

# Traitement endoscopique de l'hémorragie par rupture de varices

S. SEEWALD, R. PONNUDURAI, S. JÄCKLE, F. THONKE, N. SOEHENDRA

University Hospital Eppendorf, Hamburg (Allemagne)

## Endoscopic treatment of variceal bleeding

### RÉSUMÉ

La ligature endoscopique de varices (LEV) s'est avérée être un traitement efficace des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes avec un faible taux de complications. En cas d'hémorragie massive de varices œsophagiennes ou gastriques, l'injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate est considérée comme le traitement le plus efficace aussi bien pour obtenir l'hémostase primaire que pour obtenir une réduction du taux de récurrences.

En cas d'hémorragie, les varices doivent être traitées par endoscopie en raison du risque élevé de récurrence. La LEV s'est avérée supérieure à la sclérothérapie endoscopique par injection (SEV) en ce qui concerne le taux de complications. Cependant, le défaut majeur de la LEV est le taux élevé de récurrence de varices. Pour éviter les complications du traitement et cette récurrence variqueuse, une combinaison métachrone de la LEV et de la SEV semble être une stratégie efficace. Après élimination des grosses varices œsophagiennes par la LEV, les varices plus petites peuvent être traitées par SEV.

Le traitement endoscopique pourrait devenir le traitement préférentiel pour la prophylaxie primaire des varices à haut risque si d'autres études viennent confirmer son bénéfice par rapport à une thérapie par bêta-bloquants.

### SUMMARY

Endoscopic variceal ligation (EVL) has been demonstrated to be an effective treatment modality for bleeding esophageal varices with the lowest complication rate. In cases of massive bleeding from esophageal or gastric varices, injection of N-butyl(2)-cyanoacrylate has been shown to be the most effective treatment in terms of maintaining primary hemostasis and decreasing rebleeding rate.

Once bleeding occurs, varices have to be treated endoscopically due to this high risk of rebleeding. EVL has been demonstrated to be superior to endoscopic injection sclerotherapy (EIS) in terms of complication rates. However, the major drawback of EVL is the high rate of variceal recurrence. To avoid treatment complications as well as early variceal recurrence, metachronous combination therapy of EVL and EIS seems to be an effective strategy. After elimination of large esophageal varices by EVL, smaller varices can be treated by EIS.

Endoscopic treatment may become the preferential treatment for primary prophylaxis of high risk varices, if further studies can confirm a benefit as compared to  $\beta$ -blocker therapy.

### PROPHYLAXIE PRIMAIRE DE L'HÉMORRAGIE PAR RUPTURE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES

Plusieurs études ont montré que 90 % de tous les patients cirrhotiques développaient des varices œsophagiennes [1]. Dans la première année suivant le premier diagnostic, 25 à 30 % de ces patients sont sujets à une hémorragie [2, 3] conduisant au décès chez 25 à 30 %. Cependant, seulement 25 à 30 % de tous les patients cirrhotiques décèdent en raison d'une hémorragie de varices. La probabilité de faire une hémorragie dépend de divers facteurs tels que la sévérité de la pathologie hépatique, la taille des varices et l'existence de « signes rouges ». Alors que

les patients cirrhotiques classés Child C avec de grosses varices œsophagiennes saignent dans 76 % des cas, seulement 6 % des patients de la catégorie Child A avec varices sans « signes rouges » sont à risque d'hémorragie [2].

Dans la prophylaxie de l'hémorragie par rupture de varices, le traitement par bêta-bloquants reste le traitement de première intention [4, 5]. Les résultats de la sclérothérapie endoscopique par injection (SEV) ne sont pas très convaincants et diffèrent d'une étude à l'autre. La méta-analyse de Fardy [6] a montré que seuls les patients cirrhotiques classés Child C ayant reçu un traitement par polidocanol tiraient un bénéfice de la SEV. La ligature endoscopique de varices (LEV) semble être une méthode plus efficace et plus

Tirés à part : Prof. Dr. med. Nib SOEHENDRA, Department of Interdisciplinary Endoscopy, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, D-20246 Hamburg (Allemagne). E-mail : soehendr@uke.uni-hamburg.de.

**Mots-clés :** endoscopie, hémorragie gastrointestinale, hémorragie par rupture de varices, ligature endoscopique de varices, sclérothérapie par injection endoscopique de N-butyl(2)-cyanoacrylate, varices œsophagiennes.

**Key-words :** endoscopic injection sclerotherapy, endoscopic variceal ligation, endoscopy, esophageal varices, gastrointestinal bleeding, N-butyl(2)-cyanoacrylate, variceal bleeding.

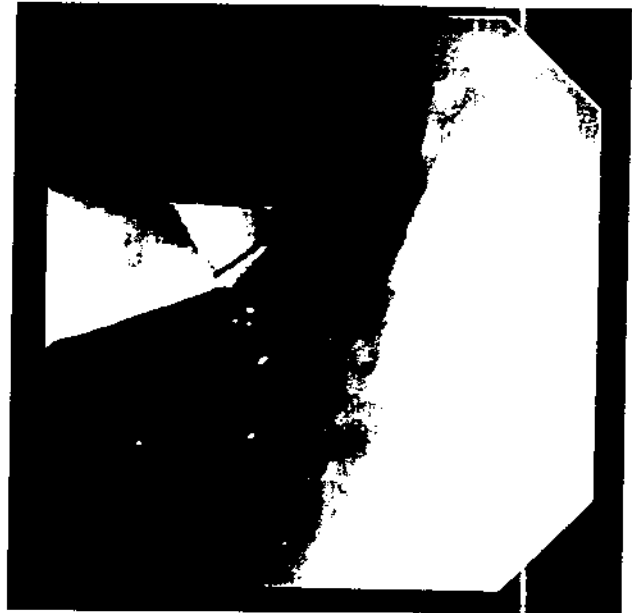
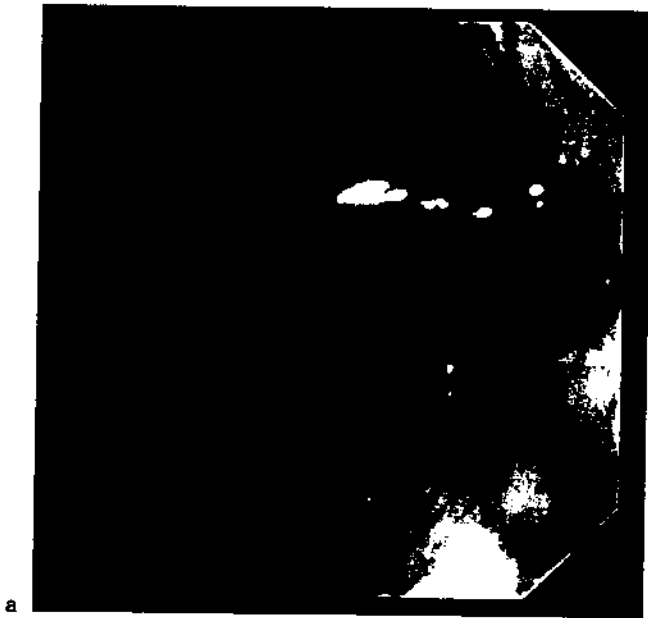


Figure 1

Traitement d'une varice gastrique hémorragique (a) avant et (b) après injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate.  
 Treatment of bleeding gastric varix (a) before and (b) after injection of N-butyl(2)-cyanoacrylate.

sûre que la SEV [7]. Les complications de la SEV telles qu'hémorragies, sténoses, perforations et médiastinite sont très rares après LEV.

Les taux d'hémorragie et de mortalité sont plus bas après traitement par LEV comparés à ceux des patients non traités [8, 9]. Sarin *et al.* ont démontré les premiers que le risque de saignement était plus faible chez les patients traités par LEV que celui des patients ayant reçu des bêta-bloquants [10]. Cependant, il n'a pas été noté de différences en termes de survie et de mortalité liées à l'hémorragie entre les deux groupes. Il est intéressant de noter que le taux de saignement chez les patients du groupe traité par bêta-bloquants était plus élevé comparé à celui du groupe traité par LEV. Ce résultat peut être dû au fait que le dosage de bêta-bloquants dans l'étude de Sarin était plus faible que celui des autres études. Les résultats préliminaires d'une étude réalisée par Stanley n'a pas montré de bénéfice de la LEV par rapport au traitement par bêta-bloquants [11]. Il est à souhaiter que les résultats d'une étude multicentrique actuellement conduite en Allemagne puissent donner des éclaircissements sur l'importance de la thérapie prophylactique des varices.

**Actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander la LEV comme traitement de première intention pour la prophylaxie primaire de l'hémorragie par rupture de varices.**

#### TRAITEMENT DE L'HÉMORRAGIE MASSIVE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES

Les saignements mineurs de varices œsophagiennes peuvent être aisément traités par LEV. La

supériorité de la LEV par rapport à la SEV a été démontrée dans une métaanalyse publiée en 1995. Le taux de récurrence, la mortalité et la mortalité liée à la récurrence étaient plus bas chez les patients traités par LEV que chez ceux traités par SEV. Les sténoses œsophagiennes étaient significativement moindres chez les patients traités par LEV [7]. Plusieurs études ont confirmé ces résultats (tableau 1) [12-15]. Une hémostase définitive a été obtenue chez 86 % [16], 89 % [17], 94 % [12, 14] et 100 % [13] après traitement par LEV. Des mini-anse et mini clips ont été employés comme alternative à la LEV [19].

En cas d'hémorragie massive de varices, l'injection intra-variqueuse d'un tissu adhésif (Histoacryl<sup>®</sup>, Braun Melsungen, Allemagne ou Glubran<sup>®</sup> GEM, Italie) est la thérapie de première intention [20]. Le désavantage de la LEV dans ce cas, est la réduction du champ de vision par les bandes couvrant le capuchon transparent du système multi-bandes et la réduction de la capacité d'aspiration et de lavage. En Europe, le N-butyl(2)-cyanoacrylate a été récemment approuvé pour le traitement des varices œsophagiennes, gastriques et duodénales. Le N-butyl(2)-cyanoacrylate est une solution aqueuse qui polymérise et durcit dans les 20 secondes dans un milieu physiologique et pratiquement instantanément au contact du sang, ce qui en fait un produit idéal pour obturer les vaisseaux et contrôler ainsi l'hémorragie. Le N-butyl(2)-cyanoacrylate doit strictement être injecté en intravariqueux. Pour éviter que le N-butyl(2)-cyanoacrylate ne se solidifie trop rapidement, il est dilué avec un agent de contraste huileux, le Lipiodol dans un rapport de 0,5 : 1,8. Le Lipiodol n'est pas seulement compatible avec le tissu adhésif mais il permet également un monitoring fluoroscopique de l'injection de colle. Pour éviter une

embolic, la limite est de 0,5 ml de N-butyl(2)-cyanoacrylate par injection. En cas de grosses varices, plusieurs injections peuvent être nécessaires pour obtenir l'obturation. La position intra-variqueuse du catheter peut être contrôlée par injection d'eau distillée. Le mélange de N-butyl(2)-cyanoacrylate et de Lipiodol facilite l'injection bien que l'utilisation sans complication de N-butyl(2)-cyanoacrylate non dilué ait été rapportée [21].

Chez les patients avec varices œsophagiennes hémorragiques, l'hémostase a été réussie dans 95 à 100 % des cas après injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate [22-24]. Pour éviter la récurrence hémorragique, il est nécessaire de compléter l'éradication des varices par LEV ou SEV. Cette stratégie thérapeutique combinée garantit une diminution du taux de récurrence de l'ordre de 10 %, la première année [20]. Dans une étude randomisée réalisée par Feretis, l'injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate suivie d'une injection de polidocanol a été comparée à l'injection de polidocanol seule chez les patients présentant une hémorragie massive de varices œsophagiennes. Le taux de récurrence et de mortalité à l'hôpital était significativement plus bas dans le groupe traité par N-butyl(2)-cyanoacrylate [23]. La supériorité de l'injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate suivie d'une SEV comparée à la SEV seule, a été démontrée dans une autre étude publiée par Thakeb [22]. Cependant, le traitement par N-butyl(2)-cyanoacrylate n'est pas dénué de risque et doit être utilisé sur indication sérieuse. Plusieurs cas d'embolie pulmonaire, cérébrale et de la rate, due à l'injection ont été rapportés [25]. Bien que plusieurs études aient démontré la supériorité de l'injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate par rapport à la SEV dans le traitement de l'hémorragie des varices œsophagiennes, Sung *et al.* n'ont pu confirmer ces résultats. Dans cette étude, les auteurs ont comparé l'injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate avec l'injection de natrium-tetradecylsulfate chez des patients porteurs de carcinome hépatocellulaire et de varices hémorragiques. L'hémostase primaire n'a pu être obtenue que chez 16 % des patients du groupe N-butyl(2)-cyanoacrylate. Une récurrence s'est produite dans 24 % des cas durant le séjour à l'hôpital et dans 28 % des cas dans les 30 jours suivant le traitement initial [26]. D'après notre expérience, la sévérité de la pathologie hépatique semble influencer l'efficacité de tout traitement endoscopique.

**Notre expérience de plus de 500 patients avec hémorragie sévère sur varices œsophagiennes nous incite à recommander l'injection de N-butyl(2)-cyanoacrylate comme traitement de première intention. Les hémorragies moins importantes peuvent être traitées par LEV.**

#### PROPHYLAXIE SECONDAIRE DE L'HÉMORRAGIE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES

Après le premier épisode hémorragique, la probabilité de récurrence est très importante. Par conséquent,

une thérapie préventive doit faire partie de la prise en charge. Plusieurs études ont montré que dans la prophylaxie secondaire, le traitement endoscopique était supérieur à la thérapie par bêta-bloquants seule [7, 27]. En raison de complications moins nombreuses et de la durée de traitement plus courte, la LEV est plus efficace que la SEV seule (tableau I). Contrairement à la SEV, le défaut majeur de la LEV est le taux élevé de récurrence des varices [28, 29]. Seules les grosses varices peuvent être ligaturées. L'obturation non justifiée des veines perforantes peut être la cause du taux élevé de récurrence variqueuse après LEV [30]. Pour retenir les avantages des deux méthodes, plusieurs études ont recherché l'effet d'une combinaison de la LEV et de la SEV.

La durée du traitement et le taux de complications n'ont pu être réduits après combinaison synchrone des deux méthodes (au cours d'une même séance d'endoscopie) (tableau II) [31-34].

Cependant, la combinaison métachrone (LEV répétées suivies de SEV en plusieurs séances) semble donner de meilleurs résultats. Dans une étude de Lo *et al.*, la SEV avec polidocanol à 1 % après LEV répétées a réduit la récurrence variqueuse par rapport à la thérapie par LEV seule.

TABLEAU I  
VARICES ŒSOPHAGIENNES : HÉMORRAGIE MASSIVE  
ET PROPHYLAXIE SECONDAIRE

Références 1 <sup>er</sup> auteur	Hémostase (%)		Récurrence (%)		Complications (%)	
	LEV	SEV	LEV	SEV	LEV	SEV
Lo, 1995	94	62	17	33	5	29
Hou, 1995	100	88	19	41	4	22
Lo, 1995	94	80	11	36	3	19
Masci, 1999	-	-	26	50	10	36
Stiegmann, 1992	86	77	36	48	2	22
Laine, 1993	89	89	26	44	24	56

SEV : sclérose endoscopique des varices ; LEV : ligature endoscopique des varices.

TABLEAU II  
VARICES ŒSOPHAGIENNES : LEV VERSUS THÉRAPIE  
COMBINÉE (LEV+SEV)

Références	Djordjevic 1999		Laine 1996		Saeed 1997		Al Trail 1999	
	LEV	LEV +SEV	LEV	LEV +SEV	LEV	LEV +SEV	LEV	LEV +SEV
Eradication (%)	92	88	60	71	64	54	81	86
Sessions (n)	2,3	2,4	2,7	4,9	3,3	4,1	3,6	3,8
Complications (%)	2	6	10	29	20	65	29	34
Récurrence hémorragique (%)	10	20	30	29	25	36	20	14
Récurrence variqueuse (%)	24	26	-	-	16	23	6	21

SEV : sclérose endoscopique des varices ; LEV : ligature endoscopique des varices.

**Pour la prophylaxie secondaire de l'hémorragie due aux varices œsophagiennes, nous recommandons des LEV répétées suivies de SEV à faible dose.**

### TRAITEMENT DES VARICES GASTRIQUES

L'hémorragie de varices gastriques est relativement rare mais peut être sévère et est associée à un taux de mortalité élevé [36]. Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'injection intra-variqueuse de N-butyl(2)-cyanoacrylate dans le traitement de l'hémorragie des varices gastriques. Comparée à la SEV, l'obturation de varices gastriques par le N-butyl(2)-cyanoacrylate est plus efficace en termes d'hémostase primaire et de mortalité [38]. Certains auteurs ont suggéré l'injection intravariqueuse de thrombine [39] ou l'injection para- et intravariqueuse de glucose hypertonique [40] ou d'alcool absolu [41]. Après traitement des varices de jonction à l'alcool absolu, l'obturation des varices a été obtenue chez 94 % des patients. En revanche, l'obturation des varices fundiques n'a pu être obtenue que chez 41 % des patients avec un taux de récurrence de 53 % [38].

Les varices gastriques présentent un risque élevé de récurrence après SEV. Ceci est particulièrement vrai en cas de varices fundiques énormes avec tributaires extensives. La LEV ne pourrait traiter qu'une partie de ces grosses varices mais pas la thrombose totale de ces varices. La nécrose provoquée par la SEV peut provoquer une hémorragie massive des varices persistantes avec comme conséquence, une mortalité élevée. Nous recommandons la technique endoscopique qui garantit une obturation immédiate de la varice telle que l'utilisation de N-butyl(2)-cyanoacrylate. Plusieurs auteurs ont étudié l'efficacité des Endoloops® (Olympus Optical Co., Hamburg) dans le traitement des varices gastriques [42, 43] et ont rapporté de bons résultats aussi bien pour l'hémostase primaire que pour le taux de récurrence. Malgré ces résultats, des essais cliniques plus poussés sont nécessaires en particulier pour éclaircir le risque de la LEV dans le traitement des grosses varices fundiques.

**Des résultats publiés récemment [44-47] réaffirment notre recommandation d'utiliser le N-butyl(2)-cyanoacrylate pour le traitement des varices gastriques et duodénales.**

### RÉFÉRENCES

- CHRISTENSEN E., FAUERHOLDT L., SCHLICHTING P., JUHL E., POULSEN H., TYGSTRUP N. — Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone. *Gastroenterology*, 1981, 81, 944-952.
- The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. — Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 983-989.
- GORES G.J., WIESNER R.H., DICKSON E.R., ZINMEISTER A.R., JORGENSEN A.R., LANGWORTHY A. — Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history and influence in survival. *Gastroenterology*, 1989, 96, 1552-1559.
- D'AMICO G., PAGLIARO L., BOSCH J. — The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology*, 1995, 22, 332-354.
- TERAN J.C., IMPERIALE T.F., MULLEN K.D., TAVILL A.S., McCULLOUGH A.J. — Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*, 1997, 112, 473-482.
- FARDY J.M., LAUPACIS A. — A meta-analysis of prophylactic endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 1938-1948.
- LAINÉ L., COOK D. — Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 123, 280-287.
- LAY C.S., TSAI Y.T., TEG C.Y., SHYU W.S., GUO W.S., WU K.L., LO K.J. — Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology*, 1997, 23, 1346-1350.
- SARIN S.K., GUPTAN R.K., JAIN A.K., SUNDARAM K.R. — A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 8, 337-342.
- SARIN S.K., LAMBA G.S., KUMAR M., MISRA A., MURTHY N. — Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 988-993.
- STANLEY A.J., FORREST E.H., LUI H.F., HISLOP W.S., MILLS P.R., FINLAYSON N.D.C., MacGILCHRIST A.J., HAYES P.C. — Band ligation versus propranolol or isosorbide mononitrate in the primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gut*, 1998, 42 (Suppl. 1) A19.
- LO G.H., LAI K.H., CHENG J.S., HWU J.H., CHANG C.F., CHEN S.M., CHIANG H.T. — A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology*, 1995, 22, 466-471.
- HOU M.C., LIN H.C., KUO B.T., CHEN C.H., LEE F.Y., LEE S.D. — Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology*, 1995, 21, 1517-1522.
- LO G.H., LAI K.H., CHENG J.S., LIN C.K., HUANG J.S., HSU P.L., CHIANG H.T. — Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology*, 1997, 25, 1101-1104.
- MASCI E., STIGLIANO R., MARIANI A., BERTONI G., BARONCINI D., CENNAMO V., MICHELETTI G., CASETTI T., TANSINI P., BUSCARINI E., RANZATO R., NOBERTO L. — Prospective multicenter randomized trial comparing banding ligation with sclerotherapy of esophageal varices. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46, 1769-1773.
- STIEGMANN G.V., GOFF J.S., MICHALETZ-ONODY P.A., KORULA J., LIEBERMANN D., SAEED Z.A., REVELLE R.M., SUN J.H., LOWENSTEIN S.R. — Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1527-1532.
- LAINÉ L., EL-NEWIHI H.M., MIGIKOVSKY B., SLOANE R., GARCIA F. — Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 1-7.
- SUNG J.J.Y., CHUNG S.C.S. — The use of a detachable mini-loop for the treatment of esophageal varices. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, 47, 178-181.
- OHNUMA N., TAKAHASHI H., TANABE M., YOSHIDA H., IWAI J., MURAMATSU T. — Endoscopic variceal ligation using a clipping apparatus in children with portal hypertension. *Endoscopy*, 1997, 29, 86-90.

20. BINMOELLER K., SOEHENDRA N. — "Superglue" : the answer to variceal bleeding and fundal varices? *Endoscopy*, 1995, 27, 392-396.
21. D'IMPERIO N., PIEMONTESE A., BARCONCINI D., BILLI P., BORIONI D., DAL MONTE P.P., BORRELLO P. — Evaluation of undiluted N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices. *Endoscopy*, 1996, 28, 239-243.
22. THAKEB F., SALAMA Z., SALAMA H., RAOUF T.A., KADER S.A., HAMID H.A. — The value of combined use of N-butyl-2-cyanoacrylate and ethanalamine oleate in the management of bleeding esophagogastric varices. *Endoscopy*, 1995, 27, 358-364.
23. FERETIS C., DIMOPOULOS C., BENAKIS P., KALLIAKMANIS B., APOSTOLIDIS N. — N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in the treatment of bleeding esophageal varices : a randomized prospective study. *Endoscopy*, 1995, 27, 355-357.
24. LUX G., RETTERSPIZ M., STABENOW-LOHBAUER U., LANGER M., ALTENDORF-HOFMANN A., BOZKURT T. — Treatment of bleeding esophageal varices with cyanoacrylate and polidocanol, or polidocanol alone : results of a prospective study in an unselected group of patients with cirrhosis of the liver. *Endoscopy*, 1997, 29, 241-246.
25. BOHNACKER S., MAYDEO A., SOEHENDRA N. — Variceal bleeding and portal hypertension : still a therapeutic challenge? *Endoscopy*, 1999, 31, 26-37.
26. SUNG J.J.Y., YEO W., SUEN R., LEE T.Y., CHUNG S.S.C., CHAN F.K.L., JOHNSON P.J. — Injection sclerotherapy for variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma : cyanoacrylate versus sodium tetradecyl sulphate. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, 47, 235-239.
27. BERNARD B., LEBREC D., MATHURIN P., OPOLON P., POYNARD T. — Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis : a meta-analysis. *Hepatology*, 1997, 25, 63-70.
28. UMEHARA M., ONDA M., TAJIRI T., TOBA M., YOSHIDA H., YAMASHITA K. — Sclerotherapy plus ligation versus ligation for the treatment of esophageal varices : a prospective randomized study. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 50, 7-12.
29. BARONCINI D., MILANDRI G.L., BORIONI D., PIEMONTESE A., CENNAMO V., BILLI P., DAL-MONTE P., D'IMPERIO P. — A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy*, 1997, 29, 235-240.
30. DHIMAN R.K., CHOUDHURI G., SARASWAT V.A., AGARWAL D.K., NAIK S.R. — Role of paraesophageal collaterals and perforating veins on outcome of endoscopic sclerotherapy for esophageal varices : an endosonographic study. *Gut*, 1996, 38, 759-764.
31. DJURDJEVIC D., JANOSEVIC S., DAPCEVIC B., VUKCEVIC V., DJORDJEVIC D., SVORCAN P., GRGOV S. — Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for eradication of bleeding esophageal varices : a randomized and prospective trial. *Endoscopy*, 1999, 31, 286-290.
32. LAINE L., STEIN C., SHARMA V. — Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology*, 1996, 110, 529-533.
33. SAEED Z.A., STIEGMANN G.V., RAMIREZ F.C., REVEILLE R.M., GOFF J.S., HEPPE S.K.S., COLE R.A. — Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices : a multicenter prospective randomized trial. *Hepatology*, 1997, 25, 71-74.
34. AL TRAFI I., FACHARTZ F.S., AL JUMAH A., AL JOHANI M., AL OMAIR A., AL BAKR F., AL KNAWY B., EL HAFI A., KHAN M.H. — Randomized trial of ligation versus combined ligation and sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 50, 1-6.
35. LO G.H., LAI K.H., CHENG J.S., LIN C.H., HUANG J.S., HSU P.I., HUANG H.C., CHIANG H.T. — The additive effect of sclerotherapy for patients receiving repeated endoscopic variceal ligation : a prospective, randomized study. *Hepatology*, 1998, 28, 391-395.
36. SARIN S.K., LAHOTI D., SAXENA S.P., MURTHY N.S., MAKWANA U.K. — Prevalence, classification and natural history of gastric varices : a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*, 1992, 16, 1343-1349.
37. SOEHENDRA N., NAM V.C., GRIMM H., KEMPENEERS I. — Endoscopic obliteration of large esophageal gastric varices with bucrylate. *Endoscopy*, 1986, 18, 25-26.
38. OHO K., IWAO T., SUMINO M., TOYONAGA A., TANIKAWA K. — Ethanalamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices : a nonrandomized study. *Endoscopy*, 1995, 27, 349-354.
39. PRZEMIOSLO R.T., NAIR A., WILLIAMS R. — Thrombin is effective in arresting bleeding from gastric variceal hemorrhage. *Dig. Dis. Sci.*, 1999, 44, 778-781.
40. CHANG K.Y., WU C.S., CHEN P.C. — Prospective, randomized trial of hypertonic glucose water and sodium tetradecyl sulfate for gastric variceal bleeding in patients with advanced liver cirrhosis. *Endoscopy*, 1996, 28, 481-486.
41. SARIN S.K. — Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy : an eleven-year experience. *Gastrointest. Endosc.*, 1997, 46, 8-14.
42. YOSHIDA T., HAYASHI N., SUZUMI N., MIYAZAKI S., TERAIS, ITOH T., NISHIMURA S., NOGUSHI T., HINO K., YASUNAGA M., TADA M., OKITA K. — Endoscopic ligation of gastric varices using a detachable snare. *Endoscopy*, 1994, 26, 502-505.
43. CIPOLLETTA L., BIANCO M.A., ROTONDANO G., PISCOPO R., PRISCO A., GARAFANO M.L. — Emergency endoscopic ligation of actively bleeding gastric varices with a detachable snare. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, 47, 400-403.
44. HUANG Y.H., YEH H.Z.Y., CHEN G.H. et al. — Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-Butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection : long-term efficacy and safety. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 52, 160-167.
45. LEE Y.T., CHAN F.K.L., NG E.K.W. et al. — EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 52, 168-174.
46. BATTAGLIA G., MORBIN T., PATERNELLO E. et al. — Diagnostic et traitement endoscopique des varices gastriques. *Acta Endoscopica*, 1999, 29, 116-117.

## PRIMARY PROPHYLAXIS OF ESOPHAGEAL VARICEAL BLEEDING

Several studies have shown that 90 % of all patients with liver cirrhosis develop esophageal varices [1]. Within the first year after primary diagnosis 25-30 % of these patients experience variceal bleeding [2, 3] which carries a mortality of 25-30 %. However, only 25-30 % of all patients with liver cirrhosis die as a result of variceal bleeding. The probability of variceal

bleeding is dependent on several factors, such as severity of liver disease, size of varices and existence of "red spots". Whereas patients with Child's C liver cirrhosis with large esophageal varices bleed in 76 % of the cases, only 6 % of the patients with Child's A liver cirrhosis and varices without "red spots" experience variceal bleeding [2].

In primary prophylaxis of variceal bleeding pharmacological treatment with a  $\beta$ -blocker still remains first line therapy [4, 5]. The results of prophylactic