patients are shown in Table 2. The number of bleeding events from ligation ulcers and from recurrent varices was 14 and 15, respectively. In one case, it was not possible to retrospectively evaluate the exact source of bleeding from the endoscopic records. All together, patients underwent 387 ligation sessions, with 205 (53%) of these interventions performed electively for primary (31 interventions) or secondary (174 interventions) prevention of bleeding. The remaining 182 (47%) ligation sessions were carried out to control acute bleeding events.

The analysis of bleeding events after esophageal ligation was based on the location of bleeding, the indication for EBL (Table 3.) and the number of applied ligation bands per session (Tables 4, 5). The mean time interval between EBL and first endoscopy to control dropping off of rubber bands was $7.4 (\pm 3.0)$ days for patients who underwent elective EBL and $6.6 (\pm 3.5)$ days for patients after emergency procedure.

We observed a significant difference in bleeding events when EBL for treatment of acute variceal bleeding was compared to electively performed ligations. The incidence of hemorrhage after acute intervention was 12.1% (22/182) compared to 3.9% (8/205) after elective treatment ($p = 0.004$). The bleeding rate from ligation sites in the group that underwent emergency ligation was 7.1% (13/182). This was more than fourteen times higher than the group that underwent elective ligation treatment (0.5% (1/205); $p < 0.001$). However, bleeding incidence from recurrent varices did not vary significantly. Bleeding from recurrent varices occurred in seven patients (3.4%) in the elective group and in eight patients (4.4%) in the emergency group.

Table 1 Death from procedure-independent causes other than esophageal bleeding (n = 32).

Death of septicaemia:	9
Death of haemorrhagic shock by intrabdominal bleeding (bleeding from intestinal tumor, intraabdominal vessels in liver hilus and omentum majus):	3
Death of haemorrhagic shock by gastric or duodenal bleeding:	4
Death of liver failure, hepatorenal syndrom and liver malignoma (HCC: 3, metastases of colon carcinoma: 1, by haemangioendothelioma: 1)	12
Death of acute renal failure due to plasmocytoma	1
Death of pulmonary oedema due to malignant infiltration:	1
Death of cerebral oedema due to brain haemorrhage:	1
Death of ventricular fibrillation:	1

The average number of ligation bands applied per session is shown in Tables 4 and 5. Significantly more ligation bands were applied in interventions that were followed by hemorrhage from ligation ulcers ($p = 0.009$). We found no significant difference in the number of bands applied when we compared those with bleeding from recurrent varices and those who had no bleeding at all.

An analysis of the time until bleeding in all patients showed a predominance of bleeding events during the first four days after endoscopic treatment (figure 2). Sixty-seven percent of bleeding events occurred in this period of time. The majority of these events were hemorrhage from recurrent varices. There were eight events from ligation sites and eleven events from recurrent varices. In addition, there was one hemorrhage without clear determination of localization. Seventy-five percent (6/8) of all bleeding episodes after elective treatment occurred during the first four days after EBL treatment. Most rebleedings after emergency ligation were also observed within the first 4 days, i.e. sixty-four percent (14/22) (figure 3). The latest report of a bleeding after elective ligation treatment was on the 11th day of the follow-up period.

Irrespective of the indication for EBL or the localization of bleeding, the cumulative risk of bleeding events was 7.8%. The initial bleeding risk of 2.6% in the first four days after the endoscopic procedure was reduced to 0.5% after 11 days (figure 4). The cumulative rebleeding risk within the first four days after emergency

ligation is 0.077. After electively performed treatment, the cumulative bleeding risk is 0.029. A comparison using the Mann-Whitney-Test determined this difference to be significant ($p = 0.04$) (figure 5).

Discussion

Endoscopic band ligation (EBL) is the gold standard for the treatment of acute bleeding of esophageal varices. It is also effective in secondary prophylaxes and in primary prophylaxis for patients who are insensitive to beta-blocking agents. EBL is mostly performed in the in-patient setting. Patients are often hospitalized until endoscopy proves all applied ligation bands have dropped off. However, there is no proven, scientific rational for this strategy.

This single center, retrospective analysis studied 255 patients who underwent endoscopic ligation therapy. The aim of this study was to propose an algorithm for the surveillance of patients after EBL. We documented an overall bleeding rate after EBL of 7.8%. Since this rate is consistent with those reported in other studies (9% to 19%) [22-28], it emphasizes that our results are comparable with those of others. These studies were performed for primary prophylaxes [22,23,25,26,28], secondary prophylaxes [24] and control of acute [27] variceal bleeding. The results should be therefore comparable with results obtained in our collective.

One important result of this study was that elective ligation therapy had a significantly lower incidence of procedure related bleeding events than treatment of

Table 2 Clinical characteristics of patients undergoing endoscopic band ligation (n = 255).

	Without bleeding complications (n = 225)	Bleeding from recurrent varices (n = 15)	Bleeding from EBL-ulcers (n = 14)	Bleeding from an unknown location (n = 1)
Age (y):	57.3 ± 12.6	53.5 ± 12.2	51.1 ± 10.4	36 ± 0.0
Sex (M/F):	146/79	9/6	10/4	0/1
Variceal strands:	3.00 ± 1.1	3.5 ± 0.6	3.1 ± 1.1	4.0 ± 0.0
Ligation sessions:	1.4 ± 0.8	2.2 ± 1.1	2.5 ± 1.6	3.0 ± 0.0
Average number of applied rubber bands per patient and session:	6.0 ± 2.5	6.0 ± 3.0	6.4 ± 1.4	6.0 ± 0.0
Duration of hospital stay after ligation (days)	13.2 ± 9.1	19.0 ± 14.0	21.8 ± 15.4	18 ± 0.0

Table 3 Mode of ligation and source of bleeding in performed ligation sessions.

	Elective ligation (n = 205)	Ligation for acute bleeding control (n = 182)	p
Bleedings	8 (3.9%)	22 (12.1%)	0.004
Bleeding at ligation site	1 (0.5%)	13 (7.1%)	< 0.001
Bleeding at recurrent varices	7 (3.4%)	8 (4.4%)	NS
Esophageal bleeding of unknown location	0	1 (0.6%)	NS

acute bleeding events. According to our knowledge, there are no other studies relating the bleeding rate after EBL to its indication.

When ligation bands are dropping off, ligation ulcers may form. This process is thought to be associated with an elevated risk of bleeding complications. For this reason, patients are often hospitalized until all applied ligation bands drop off. We found that bleeding from EBL induced ulcers occurred only in 3.6% (14/387) of ligation sessions. In a meta-analysis comparing EBL with sclerotherapy, Laine et al. [29] reported on bleeding from treatment-induced ulcers in seven studies. These studies had patient populations smaller than ours, and ranged from n = 8 to n = 64 for EBL groups. Overall, the documented bleeding rate from treatment-induced ulcers after EBL in these studies was 3.3% (9/274). In later published studies, this value has been reported as 5.4% to 14.2% in patients who underwent the procedure for control of acute variceal hemorrhage [30-32].

These results are consistent with our study. However, to our knowledge, there is no data correlating the indication for EBL to the bleeding rate of ligation ulcers. In our patients, bleeding from ligation ulcers occurred in 7.1% (13/182) of cases after emergency ligation. After electively performed EBL, bleeding at ligation ulcers occurred only in 0.5% (1/205) of cases. Regarding our entire patient cohort, the incidence of bleeding from ligation-induced ulcers was 3.6% (14/387). This was slightly lower than the bleeding rate from recurrent varices, which was 3.9% (15/387). These findings demonstrate that bleeding from ligation ulcers after EBL is not the most important risk factor for bleeding. These data also show that there is a significant difference in bleeding incidence between ligation-induced ulcers after electively performed ligation and after EBL for treatment of acute hemorrhage.

Our results are supported by data concerning bleeding events in recurrent varices. The overall incidence of 3.9% (15/387) in our study is lower than data reported by others (11.9% to 28.6%) [29-32]. However, these studies were designed to compare different endoscopic techniques for the treatment of acute hemorrhage of esophageal varices. Therefore, they did not consider electively performed EBL. Clinical trials have been performed to analyze the prophylactic potential of endoscopic band ligation in elective interventions. In these studies, the incidence of hemorrhage from recurrent varices ranged from 12.5% to 31.7%. Bleeding from ligation-induced ulcers varied from 2.4% to 6.7% [19,26,33]. This data originates from various studies with different indications for EBL. Therefore, the studies are difficult to compare. Studies often do not report the different sources of bleeding in their patients. The need for data concerning EBL in all indications is important for everyday care. Our study is the first analysis of bleeding risk from treatment-induced ulcers or recurrent varices after EBL that focuses on the indication for the interventions.

We were able to show a correlation between the number of applied ligation bands and the bleeding events from ligation ulcers. In most trials, the total number of applied bands per patient seems to have no correlation with bleeding events. Harewood et al. compared the number of bands per session and the bleeding incidence [24]. In this small collection of 40 patients, no significant correlation between the median number of bands used in EBL sessions and bleeding episodes was found. In our study, patients with bleeding events at ligation sites have been treated with significantly more ligation bands. Therefore, one can assume that application of a higher number of ligation bands to treat esophageal varices is a risk factor for bleeding events. Different

Table 4 Time intervals and applied ligation bands.

	Elective ligation	Ligations for acute bleeding control
Duration of hospital stay after ligation (days)	12,4 ± 8,4	15,1 ± 10,9
Time interval between ligation and next endoscopy (days)	7,4 ± 3,0	6,6 ± 3,5
Time interval to detected band drop-off (days)	9,3 ± 4,8	9,2 ± 4,8
Average number of applied rubber bands per patient and sessions	6,1 ± 2,7	6,1 ± 2,7

Table 5 Number of applied ligation bands per session.

	Average of applied ligation bands	p
Sessions without complications (n = 357):	6.0 ± 2.6	
Bleeding complications altogether (n = 30):	6.8 ± 3.1	NS
Bleeding at ligation site (n = 14):	7.9 ± 2.7	0.009
Bleeding at recurrent varices (n = 15):	5.7 ± 3.7	NS
Esophageal bleeding of unknown location:	9 ± 0	NS

studies examined the impact of endoscopic therapy of esophageal varices on portal venous pressure [34-36]. The results are not very consistent. However, Ramirez and coworkers showed in a prospective study that there is no better outcome for patients when more than six bands are applied compared to patients treated with a maximum of six ligation bands [37].

We are aware that our study is only a retrospective data analysis and prospective studies should be conducted in order to evaluate policy on EBL procedures.

Ligation procedures enrolled in this study could be considered as a further limitation. We reported the analysis of all ligation sessions performed during the study period, because the aim of our study was the evaluation of the procedure associated risk of bleeding after EBL. One could raise concern about this evaluation because there are patients who underwent more than one EBL procedure and were included more than once in data analysis. We therefore recalculated all data after exclusion of all patients who underwent more than one EBL procedures

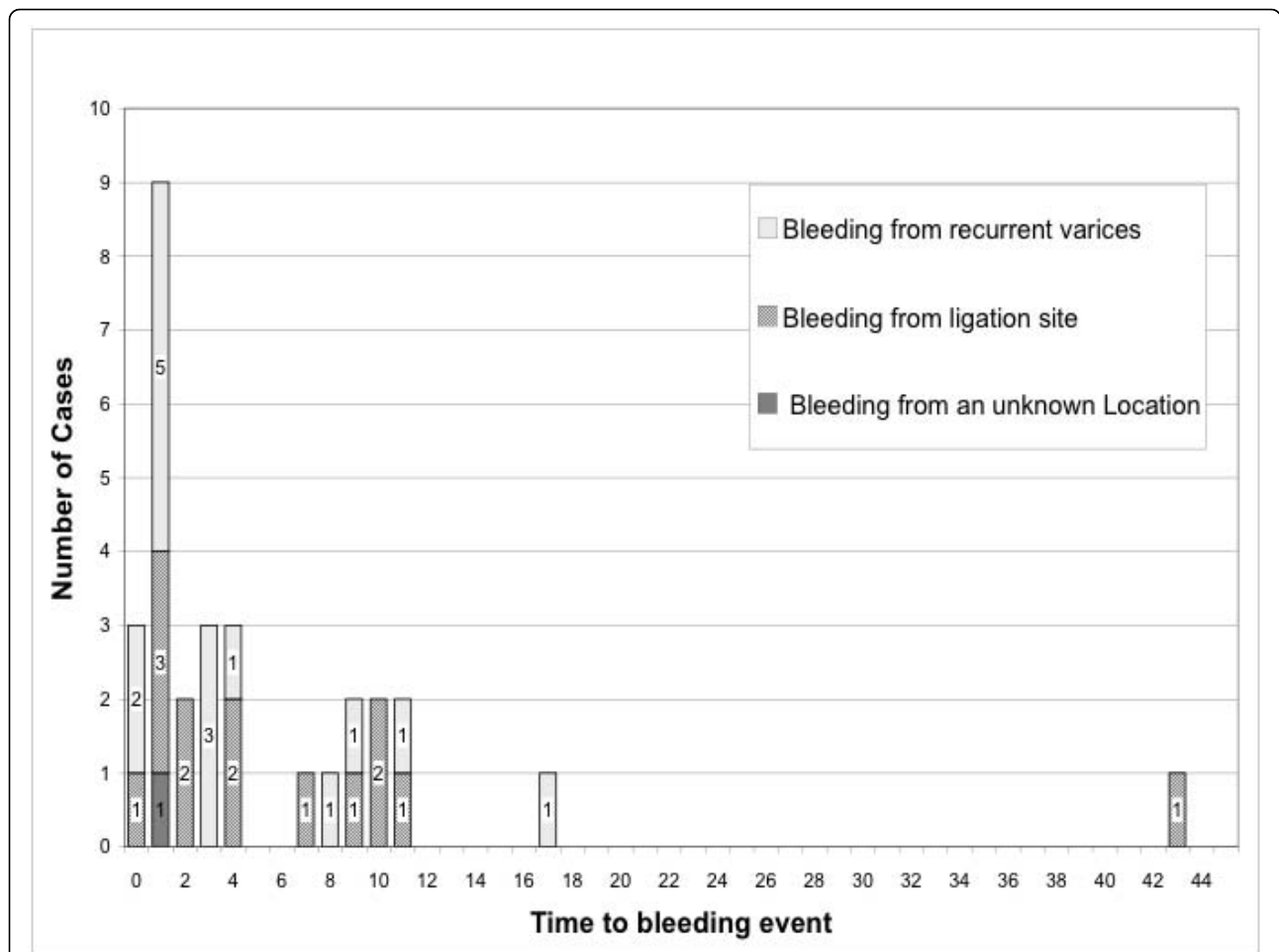


Figure 2 Distribution of bleeding events. All documented bleeding events after EBL (n = 30) occurred within 44 days after EBL. 15 bleeding events were observed from recurrent varices and 14 at ligation sites. In one case, the location of bleeding could not be evaluated.

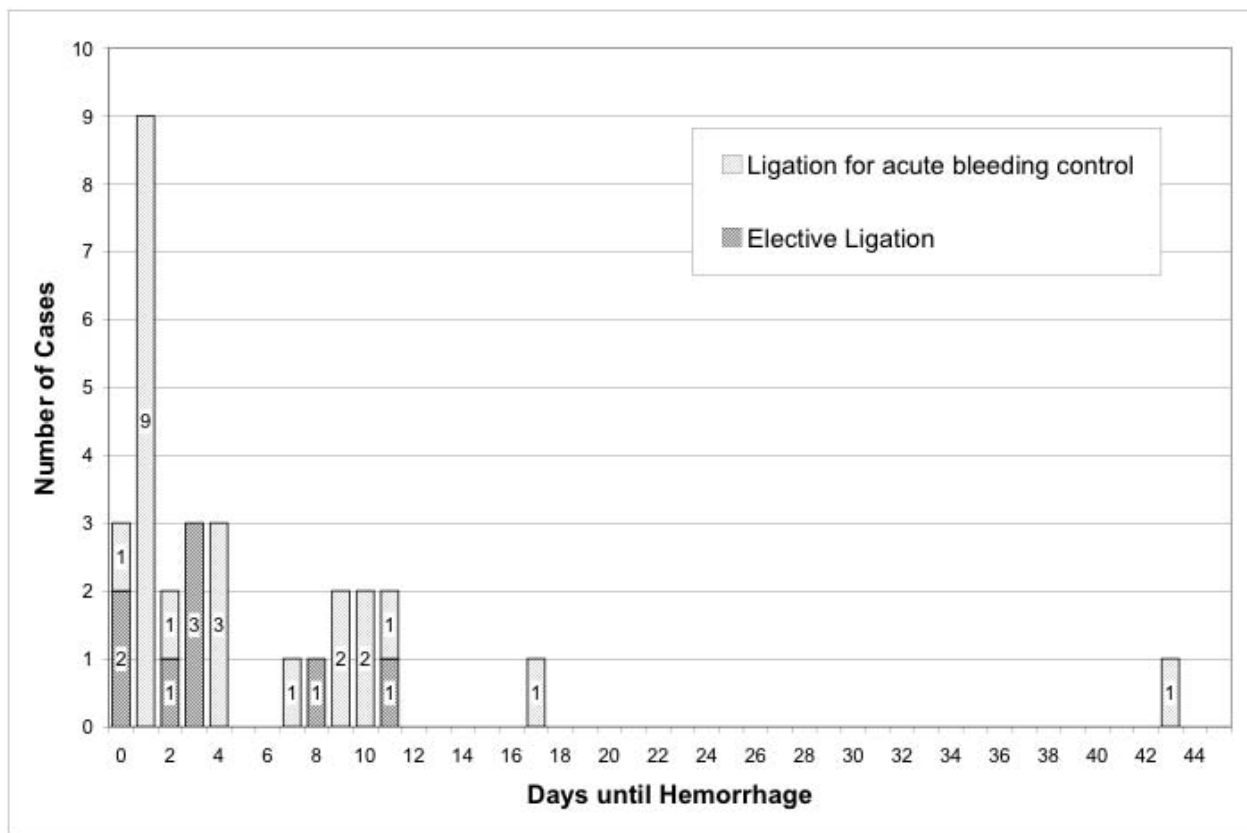


Figure 3 Ligation mode distribution of hemorrhagic events. Distribution of bleeding events after EBL for treatment of acute variceal bleeding and after elective EBL.

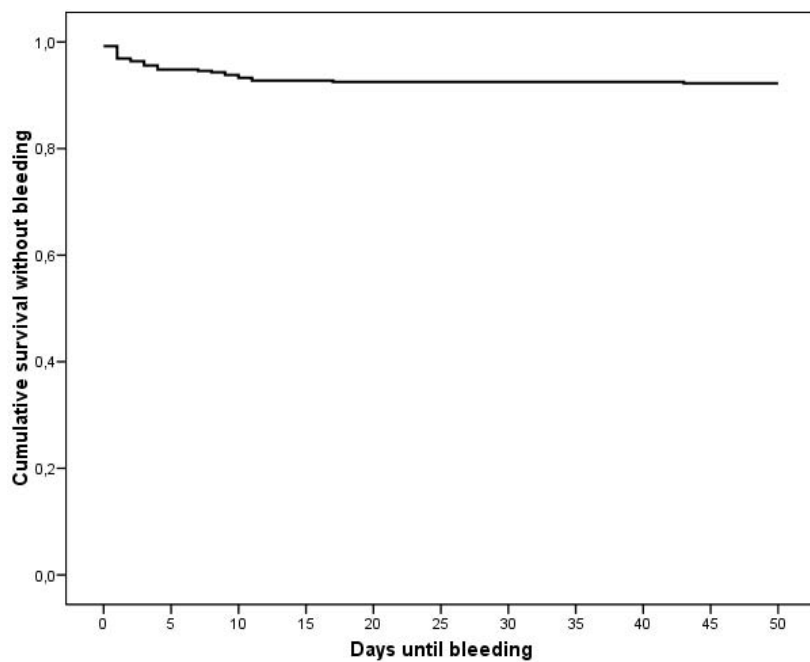


Figure 4 Kaplan-Meier estimation of cumulative survival without hemorrhage. The overall risk of bleeding after EBL is reduced from 7.8% to 2.6% after four days, and to 0.5% after 11 days.

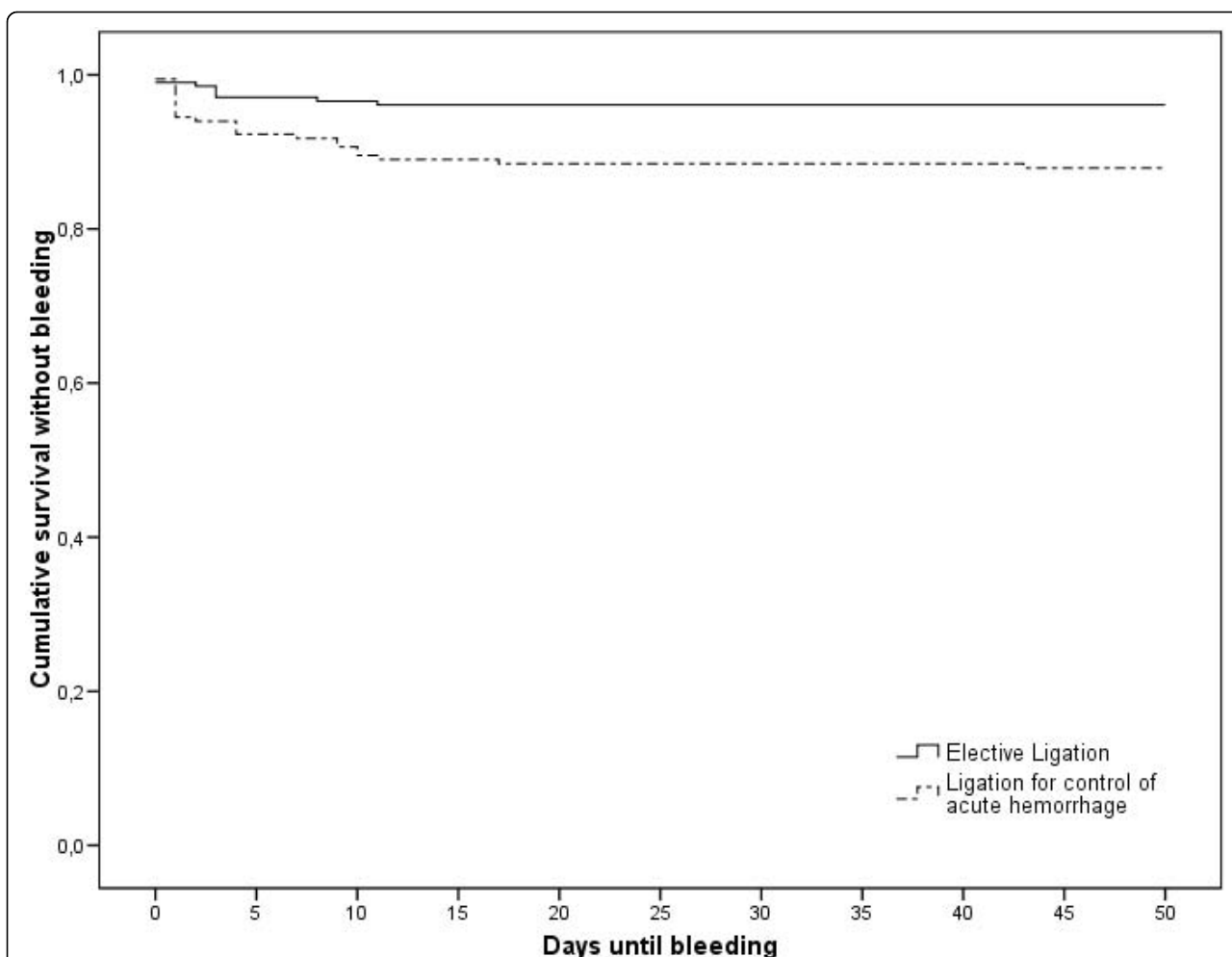


Figure 5 Kaplan-Meier estimation of cumulative survival without hemorrhage for elective and emergency EBL. The bleeding risk four days after emergency EBL is significantly higher than after elective treatment, $p = 0.04$.

from re-entry into data analysis after first ligation session. The reported results remained significant. (See “Additional file 1”, for graphs see “Additional file 2” and “Additional file 3”)

Conclusion

Our study confirms former reports that have demonstrated the safety and effectiveness of endoscopic band ligation for treatment of esophageal varices. The risk of bleeding from treatment-induced ulceration is lower after elective EBL than after emergency intervention. We, therefore, propose that endoscopists may consider elective EBL as an out-patient procedure. In cases when EBL is performed as an in-patient procedure, one may consider restricting the period of surveillance after elective EBL to four days. Elective EBL should be done until all varices are eradicated. An excessive application of ligation bands should be avoided. However, we propose

to keep patients who have undergone endoscopic band ligation due to acute esophageal hemorrhage under medical surveillance for at least 8-11 days.

Additional file 1: Data analysis after of the first EBL procedure of all patients.

All patients who underwent more than one EBL procedures were excluded from re-entry into data analysis after first ligation session and data were analyzed regarding only the first EBL procedure of each patient.

Click here for file

[<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-230X-10-5-S1.DOC>]

Additional file 2: Kaplan-Meier estimation of cumulative survival without hemorrhage regarding only the first EBL procedure per patient.

All patients who underwent more than one EBL procedures were excluded from re-entry into data analysis after first ligation session and Kaplan-Meier estimates were evaluated regarding only the first EBL procedure of each patient. The overall risk of rebleeding after EBL is reduced from 11.8% to 3.9% after four days, and to 0.8% after 11 days.

Click here for file

[<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-230X-10-5-S2.JPEG>]

Additional file 3: Kaplan-Meier estimation of cumulative survival without hemorrhage for elective and emergency EBL regarding only the first EBL procedure per patient. All patients who underwent more than one EBL procedures were excluded from re-entry into data analysis after first ligation session and Kaplan-Meier estimates were evaluated regarding only the first EBL procedure of each patient. The bleeding risk four days after emergency EBL is significantly higher than after elective treatment, $p = 0.042$.

Click here for file

[<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-230X-10-5-S3.JPEG>]

Abbreviations

EBL: Endoscopic band ligation; RCT: randomized controlled trials

Authors' contributions

FP and JG screened clinical records, collected all clinical data and participated in statistical analysis. JM participated in study coordination and helped to draft the manuscript. IS participated in study design and statistical analysis. AH conceived the study, participated in its design and coordination and prepared the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 8 March 2009

Accepted: 15 January 2010 Published: 15 January 2010

References

- Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R: Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004, **40**(3):652-659.
- Chalasanani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J: Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003, **98**(3):653-659.
- D'Amico G, De Franchis R: Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003, **38**(3):599-612.
- Stokkeland K, Brandt L, Ekbohm A, Hultcrantz R: Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006, **43**(3):500-505.
- Abraldes J, Aracil C, Catalina M, Monescillo A, Bañares A, Villanueva C, Garcia-Pagan J, Bosch J: Value of hvpg predicting 5-day treatment failure in acute variceal bleeding. Comparison with clinical variables. *Journal of Hepatology* 2006, **44**(Supplement 2):S12.
- Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK: Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998, **27**(5):1207-1212.
- Yang MT, Chen HS, Lee HC, Lin CL: Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2007, **54**(78):1705-1709.
- Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P: Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995, **108**(6):1828-1834.
- Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J: Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999, **117**(3):626-631.
- Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, Marrero JM, Buceta E, Sanchez J, Castellot A, et al: Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004, **40**(4):793-801.
- Helmy A, Hayes PC: Review article: current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, **15**(5):575-594.
- Jalan R, Hayes PC: UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000, **46**(Suppl 3-4):III1-III15.
- Vlavianos P, Westaby D: Management of acute variceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, **13**(4):335-342.
- de Franchis R: Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005, **43**(1):167-176.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007, **46**(3):922-938.
- Imperiale TF, Chalasani N: A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001, **33**(4):802-807.
- Lay CS, Tsai YT, Lee FY, Lai YL, Yu CJ, Chen CB, Peng CY: Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006, **21**(2):413-419.
- Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC: Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005, **100**(4):797-804.
- Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, Hellerbrand C, Kuth J, Schanz S, Kahl S, et al: Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004, **40**(1):65-72.
- Schmitz RJ, Sharma P, Badr AS, Qamar MT, Weston AP: Incidence and management of esophageal stricture formation, ulcer bleeding, perforation, and massive hematoma formation from sclerotherapy versus band ligation. *Am J Gastroenterol* 2001, **96**(2):437-441.
- Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, Sun JH, Lowenstein SR: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992, **326**(23):1527-1532.
- Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS: Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999, **340**(13):988-993.
- Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, Cheng JS, Lai KH: Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004, **59**(3):333-338.
- Harewood GC, Baron TH, Song LM: Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006, **21**(1 Pt 2):237-241.
- Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, Lo KJ: Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997, **25**(6):1346-1350.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI, Chiang HT: Prophylactic banding ligation of high-risk esophageal varices in patients with cirrhosis: a prospective, randomized trial. *J Hepatol* 1999, **31**(3):451-456.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, Chiang HT: Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997, **25**(5):1101-1104.
- De B, Ghoshal U, Das T, Santra A, Biswas P: Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: Preliminary report of a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999, **14**(3):220-224.
- Laine L, Cook D: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995, **123**(4):280-287.
- Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Poulianos G, Rekoumis G, Sgourou A, Gouma P, Raptis S: 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**(5):1034-1041.
- de la Pena J, Rivero M, Sanchez E, Fabrega E, Crespo J, Pons-Romero F: Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999, **49**(4 Pt 1):417-423.
- Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD: The rebleeding course and long-term outcome of esophageal variceal hemorrhage after

- ligation: comparison with sclerotherapy. *Scand J Gastroenterol* 1999, **34**(11):1071-1076.
33. Argonz J, Kravetz D, Suarez A, Romero G, Bildoza M, Passamonti M, Valero J, Terg R: **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**(2):157-163.
 34. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, Triantos C, Papaxoinis C, Manolakopoulos S, Panani A, et al: **Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis.** *Hepatology* 2004, **39**(6):1623-1630.
 35. Lo GH, Liang HL, Lai KH, Chang CF, Hwu JH, Chen SM, Lin CK, Chiang HT: **The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system.** *J Hepatol* 1996, **24**(1):74-80.
 36. Pereira-Lima JC, Zanette M, Lopes CV, de Mattos AA: **The influence of endoscopic variceal ligation on the portal pressure gradient in cirrhotics.** *Hepatogastroenterology* 2003, **50**(49):102-106.
 37. Ramirez FC, Colon VJ, Landan D, Grade AJ, Evanich E: **The Effects of the Number of Rubber Bands Placed at Each Endoscopic Session Upon Variceal Outcomes: A Prospective, Randomized Study.** *The American Journal of Gastroenterology* 2007, **102**(7):1372-1376.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/5/prepub>

doi:10.1186/1471-230X-10-5

Cite this article as: Petrasch et al.: Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterology* 2010 **10**:5.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



2.2 Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy

Grothaus J, Petrasch F, Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A: *Risk Factors for Bleeding Complication after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy. Z Gastroenterol 2010; 48: 1200 - 1206*

Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Ligation Therapy

Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach endoskopischer Ligatur von Ösophagusvarizen

Authors

J. Grothaus¹, F. Petrasch¹, S. Zeynalova², J. Mössner¹, I. Schiefke¹, A. Hoffmeister¹

Affiliations

¹ Department of Internal Medicine II, University of Leipzig, Leipzig, Germany

² Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology (IMISE), Leipzig, Germany

Schlüsselwörter

- Ösophagusvarizen
- endoskopische Gummibandligatur (ÖVL)
- Varizenblutungen
- Leberzirrhose
- portale Hypertension
- Komplikationen
- Risikofaktoren
- Nachblutungen

Key words

- esophageal varices
- endoscopic band ligation (EBL)
- variceal bleeding
- liver cirrhosis
- portal hypertension
- complications
- risk factors
- rebleeding

received 18.1.2010

accepted 19.4.2010

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245435>

Z Gastroenterol 2010; 48: 1200–1206 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Correspondence

Dr. Albrecht Hoffmeister

Department of Internal Medicine II, University of Leipzig Liebigstr. 20 04103 Leipzig
Tel.: ++49/341/9712251
Fax: ++49/341/9712209
albrecht.hoffmeister@medizin.uni-leipzig.de

Zusammenfassung



Hintergrund: Ösophagusvarizenblutungen sind eine gefürchtete Komplikation der portalen Hypertension. Die endoskopische Gummibandligatur (ÖVL) stellt die Therapie der Wahl zur Behandlung der akuten Varizenblutung dar und wird auch zur Primär- und Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen angewandt. Postinterventionell besteht das Risiko einer Re-Blutung. Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach ÖVL sind bisher wenig und nur an kleinen Patientenkollektiven untersucht.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv die Daten von Patienten, bei denen Ligaturbehandlungen durchgeführt wurden. Es wurde eine Vielzahl klinischer, laborchemischer und endoskopischer Daten analysiert.

Ergebnisse: 255 Patienten und 387 Ligatursitzungen wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten mit Blutungskomplikation hatten im Vergleich eine eingeschränkte Leberfunktion gemessen an höherem Child-Pugh-Score (10,5 vs. 8, $p=0,002$), niedrigerem Serum-Albumingehalt (26,5 vs. 31,9 [g/L], $p=0,0001$) und niedrigerem Quick (46,5 vs. 70 [%], $p=0,0001$). Bakterielle Infektionen traten signifikant häufiger bei Patienten mit postinterventioneller Blutung auf, Leukozyten als Entzündungsparameter waren ebenfalls signifikant erhöht (9,5 vs. 6,5 [$\times 10^9/L$], $p=0,030$). Die Herzfrequenz war bei Patienten mit Blutungsereignis im Vergleich höher (80 vs. 72 [Schläge/min], $p=0,017$), außerdem zeigten sich Hämoglobin- (5,9 vs. 6,4 [mmol/L], $p=0,028$) und Hämatokrit-Werte (0,280 vs. 0,314; $p=0,031$) erniedrigt. Des Weiteren erlitten jüngere Patienten häufiger Nachblutungen (52,5 vs. 58 [Jahre], $p=0,012$).

Schlussfolgerung: Zur Kalkulation des Nachblutungsrisikos stehen einfach zu erhebende klinische Parameter zur Verfügung, die rasch eine Aussage über das Blutungsrisiko geben können.

Abstract



Background: Bleeding from esophageal varices is a severe complication of portal hypertension. Endoscopic band ligation (EBL) is the treatment of choice for acute variceal bleeding. It is also performed for primary and secondary prophylaxis of bleeding from esophageal varices. After EBL, patients are at risk of postinterventional bleeding; the risk factors for this complication are poorly evaluated.

Methods: We retrospectively analyzed data from patients who underwent EBL. We evaluated clinical data, laboratory and endoscopic findings.

Results: 255 patients with 387 ligation sessions were included in the analysis. Patients with bleeding complications had a significantly higher severity of liver disease as measured by a higher Child-Pugh score (10.5 vs. 8, $p=0.002$), lower albumin (26.5 vs. 31.9 [g/L], $p=0.0001$) and lower prothrombin activity (46.5 vs. 70 [%], $p=0.0001$). The incidence of bacterial infection was significantly higher in patients with postinterventional bleeding. As well, the white blood cell count was significantly higher in the bleeding group (9.5 vs. 6.5 [$\times 10^9/L$], $p=0.030$). In patients with bleeding events we observed an elevated heart rate compared to those without this complication (80 vs. 72 [bpm], $p=0.017$). Furthermore, we found a lower hemoglobin level (5.9 vs. 6.4 [mmol/L], $p=0.028$) and a lower hematocrit (0.280 vs. 0.314, $p=0.031$) in the bleeding group. Younger patients suffered more often from postinterventional bleeding (52.5 vs. 58 [years], $p=0.012$).

Conclusion: There are clinical data which can be ascertained easily in order to reflect the risk of bleeding complications after EBL.

Introduction

Bleeding from gastroesophageal varices is a frequent and serious complication in patients with portal hypertension. Over the past three decades, the mortality rate of bleeding from esophageal varices has decreased to current levels of ~15–20% [1–3]. This reduction in mortality is likely related to improvements in treatment modalities, such as pharmacological therapy with vasoactive agents, short-term antibiotic prophylaxis, band ligation therapy and/or the introduction of the transjugular portosystemic shunt (TIPS).

To date, endoscopic therapy is the definitive treatment of choice for acute bleeding from esophageal varices [4]. The two available endoscopic techniques are sclerotherapy and variceal band ligation. Endoscopic band ligation (EBL) is superior to sclerotherapy due to its higher efficacy in achieving hemostasis [5], variceal obliteration [5–15] and its lower rate of complications [5, 7, 10, 15] and rebleeding [5, 8–14, 16] as well as mortality [5, 10] compared to endoscopic sclerotherapy.

According to the Baveno IV consensus conference [17], EBL is recommended for the treatment of acute bleeding from varices as well as for the prevention of rebleeding episodes (secondary prophylaxis). In patients with contraindications or intolerance to beta-blockers, EBL is also used to prevent first variceal bleeding (primary prophylaxis) [17–19].

After EBL, patients are at risk for postinterventional bleeding. According to the literature, the frequency of bleeding complications after EBL is between 8 and 20% [3, 16, 20–24].

Studies have analyzed factors affecting the risk of postinterventional bleeding after endoscopic therapy of esophageal varices. These studies, however, investigated patient collectives after endoscopic sclerotherapy or patient collectives after EBL and sclerotherapy [3, 25–27]. There are a limited number of studies that have evaluated procedural-independent risk factors for bleeding complications after EBL, and the results of these studies are contradictory. Yang et al. [28] reported that bacterial infection and end-stage liver cirrhosis are independent risk factors for bleeding complications after EBL. Similarly, Wipassakornwarawuth et al. [29] showed that Child-Pugh's grade C is a predictor of post-EBL bleeding. A study by Lee et

al. [30] found that bacterial infection and a high number of rubber bands placed at each endoscopic session were associated with early rebleeding after EBL. These studies, however, only examined very small patient populations ranging from 31 to 97 patients in their EBL groups.

There is no consensus regarding independent risk factors for bleeding events after EBL. In a previous analysis of the same patient group, we investigated differences in bleeding behavior after EBL. We now provide a risk profile and present a more detailed analysis with the objective of assessing procedural-independent risk factors for bleeding complications after EBL.

Patients and Methods

Study cohort

This study is a retrospective analysis of all patients who received endoscopic band ligation of esophageal varices between July 1, 2000 and January 31, 2007 at our hospital. A total of 291 patients with esophageal varices were treated. In these patients, 430 ligation procedures were performed. Patients were divided into two groups based on the occurrence of post-EBL bleeding. For the definition of bleeding complications, refer to the "Definitions" section. The bleeding group consisted of patients with bleeding complications after EBL, and the non-bleeding group included patients without bleeding events after EBL. For patient characteristics, see **Table 1**.

Endoscopic and clinical records were reviewed to obtain demographic, clinical, laboratory and endoscopic data. The tested variables included demographic data (age, gender), etiology of portal hypertension and liver cirrhosis, Child-Pugh score (presence of ascites, hepatic encephalopathy, bilirubin, albumin and prothrombin activity), variables related to the severity of initial bleeding (hemoglobin, hematocrit, heart rate and systolic and diastolic blood pressure; all measured on the day of the EBL), diagnosis of infection as well as infection markers (white blood cell count and C-reactive protein), variables related to portal hypertension (portal vein flow and spleen size), treatment modalities (usage of antibiotic prophylaxis, beta-blockade, proton pump inhibitors [PPI] and vasoactive agents) and creatinine level.

Table 1 Demographic characteristics and cause of liver disease of the 255 patients with esophageal varices.

	non-bleeding group (n = 225)	bleeding group (n = 30)	total (n = 255)	p-value
	n (%), Mdn (Q ₁ /Q ₃)	n (%), Mdn (Q ₁ /Q ₃)	n (%), Mdn (Q ₁ /Q ₃)	
age (year)	58.0 (50.6/66.0)	52.5 (43.0/58.3)	58.0 (49.0/66.0)	0.017 ²
sex (M/F)	146/79	19/11	165/90	NS ³
etiology of liver disease				NS ³
– alcohol	149 (66.2%)	23 (76.6%)	172 (67.5%)	
– viral	15 (6.6%)	1 (3.3%)	16 (6.3%)	
– kryptogenic	11 (4.9%)	2 (6.7%)	13 (5.1%)	
– PBC ¹	10 (4.4%)	2 (6.7%)	12 (4.7%)	
– portal vein thrombosis	6 (2.7%)		6 (2.3%)	
– Klatskin tumor	6 (2.7%)		6 (2.3%)	
– pancreatic cancer	5 (2.2%)		5 (2.0%)	
– HCC ¹	2 (0.9%)		2 (0.8%)	
– PSC ¹	1 (0.5%)		1 (0.4%)	
– other	20 (8.9%)	2 (6.7%)	22 (8.6%)	

¹ PBC = primary biliary cirrhosis, HCC = hepatocellular carcinoma, PSC = primary sclerosing cholangitis.

² Mann-Whitney-U-Test.

³ Pearson's chi-square test, Mdn = Median, Q₁/Q₃ = Quartiles, NS = not significant at the 0.05 level.

Definitions

The diagnosis of liver cirrhosis was based on previous needle liver biopsy findings or, if unavailable, on compatible physical, laboratory and ultrasound imaging findings. The Child-Pugh classification [31] was computed for each patient to categorize the severity of liver disease. Spleen size and portal vein flow were measured by sonography.

Diagnosis of bacterial infection was based on positive blood, sputum, urine or ascites culture or ≥ 250 neutrophils/ μL found in ascitic fluid.

Esophageal variceal bleeding was diagnosed by: (i) endoscopic signs of active bleeding (visible oozing or spurting of blood from a varix), the presence of stigmata of recent bleeding (adherent blood clots, white nipple sign, varices and blood in the stomach) in the presence of varices of grade two or higher, and/or (ii) large varices in the setting of a patient with hematemesis without other bleeding sources.

All patients were hospitalized until drop-off of all ligation bands as shown by endoscopy. Post-EBL bleeding was defined as the following: (i) a bleeding event after the initial control of variceal bleeding, and/or (ii) a bleeding event after successful EBL of non-bleeding varices before all ligation bands dropped off. Any patient with clinical symptoms of bleeding (i.e., new hematemesis, coffee-ground vomitus, hematochezia, melena, tachycardia, hypotension or insufficient increase in hemoglobin after erythrocyte substitution) was admitted for a new endoscopic procedure to determine the cause of gastrointestinal bleeding.

After emergency EBL, short-term antibiotics with either third-generation cephalosporins or fluorquinolones were prescribed to the majority of patients. Vasoactive therapy and proton pump inhibitors (PPI) were not given routinely but were administered to most patients with acute bleeding (for details, **Table 2**). Patients were started on unselective beta-blockers with propranolol as soon as possible after EBL unless it was not an element of the home medication prior to first admission or in case of contraindications or intolerance to beta-blockers.

Endoscopic variceal ligation and further interventions

Endoscopic band ligation of esophageal varices was performed following the standardized procedure [32]. Briefly, a Multiband ligator (Wilson-Cook Medical) attached to a high-resolution video endoscope (Olympus, Hamburg, Germany) was utilized for esophageal variceal band ligation. At each endoscopic session, band ligation was performed beginning one centimeter above the gastroesophageal junction. Each varix was ligated until the bleeding stopped, the varices were eradicated or the varices were reduced to grade 1. Further sessions of treatment followed in cases of recurring or persisting varices.

Data analysis

To evaluate the procedure's independent risk of bleeding after EBL, we analyzed data per EBL session.

Patients' characteristics were described as proportions or median and quartiles. Differences between quantitative data were compared using the Mann-Whitney U-test, and differences between qualitative data were analyzed using the χ^2 test. To assess potential risk factors of bleeding complications after EBL, we performed univariate and multivariate analyses by logistic regression. For univariate rebleeding comparison, several continuous variables were dichotomized based on reference val-

ues, medians, existing literature or clinical grounds. All tests of significance were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered significant. To allow for multiple testing, these comparisons were given a Bonferroni correction [33, 34]. In the multivariate analysis, therefore, each variable with a univariate p value of < 0.002 was analyzed.

Database management and statistical analysis was performed using the SPSS 15.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

During the study period, 291 consecutive patients were admitted for banding ligation of esophageal varices. A total of 36 patients were excluded from the data analysis. For two out of these 36 patients, follow-up data were not available due to referral to other hospitals. Of the remaining 34 patients, 32 died from procedure-independent causes other than esophageal bleeding, and in 2 patients, acute variceal bleeding could not be stopped by EBL. Thus, the remaining 255 patients were eligible for inclusion in this study. With these patients a total of 387 sessions of EBL was performed. A total of 182 sessions (47%) was performed to control acute variceal hemorrhaging and 205 (53%) for primary (31 sessions) or secondary (174 sessions) prophylaxis. During the follow-up period, 30 patients suffered from a bleeding complication due to post-ligation ulcer or recurrent esophageal varices. These 30 sessions of EBL with subsequent bleeding events were classified as the bleeding group, and the remaining 357 sessions of EBL without recurrent hemorrhage were classified as the non-bleeding group.

In a previous analysis of the same cohort, we evaluated the risk of procedure-associated bleeding events. The cumulative risk of post-EBL bleeding events was 7.8%. For further details, see [32].

Table 1 summarizes the demographic data and the cause of liver disease in all patients. Patients with bleeding complications after EBL were on average 52.5 years old, which was significantly younger than patients without bleeding events (median age: 58 years; $p = 0.017$). The most frequent cause of liver disease was alcohol abuse (67.5%), followed by viral hepatitis (6.3%). There was no significant difference between the two groups in terms of etiology of liver disease and sex ratio. Clinical and laboratory baseline characteristics according to all sessions of EBL are compared in **Table 2**. Since our study is a retrospective data analysis, not all data were available without exception. In the following discussion, the availability of incomplete data is specified as the percentage quotation in parentheses. There were no significant differences between the two groups concerning gender, etiology of cirrhosis, presence of ascites (98.2%) or hepatic encephalopathy (96.1%), spleen size (95.1%), portal vein flow (72.6%), usage of beta-blockers (95.4%) or usage of PPIs (98.7%). Additionally, there were no significant differences in systolic and diastolic blood pressure, platelet count, C-reactive protein, bilirubin or creatinine between the groups. The Child-Pugh score, however, was significantly higher in EBL sessions followed by bleeding complications compared to EBL sessions without subsequent bleeding episodes (median score 10.5 vs. 8; $p = 0.002$). Hence, the incidence of Child-Pugh's grade C was significantly higher in the bleeding group (67% vs. 38%; $p = 0.002$). Compared to the non-bleeding group, patients in the bleeding group had significantly lower serum albumin levels (median level 26.5 vs. 31.9

Table 2 Clinical and laboratory characteristics of the two groups on the day of ligation.

variable	non-bleeding group (n = 357)	bleeding group (n = 30)	p-value
	n (%), Mdn (Q ₁ /Q ₃)	n (%), Mdn (Q ₁ /Q ₃)	
sex (M/F)	220/137	19/11	NS ¹
age (yr)	58.0 (49.5/66.0)	51.5 (43.0/58.3)	0.002 ²
Child-Pugh score	8.0 (7.0/10.0)	10.5 (8.0/13.0)	0.002 ²
<i>Child-Pugh classification</i>			
A/B	221 (61.9%)	10 (33.3%)	0.002 ¹
C	136 (38.1%)	20 (66.7%)	
<i>ascites, n = 380 (350/30)</i>			
n	142 (40.6%)	10 (33.3%)	NS ¹
y	208 (59.4%)	20 (66.7%)	
<i>encephalopathy, n = 372 (343/29)</i>			
n	235 (68.5%)	20 (69.0%)	NS ¹
y	108 (31.5%)	9 (31.0%)	
<i>spleen size, n = 368 (340/28)</i>			
not enlarged	75 (22.1%)	6 (21.4%)	NS ¹
enlarged	265 (77.9%)	22 (78.6%)	
<i>portal vein flow, n = 281 (259/22)</i>			
regular	154 (58.1%)	9 (40.9%)	NS ¹
pathologic (reduced/hepatofugal/no flow)	111 (41.9%)	13 (59.1%)	
systolic blood pressure	110.0 (100.0/125.0)	105.0 (96.3/118.8)	NS ²
diastolic blood pressure	65.0 (60.0/70.0)	60.0 (55.0/70.0)	NS ²
heart rate (bpm)	72.0 (68.0/80.0)	80.0 (70.0/84.0)	0.017 ²
<i>infection, n = 383 (353/30)</i>			
n	276 (78.2%)	14 (46.7%)	<0.0001 ²
y	77 (21.8%)	16 (53.3%)	
<i>medication</i>			
<i>Beta-blocker usage, n = 369 (340/29)</i>			
n	38 (11.2%)	2 (6.9%)	NS ¹
y	302 (88.8%)	27 (93.1%)	
<i>PPI usage, n = 382 (352/30)</i>			
n	58 (16.5%)	2 (6.7%)	NS ¹
y	294 (83.5%)	28 (93.3%)	
<i>vasoactive drugs usage</i>			
- n	272 (76.2%)	15 (50%)	0.002 ¹
- y	85 (23.8%)	15 (50%)	
<i>laboratory data</i>			
albumin (g/L)	31.9 (27.0/37.1)	26.5 (20.6/39.6)	<0.0001 ²
bilirubin (mmol/l)	32.1 (18.5/57.0)	43.5 (22.2/159.7)	NS ²
prothrombin activity (%)	70.0 (55.0/83.0)	46.5 (36.0/66.5)	<0.0001 ²
hemoglobin (mmol/l)	6.4 (5.47/7.5)	5.9 (5.3/6.8)	0.028 ²
hematocrit	0.314 (0.261/0.362)	0.280 (0.251/0.330)	0.031 ²
platelets (× 10 ³ /μl)	115.0 (79.0/171.3)	107.0 (71.0/187.8)	NS ²
WBC counts (Gpt/l)	6.5 (4.7/9.2)	9.5 (7.1/12.9)	<0.0001 ²
c-reactive protein (mg/l)	12.2 (5.0/57.8)	16.0 (5.9/35.3)	NS ²
creatinine (μmol/l)	77.0 (60.0/103.5)	87.5 (67.3/127.5)	NS ²

¹ Pearson's chi-square test, Mdn = Median, Q₁/Q₃ = Quartiles, NS = not significant at the 0.05 level.

² Mann-Whitney-U-Test.

[g/L]; $p < 0.0001$). In addition, patients with bleeding events had a 1.5-fold lower prothrombin activity (median activity 46.5 vs. 70 [%]; $p < 0.0001$). Furthermore, patients with bleeding events after EBL had significantly lower hemoglobin levels (median level 5.9 vs. 6.4 [mmol/L]; $p = 0.028$) and lower hematocrit (median hematocrit 0.280 vs. 0.314; $p = 0.031$) compared to patients without bleeding events. The heart rate on the day of EBL was almost eight beats per minute higher on average in patients with post-EBL bleeding, reaching statistical significance (median heart rate 80 vs. 72 [bpm]; $p = 0.017$). The incidence of infection was significantly higher in patients with bleeding events after EBL (16/30 vs. 77/276, $p < 0.0001$). Urin-

ary tract infection was the most common source of infection, followed by bacteremia, spontaneous bacterial peritonitis and pneumonia. Similarly, white blood cell counts were higher in the bleeding group compared to the non-bleeding group (median count 9.5 vs. 6.5 [Gpt/L]; $p < 0.0001$). As shown in **Table 2**, unselective beta-blockers were administered in 93% of the patients in the bleeding group and to 89% of the patients in the non-bleeding group. Pharmacological treatment with vasoactive agents was prescribed significantly more often in the bleeding group compared to the non-bleeding group (50% vs. 24%, $p = 0.002$). Considering the severity of liver disease, however, vasoactive medication was used more frequent-

ly in patients with Child-Pugh grade C cirrhosis. This effect is summarized in **Table 3**.

Univariate analysis revealed that the risk of bleeding complications after EBL was significantly linked to higher Child-Pugh grade, bacterial infection, higher WBC count, lower hemoglobin and hematocrit level, usage of vasoactive agents and younger age (**Table 4**). On univariate analysis, serum albumin levels and prothrombin activity as components of the Child-Pugh score were also significantly associated with bleeding after EBL.

On multivariate analysis (**Table 4**) of risk factors with p values ≤ 0.002 on univariate analysis, WBC count (OR: 2.8; 95% CI: 1.3 to 6.1; $p=0.011$), bacterial infection (OR: 3.0; 95% CI: 1.4 to 6.6; $p=0.006$) and prothrombin activity (OR: 3.0; 95% CI: 1.2 to 7.7; $p=0.023$) were the three independent predictors of bleeding complications after EBL. Thus, patients with infections had a risk of bleeding that was 3.0-fold higher than the remaining patients.

Discussion

Endoscopic band ligation is the endoscopic treatment of choice for acute bleeding from esophageal varices and is also recommended for secondary and primary prophylaxis. After EBL, patients are at risk of postinterventional bleeding. Despite improvements in endoscopic and pharmacological treatment, the frequency of bleeding events after EBL remains high, reaching up to 20% [3, 16, 20–24], and these bleeding events are closely associated to high mortality [35]. Thus, the assessment of potential risk factors for bleeding complications after EBL could be of particular importance to screen for high-risk patients and to allocate adequate prophylactic treatment.

At present, no well-established model for risk factors of post-EBL bleeding is available. Thus, this study was aimed at analyzing the independent risk factors for post-EBL bleeding.

In this single center, retrospective analysis, we analyzed 255 patients who underwent 387 EBL sessions. The cumulative bleeding rate after EBL was 7.8% in this cohort. This frequency is consistent with those in previous studies and underlines the safety aspect of EBL [3, 16, 20–24].

We collected several clinical and laboratory variables and analyzed the data concerning their predictive role on bleeding complications after EBL. Our current study revealed that bleeding after EBL was related to severity of liver disease, severity of initial bleeding, bacterial infection, younger age and usage of vasoactive agents.

Higher severity of liver disease, measured by higher Child-Pugh's grade, lower albumin and lower prothrombin activity were risk factors for post-EBL bleeding, consistent with findings reported previously [36, 37]. In addition, with multivariate logistic regression analysis, our study identified prothrombin activity as an independent risk factor for bleeding events after EBL. In the report by Lee et al. [30], however, hypoalbuminemia was not a reported risk factor. This difference may be due to the fact that Lee et al. only analyzed emergency EBL sessions, in contrast to our study in which we investigated both emergency and elective EBL procedures.

Another major finding of our study was the significant association between low hemoglobin levels, low hematocrit and higher heart rate, all measured on the day of EBL as markers for the severity of initial bleeding and bleeding after EBL. One possible explanation is that the endoscopist failed to detect varices because of low intravascular volume status due to initial bleeding. After achieving homeostasis within the following days, variceal pressure might increase and lead to bleeding complications. A prospective study by Akhtar et al. showed that low hematocrit is an indicator of failure to control bleeding [38]. As a restriction, one must note that hematocrit was not significantly associated with bleeding complications on univariate analysis. Furthermore, previous reports on risk factors for post-EBL bleeding did not show hemoglobin to be a predictor of bleeding events [28, 30]. Tachycardia (>100 bpm) per se was not significantly linked to post-EBL bleeding on logistic regression in our study. However, we differentiated heart rate by quartiles, and the upper quartile (heart rate >90 bpm) reached statistical significance on regression analysis. Heart

Table 3 Usage of vasoactive medication dependent on Child-Pugh classification.

		usage of vasoactive medication		p-value
		no	yes	
Child-pugh class	A/B	189 (81.9%)	42 (18.2%)	<0.0001
	C	98 (62.8%)	58 (37.2%)	

Table 4 Relative risk for bleeding complications after EBL using a logistic regression model.

variable	univariate analysis			multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Child C vs. child A/B	3.3	1.5–7.2	0.003 ¹			
albumin <35.0 g/l vs. albumin ≥ 35.0 g/l	4.7	1.4–16.0	0.012 ¹			
PA $<70\%$ vs. PA $\geq 70\%$	4.1	1.7–10.4	0.002 ¹	3.0	1.2–7.7	0.023 ¹
WBC counts >9.0 Gpt/l (capital G) vs. ≤ 9.0 Gpt/l	3.7	1.7–7.9	0.001 ¹	2.8	1.3–6.1	0.011 ¹
infection vs. without infection	4.1	1.9–8.8	<0.001 ¹	3.0	1.4–6.6	0.006 ¹
hemoglobin ≤ 6.3 mmol/l vs. hemoglobin >6.3 mmol/l	2.3	1.0–5.2	0.040 ¹			
hematocrit ≤ 0.311 vs. hematocrit >0.311	2.1	0.9–4.5	NS ¹			
heart rate ≥ 100 bpm vs. heart rate <100 bpm	1.3	0.2–10.9	NS ¹			
vasoactive drugs use vs. without used	3.2	1.5–6.8	0.003 ¹			
age ≤ 60 vs. age >60	2.6	1.0–6.5	0.041 ¹			

¹ Logistic regression.

rate has not been investigated regarding its predictive role in bleeding complications after EBL in comparable studies. We also found that infection and WBC count were significantly associated with post-EBL bleeding, consistent with previous studies [28, 30, 39, 40]. In addition, multivariate logistic regression analysis identified bacterial infection and WBC count as independent risk factors for postinterventional bleeding. The incidence of bacterial infection in this study (24.3%) was comparable to that of previous trials, in which bacterial infection was noted in 14–66% of patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding (GIB) [28, 41–47]. Cirrhotic patients with upper GIB are prone to infections because of their immunocompromised state, the disturbed function of the mucosal barrier, followed by increased bacterial translocation and the frequent invasive manipulations as part of diagnostic and therapeutic procedures [42, 48, 49]. The issue as to whether upper GIB is a sequel of infection or vice versa, however, could not be clarified in this study.

In addition, the rate of bleeding events after EBL was remarkably higher after usage of vasoactive agents and in younger patients. One possible explanation for more frequent bleeding after usage of vasoactive agents is that these agents were used more often in patients with higher degrees of liver decompensation. The use of vasoactive medication, however, was not found to be a risk factor for bleeding after EBL in a similar study [30]. Furthermore, age was not reported as a risk factor in comparable reports [28–30]; however, these studies had considerably smaller patient populations than ours. Nevertheless, the role of age as a risk factor needs further evaluation. Both age and usage of vasoactive medication, however, were not identified as independent risk factors in multivariate logistic regression.

Bambha et al. [25] demonstrated that the model for end-stage liver disease (MELD) is a predictor of bleeding complications. Unfortunately, the international normalized ratio (INR) as a component of the MELD score was not measured routinely in our patients. Thus, the calculation of the MELD score was not useful in our collective. A subgroup analysis of all patients with accessible MELD scores was performed. This subgroup analysis of 160/387 ligation sessions showed no significant differences between patients with and without bleeding complications concerning the MELD score. The above-mentioned study of Bambha et al., however, had several limitations which were discussed recently in a commentary of Burroughs et al. [50]. Defects in the study design included the administration of an ineffective vasoactive agent and the subtotal calculation of the MELD score in only 81% of the patients, for example. Another retrospective analysis which investigated esophageal variceal rebleeding rates after EBL or sclerotherapy showed that the MELD score is a good predictor of short-term rebleeding [51]. To date, however, no prospective study has confirmed the predictive role of the MELD score on post-EBL-bleeding. Antibiotic prophylaxis [43] and HCC with portal vein thrombosis [43, 52] have been mentioned as other independent factors affecting the risk of post-EBL bleeding in previous studies, but not in our study. This discrepancy may be attributed to the two types of antibiotics chosen (third-generation cephalosporins or fluorchinolons) and the fact that we did not further investigate the stage of HCC cases in our study.

In a recently published analysis of the same collective, we showed that elective ligation therapy had a significantly lower incidence of procedure-related bleeding events than treatment

of acute bleeding events. No significant difference was observed in rebleeding rate after ligation for primary prophylaxis versus ligation for secondary prophylaxis [32].

In conclusion, our study is the first study with a large patient cohort that only assessed EBL. Following a former report by Petrasch et al. [32] on bleeding behavior after EBL, the aim of this study was to analyze procedural-independent risk factors for bleeding complications after EBL. Our results confirm former reports that have demonstrated the role of infection as a risk factor for post-EBL bleeding. Furthermore, our data suggest that bacterial infection, WBC count and severity of liver disease are independent risk factors for bleeding complications after EBL. Since this is a retrospective analysis, however, the true value of these results must be confirmed through prospective studies.

Abbreviations



bpm: beats per minute
 CI: confidence interval
 EBL: endoscopic band ligation
 GIB: gastrointestinal bleeding
 NS: not significant
 OR: Odds Ratio
 PA: prothrombin activity
 PPI: proton pump inhibitor
 WBC: white blood cell count

References

- 1 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652–659
- 2 Chalasani N, Kahi C, Francois F et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 653–659
- 3 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599–612
- 4 Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1081–1091
- 5 Stiegmann GV, Goff JS, Michaelitz-Onody PA et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326: 1527–1532
- 6 Baroncini D, Milandri GL, Borioni D et al. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997; 29: 235–240
- 7 Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526–535
- 8 Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 1993; 342: 391–394
- 9 Hou MC, Lin HC, Kuo BI et al. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995; 21: 1517–1522
- 10 Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280–287
- 11 Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1–7
- 12 Lo GH, Lai KH, Chang CF et al. Endoscopic injection sclerotherapy vs. endoscopic variceal ligation in arresting acute variceal bleeding for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 21: 1048–1052

- 13 Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466–471
- 14 Sarin SK, Govil A, Jain AK et al. 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
- 15 Villanueva C, Piqueras M, Aracil C et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560–567
- 16 Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1101–1104
- 17 de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167–176
- 18 Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001; 33: 802–807
- 19 Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797–804
- 20 De BK, Ghoshal UC, Das T et al. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 220–224
- 21 Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 237–241
- 22 Lay CS, Tsai YT, Teg CY et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346–1350
- 23 Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. Prophylactic banding ligation of high-risk esophageal varices in patients with cirrhosis: a prospective, randomized trial. *J Hepatol* 1999; 31: 451–456
- 24 Sarin SK, Lamba GS, Kumar M et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988–993
- 25 Bambha K, Kim WR, Pedersen R et al. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 814–820
- 26 de Dombal FT, Clarke JR, Clamp SE et al. Prognostic factors in upper G. I. bleeding. *Endoscopy* 1986; 18 (Suppl 2): 6–10
- 27 Mihas AA, Sanyal AJ. Recurrent variceal bleeding despite endoscopic and medical therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: 621–629
- 28 Yang MT, Chen HS, Lee HC et al. Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1705–1709
- 29 Wipassakornwarawuth S, Opasoh M, Ammaranun K et al. Rate and associated risk factors of rebleeding after endoscopic variceal band ligation. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 698–702
- 30 Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1128–1134
- 31 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–649
- 32 Petrasch F, Grothaus J, Mossner J et al. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterology* 2010; 10: 5
- 33 Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998; 316: 1236–1238
- 34 Shaffer JP. Multiple hypothesis-testing. *Annu Rev Psychol* 1995; 46: 561–584
- 35 D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 243–256
- 36 Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 1): S54–S68
- 37 Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669–681
- 38 Akhtar N, Zuberi BF, Hasan SR et al. Determination of correlation of adjusted blood requirement index with outcome in patients presenting with acute variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2372–2375
- 39 Bernard B, Cadranel JF, Valla D et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828–1834
- 40 Goulis J, Armonis A, Patch D et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207–1212
- 41 Bernard B, Grange JD, Khac EN et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655–1661
- 42 Blaise M, Pateron D, Trinchet JC et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34–38
- 43 Hou MC, Lin HC, Liu TT et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 746–753
- 44 Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802–806
- 45 Rimola A, Bory F, Teres J et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5: 463–467
- 46 Soriano G, Guarner C, Tomas A et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103: 1267–1272
- 47 Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 962–966
- 48 Bleichner G, Boulanger R, Squara P et al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73: 724–726
- 49 Rimola A, Soto R, Bory F et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53–58
- 50 Burroughs AK, Triantos CK, O'Beirne J et al. Predictors of early rebleeding and mortality after acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 72–73
- 51 Fong TV, Hung FC, Chiu KW et al. Model for end-stage liver disease (MELD) score for predicting late esophageal varices rebleeding in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1055–1058
- 52 Lo GH, Lin CY, Lai KH et al. Endoscopic injection sclerotherapy versus conservative treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma and bleeding esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 161–164

3 Zusammenfassung

Kumulative Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Promotionstitel: Unterschiede im Blutungsverhalten nach Ösophagusvarizenligatur

Eingereicht von: Florian Petrasch

Angefertigt am: Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig

Betreuer: Dr. med. Albrecht Hoffmeister

November 2010

3.1 Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis

Publikationstitel: Differences in Bleeding Behavior after Endoscopic Band Ligation: A Retrospective Analysis

Autoren: Petrasch F, Grothaus, J Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A

Ösophagusvarizen und mit ihnen assoziierte Blutungen sind schwerwiegende Komplikationen der portalen Hypertension. Sie bilden sich ab einem portokavalen Druckgradienten von mehr als 12 mmHg aus [15, 16]. Die endoskopische Gummibandligatur ist die Therapie der Wahl bei einer akuten Ösophagusvarizenblutung. Sie findet ebenfalls Anwendung bei der Sekundär- bzw. zur Primärprophylaxe bei Kontraindikationen gegenüber unselektiven Betablockern [54]. In deutschen Kliniken werden mit EBL therapierte Patienten für mehrere Tage stationär aufgenommen und das Abfallen der Ligaturringe regelmäßig endoskopisch kontrolliert. Hintergrund ist eine Gefährdung der Patienten durch postinterventionelle Blutungen, seien sie ausgehend von rezidivierenden Varizen oder von ligaturinduzierten Ulzerationen. Leider gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit den genauen Blutungsursachen und ihrer Lokalisation auseinandersetzen. Ebenso sind bisher trotz umfangreicher Richtlinien bezüglich der Therapie von Ösophagusvarizen und Blutungskomplikationen keine allgemeingültigen Empfehlungen zum postinterventionellen Management vorhanden [33, 54].

Das Ziel dieser ersten Publikation ist es, eine Analyse des Blutungsverhaltens nach erfolgter endoskopischer Gummibandligatur vorzunehmen, Empfehlungen bezüglich der Nachbehandlung abzugeben, eine Grundlage für eine mögliche ambulante Therapie zu schaffen, unabhängige Risikofaktoren herauszuarbeiten, sowie eine Einordnung in frühere Studien vorzunehmen.

Im Rahmen der Untersuchung führte der Autor eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten durch, bei denen zwischen dem 01. Juli 2000 und dem 31. Januar 2007 im Universitätsklinikum Leipzig eine endoskopische Ligatur ihrer Ösophagusvarizen vorgenommen wurde. Insgesamt wurden 291 Patienten mit Ösophagusvarizen in 430 Therapiesitzungen behandelt. Die Daten wurden hinsichtlich der Indikation für die endoskopische Therapie, auftretenden Blutungsereignissen, der Anzahl gesetzter Ligaturringe, des Zeitintervalls zwischen Ligaturtherapie und auftretenden Blutungskomplikationen, der genauen Blutungslokalisation sowie der Dauer bis zum Abfallen aller applizierten Ligaturringe analysiert. Nach der Datenauswertung mussten 36 Patienten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden, so dass 255 Patienten mit insgesamt 387 Therapiesitzungen in die Studie eingeschlossen wurden.

Alle Patienten verblieben bis zum endoskopisch nachgewiesenen Abfallen aller Ligaturringe in stationärer Behandlung. Gemäß der Indikation wurde das Patientenkollektiv vom Autor in zwei Untergruppen unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten die aufgrund eines akuten Blutungsereignisses endoskopisch ligiert werden musste, die zweite Untergruppe schließt alle Patienten ein, die sich einer elektiven EBL aufgrund einer Primär- oder Sekundärprophylaxe unterzogen.

Die statistische Analyse der Patienten und der Therapiesitzungen wurde vom Autor mit Hilfe der SPSS Software (SPSS Inc., Chicago IL) durchgeführt. Die Blutungsinzidenz nach erfolgter Ligaturtherapie wurde mittels Kontingenztafeln inklusive χ^2 -Test, Fisher's Exact Test und dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Kaplan-Meier-Kurven wurden verwendet um die Überlebenszeit bis zur Blutungskomplikation zu analysieren und mit Hilfe des Log-Rank Tests wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Armen der Komplikationsgruppe (Blutungen nach Akut- bzw. Elektivligaturen) herausgearbeitet

Unsere Studie ist die erste, die eine Korrelation zwischen der EBL-Indikation und dem Auftreten von postinterventionellen Blutungen untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass es nach akuten Interventionen signifikant häufiger zu Blutungskomplikationen kam als nach elektiven Ligaturtherapien (12,1 % vs. 3,9 %). Des Weiteren konnte gezeigt werden,

dass nach akuten Behandlungen signifikant häufiger Blutungen ausgehend von ligaturinduzierten Ulzera zu beobachten waren als nach Elektivtherapie (7,1 % vs. 0,5 %). Blutungen, deren Ursprung rezidivierende Varizen waren, traten sowohl nach Elektiv- als auch nach Akuttherapie mit ähnlicher Häufigkeit auf (3,4 % vs. 4,4 %). Bei der Analyse des Patientenkollektivs konnte festgestellt werden, dass signifikant mehr Ligaturbänder bei Therapien appliziert wurden, auf die eine Blutung aus Ligaturulzera folgte ($p = 0,009$). Therapien, denen eine Blutungskomplikation mit dem Ursprung rezidivierender Varizen folgte, zeigten in dieser Hinsicht keine Korrelation.

Die Menge applizierter Gummibänder als möglichen Risikofaktor für das Auftreten von postinterventionellen Komplikationen wurde bisher nur in zwei Studien untersucht, in der sich jedoch keine Korrelationen nachweisen ließen [61, 67]. Die Argumentation von mehr Ligaturringen als Ursache von mehr blutenden Ulzera erscheint bei gleichen Anteilen von Blutungen rezidivierender Varizen und ligaturinduzierten Ulzera (15 vs. 14) schwierig, da eher ein deutlicheres Übergewicht bei den Ligaturulzerablutungen zu erwarten wäre. Wahrscheinlicher ist eine mögliche Erhöhung des portokavalen Druckgradienten durch die Okklusion der Umgehungskreisläufe und eine höhere Druckbelastung der verbleibenden Varizen. Studien die diese Thematik bearbeiteten sind zu keinem einheitlichen Ergebnis gekommen [68-70]. Eine weitere Möglichkeit der Argumentation wäre ein von vorneherein höherer Druckgradient und damit verbunden eine Formierung von mehr zu ligierenden Varizen.

Das in der Studie erfasste kumulative Blutungsrisiko von 7,8 % bestätigt frühere Arbeiten, auch hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität der endoskopischen Gummibandligatur [30, 61, 71, 72]. Bei der zeitlichen Verteilung der Blutungskomplikationen zeigte sich ein deutliches Übergewicht innerhalb der ersten vier Tage nach Intervention von 67 % aller Komplikationen (20/30). Die Mehrheit der Blutungen wird hierbei durch Komplikationen nach Akutinterventionen gestellt (14 vs. 6). Beim Vergleich der Elektiv- mit der Akuttherapiegruppe zeigte sich, dass innerhalb der ersten vier Tage ein signifikant höheres Blutungsrisikos nach akuter Ligatur im Vergleich mit der elektiven Therapie vorliegt. Trotz der geringeren Anzahl der Blutungen nach Elektivligatur innerhalb dieser ersten vier Tage machen sie mit 75 % dennoch die Mehrheit der Blutungskomplikationen in der elektiven Gruppe aus.

Insgesamt geht aus der Studie hervor, dass das Risiko von Blutungskomplikationen ausgehend von ligaturinduzierten Ulzera nach Akuttherapie größer ist als nach elektiver Ligaturtherapie. Aufgrund des geringen Blutungsrisikos nach Elektivtherapie kann in Erwägung gezogen werden diese Eingriffe auch ambulant durchzuführen. Sollte eine stationäre Behandlung dennoch bevorzugt werden, gehen wir durch unsere Daten davon aus, dass eine Reduktion des stationären Aufenthalts auf 4 Tage ausreichend ist. Bei Patienten nach akuten Blutungen ist aber weiterhin eine stationäre Beobachtung erforderlich. Bei der Therapie der Varizen sollten auf eine exzessive Applikationen von Ligaturringen verzichtet werden. Hinsichtlich des retrospektiven Charakters unserer Arbeit und den Einfluss der genannten Risikofaktoren sind jedoch weitere prospektive Studien unerlässlich.

3.2 Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy

Publikationstitel: Risk Factors for Bleeding Complications after Endoscopic Variceal Band Ligation Therapy

Autoren: Grothaus J, Petrasch F, Moessner J, Schiefke I, Hoffmeister A

Risikofaktoren für postinterventionelle Blutungskomplikationen nach Ösophagusvarizenblutung stammen zumeist aus der endoskopischen Sklerosierungstherapie von Varizen. Ziel dieser zweiten Publikationen war es, unabhängige Risikofaktoren für Blutungskomplikationen nach EBL zu untersuchen.

Für die Entwicklung eines Risikomodells für Blutungsereignisse nach EBL wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Vielzahl von klinischen und laborchemischen Parametern des in der ersten Publikation selektierten Patientenkollektivs ausführlich analysiert. Wir konnten zeigen, dass das Blutungsverhalten nach Ligaturbehandlung mit dem Grad der zugrunde liegenden Lebererkrankung, der Schwere der initialen Blutung, mit bakteriellen Infektionen, jüngerem Alter und der Anwendung vasoaktiver Substanzen assoziiert ist.

Eine wesentliche Erkenntnis dieser Arbeit ist der Zusammenhang zwischen einer schlechten Leberfunktion, gemessen an hohem Child-Pugh-Score, niedrigen Serum-

Albuminkonzentrationen und niedrigen Quick-Werten, und dem Blutungsverhalten nach EBL. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien [73, 74].

In der Analyse der Daten konnten wir weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der initialen Blutung und Blutungskomplikationen nach Ligaturbehandlung zeigen. Patienten aus der Blutungsgruppe hatten im Vergleich signifikant erniedrigte Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte am Tag der Behandlung. Außerdem war die Herzfrequenz am Tag der Ligatursitzung bei Patienten mit Blutungsereignissen signifikant erhöht. Eine mögliche Ursache für diesen Zusammenhang könnte sein, dass wegen der akuten Blutung das intravaskuläre Volumen der Patienten so niedrig war, dass der Untersucher bei der initialen Endoskopie nicht alle Varizen erkennen konnte. Nach einigen Tagen könnte der Druck in den Varizen durch Rekompensation so weit gestiegen sein, dass es zu Blutungen aus nicht erkannten Varizen gekommen sein könnte. In früheren Studien mit kleineren Fallzahlen wurde kein Zusammenhang zwischen höheren Herzfrequenzen sowie Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten und dem Blutungsverhalten gezeigt [64, 65]. Zukünftige Untersuchungen sind nötig, um den potentiellen Effekt dieser Parameter auf das Blutungsrisiko zu klären.

Diese Studie bestätigt außerdem die Erkenntnis früherer Arbeiten, dass bakterielle Infektionen häufig bei zirrhotischen Patienten auftreten und dass sie das Blutungsverhalten nach EBL beeinflussen [75, 76]. Infektionen fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit postinterventionellen Blutungsereignissen. Am häufigsten wurden Harnwegsinfekte und Bakteriämien diagnostiziert. Parallel hierzu fanden sich bei Patienten mit Blutungskomplikationen signifikant höhere Leukozytenwerte, was sich mit den Ergebnissen von Yang et al. deckt [64]. In der multivariaten logistischen Regression konnten sowohl das Vorliegen von Infektionen als auch eine Leukozytose $>9,0$ Gpt/l als unabhängige Risikofaktoren für Blutungen nach EBL identifiziert werden. Der Stellenwert der prophylaktischen Antibiose mit Cephalosporinen der 3. Generation bzw. Fluorchinolonen bei Patienten mit einer oberen Gastrointestinalblutung wird durch diese Erkenntnisse eindrucksvoll unterstrichen.

Jüngeres Alter und die Anwendung vasoaktiver Medikamente konnten weiterhin als Faktoren mit Einfluss auf das Blutungsverhalten identifiziert werden. Patienten mit Blutungsereignissen nach EBL waren im Vergleich deutlich jünger. In der univariaten logistischen Regression war ein Alter < 60 Jahre mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verknüpft. Auch die Anwendung vasoaktiver Medikamente war mit einem erhöhten Blutungsrisiko verknüpft. Hier ist einschränkend zu erwähnen, dass diese Substanzen häufiger

bei Patienten mit schlechterer Leberfunktion, gemessen an höherem Child-Pugh-Score, verordnet wurden. Frühere Studien haben weder das Alter noch die Anwendung vasoaktive Medikamente als Faktoren aufgedeckt, die das Blutungsverhalten nach EBL beeinflussen [64, 65]. Ihr möglicher Einfluss sollte in zukünftigen, prospektiv angelegten Studien untersucht werden.

4 Literaturverzeichnis

1. Bosch, J., et al., *Pathophysiology of portal hypertension*. Gastroenterol Clin North Am, 1992. **21**(1): p. 1-14.
2. Scholmerich, J. and A. Holstege, *Aetiology and pathophysiology of chronic liver disorders*. Drugs, 1990. **40 Suppl 3**: p. 3-22.
3. Bosch, J., et al., *Portal hypertension*. Med Clin North Am, 1989. **73**(4): p. 931-53.
4. D'Amico, G., L. Pagliaro, and J. Bosch, *The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review*. Hepatology, 1995. **22**(1): p. 332-54.
5. Lebrech, D., *Life, death, and varices*. Gut, 2001. **49**(5): p. 607-8.
6. Chung, R. and D. Podolsky, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 ed, ed. D. Kasper, et al. Vol. 2. 2005: McGraw-Hill. 2607.
7. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg, 1964. **1**: p. 1-85.
8. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
9. Wiesner, R.H., et al., *MELD and PELD: application of survival models to liver allocation*. Liver Transpl, 2001. **7**(7): p. 567-80.
10. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-70.
11. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 91-6.
12. Parikh, S., R. Shah, and P. Kapoor, *Portal vein thrombosis*. Am J Med. **123**(2): p. 111-9.
13. Ponziani, F.R., et al., *Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment*. World J Gastroenterol. **16**(2): p. 143-55.
14. Dancygier, H., *Klinische Hepatologie*. Vol. 1. 2003: Springer-Verlag Berlin. 944.
15. Garcia-Tsao, G., et al., *Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding*. Hepatology, 1985. **5**(3): p. 419-24.
16. Viallet, A., et al., *Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient*. Gastroenterology, 1975. **69**(6): p. 1297-300.
17. Rössle, M., K. Haag, and W. Gerok, *Portale Hypertension*. Hepatologie, ed. W. Gerok and H. Blum. 1995, München Wien Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
18. Polio, J. and R.J. Groszmann, *Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment*. Semin Liver Dis, 1986. **6**(4): p. 318-31.

19. Paquet, K.J. and E. Oberhammer, *Sclerotherapy of bleeding oesophageal varices by means of endoscopy*. Endoscopy, 1978. **10**(1): p. 7-12.
20. *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**(15): p. 983-9.
21. Garcia-Tsao, G., *Portal hypertension*. Curr Opin Gastroenterol, 2005. **21**(3): p. 313-22.
22. Pop, A. and A.F. Cutler, *Bleeding downhill esophageal varices: a complication of upper extremity hemodialysis access*. Gastrointest Endosc, 1998. **47**(3): p. 299-303.
23. Laine, L., *Upper gastrointestinal tract hemorrhage*. West J Med, 1991. **155**(3): p. 274-9.
24. Jutabha, R. and D.M. Jensen, *Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease*. Med Clin North Am, 1996. **80**(5): p. 1035-68.
25. Garcia-Tsao, G., *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology, 2001. **120**(3): p. 726-48.
26. Baker, L.A., C. Smith, and G. Lieberman, *The natural history of esophageal varices; a study of 115 cirrhotic patients in whom varices were diagnosed prior to bleeding*. Am J Med, 1959. **26**(2): p. 228-37.
27. Pagliaro, L., et al., *Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment*. Ann Intern Med, 1992. **117**(1): p. 59-70.
28. Carbonell, N., et al., *Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades*. Hepatology, 2004. **40**(3): p. 652-9.
29. Chalasani, N., et al., *Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(3): p. 653-9.
30. D'Amico, G. and R. De Franchis, *Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators*. Hepatology, 2003. **38**(3): p. 599-612.
31. McCormick, P.A. and C. O'Keefe, *Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades*. Gut, 2001. **49**(5): p. 682-5.
32. Imperiale, T.F. and N. Chalasani, *A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding*. Hepatology, 2001. **33**(4): p. 802-7.
33. Jalan, R. and P.C. Hayes, *UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients*. British Society of Gastroenterology. Gut, 2000. **46 Suppl 3-4**: p. III1-III15.
34. Lay, C.S., et al., *Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(2): p. 413-9.
35. Poynard, T., et al., *Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group*. N Engl J Med, 1991. **324**(22): p. 1532-8.

36. Sarin, S.K., et al., *Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(4): p. 797-804.
37. Schepke, M., et al., *Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis*. Hepatology, 2004. **40**(1): p. 65-72.
38. Laine, L. and D. Cook, *Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis*. Ann Intern Med, 1995. **123**(4): p. 280-7.
39. Sarin, S.K., et al., *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**(4): p. 826-32.
40. Stiegmann, G.V., et al., *Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices*. N Engl J Med, 1992. **326**(23): p. 1527-32.
41. Vlavianos, P. and D. Westaby, *Management of acute variceal haemorrhage*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. **13**(4): p. 335-42.
42. Eisen, G.M., et al., *The role of endoscopic therapy in the management of variceal hemorrhage*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(5): p. 618-20.
43. Escorsell, A., et al., *Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study*. Hepatology, 2000. **32**(3): p. 471-6.
44. Avgerinos, A., et al., *Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial*. Lancet, 1997. **350**(9090): p. 1495-9.
45. Cales, P., et al., *Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 2001. **344**(1): p. 23-8.
46. Corley, D.A., et al., *Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis*. Gastroenterology, 2001. **120**(4): p. 946-54.
47. Burroughs, A.K., *The natural history of varices*. J Hepatol, 1993. **17 Suppl 2**: p. S10-3.
48. Graham, D.Y. and J.L. Smith, *The course of patients after variceal hemorrhage*. Gastroenterology, 1981. **80**(4): p. 800-9.
49. *Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial. The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project*. N Engl J Med, 1984. **311**(25): p. 1594-600.
50. Smith, J.L. and D.Y. Graham, *Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis*. Gastroenterology, 1982. **82**(5 Pt 1): p. 968-73.
51. Helmy, A. and P.C. Hayes, *Review article: current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding*. Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(5): p. 575-94.
52. Bernard, B., et al., *Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis*. J Hepatol, 1997. **26**(2): p. 312-24.

53. Villanueva, C., et al., *Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding*. N Engl J Med, 2001. **345**(9): p. 647-55.
54. de Franchis, R., *Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. J Hepatol, 2005. **43**(1): p. 167-76.
55. Luca, A., et al., *TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials*. Radiology, 1999. **212**(2): p. 411-21.
56. Rosemurgy, A.S., et al., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial*. J Gastrointest Surg, 2000. **4**(6): p. 589-97.
57. Rossle, M., et al., *The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding*. N Engl J Med, 1994. **330**(3): p. 165-71.
58. Stiegmann, G.V., et al., *Endoscopic variceal ligation: an alternative to sclerotherapy*. Gastrointest Endosc, 1989. **35**(5): p. 431-4.
59. Van Stiegmann, G., T. Cambre, and J.H. Sun, *A new endoscopic elastic band ligating device*. Gastrointest Endosc, 1986. **32**(3): p. 230-3.
60. Garcia-Tsao, G., et al., *Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis*. Hepatology, 2007. **46**(3): p. 922-38.
61. Harewood, G.C., T.H. Baron, and L.M. Song, *Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(1 Pt 2): p. 237-41.
62. Lo, G.H., et al., *Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices*. Hepatology, 1997. **25**(5): p. 1101-4.
63. Schmitz, R.J., et al., *Incidence and management of esophageal stricture formation, ulcer bleeding, perforation, and massive hematoma formation from sclerotherapy versus band ligation*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(2): p. 437-41.
64. Yang, M.T., et al., *Risk factors and survival of early bleeding after esophageal variceal ligation*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(78): p. 1705-9.
65. Lee, S.W., T.Y. Lee, and C.S. Chang, *Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage*. Dig Dis Sci, 2009. **54**(5): p. 1128-34.
66. Wipassakornwarawuth, S., et al., *Rate and associated risk factors of rebleeding after endoscopic variceal band ligation*. J Med Assoc Thai, 2002. **85**(6): p. 698-702.
67. Ramirez, F.C., et al., *The effects of the number of rubber bands placed at each endoscopic session upon variceal outcomes: a prospective, randomized study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(7): p. 1372-6.
68. Avgerinos, A., et al., *Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis*. Hepatology, 2004. **39**(6): p. 1623-30.
69. Lo, G.H., et al., *The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system*. J Hepatol, 1996. **24**(1): p. 74-80.

70. Pereira-Lima, J.C., et al., *The influence of endoscopic variceal ligation on the portal pressure gradient in cirrhotics*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(49): p. 102-6.
71. Lo, G.H., et al., *Prophylactic banding ligation of high-risk esophageal varices in patients with cirrhosis: a prospective, randomized trial*. J Hepatol, 1999. **31**(3): p. 451-6.
72. Sarin, S.K., et al., *Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding*. N Engl J Med, 1999. **340**(13): p. 988-93.
73. Bosch, J., J.G. Abraldes, and R. Groszmann, *Current management of portal hypertension*. J Hepatol, 2003. **38 Suppl 1**: p. S54-68.
74. Sharara, A.I. and D.C. Rockey, *Gastroesophageal variceal hemorrhage*. N Engl J Med, 2001. **345**(9): p. 669-81.
75. Bernard, B., et al., *Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study*. Gastroenterology, 1995. **108**(6): p. 1828-34.
76. Goulis, J., et al., *Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage*. Hepatology, 1998. **27**(5): p. 1207-12.

5 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

6 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Florian Petrasch
Geburtsdatum: 27. August 1982 in Quedlinburg
Nationalität: deutsch
Anschrift: Meusdorfer Straße 58. 04277 Leipzig
Email: florian.petrasch@freenet.de

Schulbildung

1989 – 1993 Grundschule: Neustädter Grundschule Quedlinburg
1995 – 2002 Gymnasium: GutsMuths-Gymnasium Quedlinburg

Zivildienst

2002-2003 Klinikum Dorothea Christiane Erxleben Quedlinburg

Hochschulbildung

10/2003 – 12/2009 Medizinstudium, Universität Leipzig
09/2005 Physikum
Seit 2006 Doktorand am Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig
13.10. – 01.12.2009 Staatsexamen

Praktisches Jahr

08 – 12/2008	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Leipzig
12/2008 – 02/2009	Klinik für Herzchirurgie Herzzentrum Leipzig GmbH
02 – 04/2009	Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie Universitätsklinikum Leipzig
04 – 07/2009	Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie Universitätsklinikum Leipzig

Beruflicher Werdegang

Seit 01/2010	Facharztausbildung; Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig
--------------	--

7 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Joachim Mössner für die Überlassung des Themas danken und für die Möglichkeit am Department für Innere Medizin arbeiten zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Albrecht Hoffmeister, für die freundschaftliche und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Sein unerschöpfliches Engagement, seine hervorragenden Ideen und seine konstruktive Kritik hatten unschätzbaren Anteil am guten Gelingen dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ingolf Schiefke für die schnelle und unkomplizierte Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ohne ihn wäre diese Arbeit ungleich schwieriger zu bewältigen gewesen.

Zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle von ganzen Herzen bei meiner Familie, meinen Freunden und allen voran meinen Eltern bedanken, für die jahrelange Unterstützung und Geduld während der gesamten Studienzeit und der Arbeit an dieser Dissertation.