

- Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F616-26.
18. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ reabsorption. *Science* 1999; 285: 103-6.
 19. Calò L, Punzi L, Semplicini A. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis: review of the pathogenetic mechanisms. *Am J Nephrol* 2000; 5: 347-50.
 20. Nishihara G, Higashi H, Matsuo S, Yasunaga C, Sakemi T, Nakamoto M. Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clinical Nephrology* 1998; 50: 330-2.
 21. Vezzoli G, Soldati L, Jansen A, Pierro L. Choroidal calcifications in patients with Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 855-8.
 22. Colussi G, Macaluso M, Brunati C, Minetti L. Calcium metabolism and calcitropic hormone levels in Gitelman's syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 294-301.
 23. Bianchetti MG, Bettinelli A, Casez JP, Basilico E, Metta MG, Spicher I et al. Evidence for disturbed regulation of calcitropic hormone metabolism in Gitelman syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 224-8.
 24. Cruz D, Simon D, Lifton R. An inactivating mutation in the thiazide-sensitive NaCl co-transporter is associated with high bone density in humans [abstract]. *J Bone Min Res* 1999; 14: S190.
 25. Al-Rasheed AK, Blaser SI, Minassian BA, Benson L, Weiss SK. Cyclosporine A neurotoxicity in a patient with idiopathic renal magnesium wasting. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 353-6.
 26. Liaw LCT, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indomethacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 508-10.
 27. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatric Research* 2000; 48: 754-8.
 28. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van Den Heuvel LPWJ, Jeck N, Vargas-Poussou R et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1449-59.
 29. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 120: 38-43.
 30. Simon DB, Cruz DN, Lu Y, Lifton RP. Genotype-phenotype correlation of NCCT mutations and Gitelman's syndrome [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 111A.
 31. Reinmann D, Gross P. Chronic diagnosis-resistant hypokalemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2957-61.
 32. Bettinelli A, Basilico E, Metta MG, Borella P, Jaeger P, Bianchetti MG. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 311-4.
 33. Colussi G, Rombolá G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127-35.
 34. Hunter H. Familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia, a troublesome mimic of mild primary hyperparathyroidism. *Endocrin Metab Clin North America* 1989; 18: 723-40.
 35. Bettinelli A, Rusconi R, Ciarmatori S, Righini V, Zammarchi E, Donati MA et al. Gitelman's disease associated with growth hormone deficiency, disturbances in vasopressin secretion and empty sella; a new hereditary renal tubular-pituitary syndrome? *Pediatr Res* 1999; 46: 232-8.

Farmakologisk behandling eller endoskopisk skleroterapi som primær intervention ved variceblødning hos cirrosepatienter?

EVIDENSBASERET MEDICIN

Henning Grønnebæk, Jens F. Dahlerup & Hendrik Vilstrup

Blødning fra esophagus- eller fundusvaricer er den alvorligste komplikation til portal hypertension hos cirrosepatienter. Cirka halvdelen af cirrosepatienterne har varicer ved cirrosediagnosen og risikoen for med tiden at bløde fra varicer er 50-80% med en mortalitet på 20-30% pr. blødningsepisode. Risikoen for reblødning inden for seks uger er ca. 40% og inden for et år 50-70%, hver gang med en mortalitet på 20-30%. Øvre gastrointestinal blødning hos cirrosepatienter kommer oftest fra esophagusvaricer (60-70%), portal hypertensiv gastropati (20%), fundusvaricer (5%) samt fra ulcus eller øsofagitis (10-20%). Mulighederne for akut behandling af klinisk betydende variceblødning defineret ved transfusionsbehov på >2 portioner blod <24 timer efter indlæggelsen samt systolisk blodtryk på <100 eller fald >20 mmHg, og/eller puls >100/min (1) omfatter foruden blodtransfusion farmakologisk behandling, endoskopisk behandling (skleroterapi eller påsætning af elastikker [banding]), ballontamponade og i visse tilfælde transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS).

Endoskopisk skleroterapi har været anbefalet som den primære behandling, da det er meddelt, at en erfaren endoskopør kan stoppe blødningen hos op til 90%. Der er dog

også rapporteret om svære bivirkninger hos op til 20% og en mortalitet på 2% (2). Farmakologisk behandling (somatostatinsomatostatinanaloger og vasopressin/vasopressinanaloger, evt. kombineret med nitroglycerin) som primærbehandling har ligeledes vist dokumenterbar effekt (3-5). Det er derfor i en række studier undersøgt, om der er forskel på effekten af disse to behandlinger, og der er for nylig foretaget en Cochrane-analyse (6).

Cochrane-analysens resultater

Cochrane-analysen omfattede randomiserede, klinisk kontrollerede studier vedr. effekt af endoskopisk skleroterapi versus farmakologisk behandling i form af vasopressin ± nitroglycerin (et studie), Glypressin (terlipressin) (et studie), somatostatin (fire studier) og Octreotid (sandostatin) (seks studier) uanset dosis, varighed eller administrationsmåde.

Syv af studierne i Cochrane-analysen blev bedømt til at være af generel god kvalitet, to af intermedier kvalitet og to alene publiceret som abstracts. I alt 27 studier blev vurderet og 15 udelukket, størsteparten på grund af manglende sammenligning mellem skleroterapi og farmakologisk behandling eller inklusion af ikkecirrotiske patienter. I analysen blev de forskellige farmakologiske behandlinger slået sammen. De primære effektmål samt risikodifferencer for farmakologisk behandling versus endoskopisk skleroterapi-behandling er angivet i **Tabel 1**.

Tabel 1. Primære effektmål og risikodifferencer (95% CI) for farmakologisk behandling versus skleroterapibehandling af akut variceblødning.

	Effektmål (95% CI)
Kontrol af blødning	-0,03 (-0,07-0,01)
Femdages blødningskontrol	-0,05 (-0,12-0,01)
Reblødning	-0,01 (-0,06-0,04)
Reblødning inden anden elektiv behandling ...	-0,02 (-0,06-0,03)
Mortalitet	-0,04 (-0,08-0,00)
Mortalitet inden anden elektiv behandling ...	-0,02 (-0,07-0,04)
Blodtransfusionsbehov	-0,17 (-0,52-0,19)
Bivirkninger	0,08 (0,02-0,14)
Alvorlige bivirkninger	0,05 (0,02-0,08)

Der var ingen forskel mht. blødningskontrol eller mortalitet. Skleroterapibehandling havde dog klart flere bivirkninger end farmakologisk behandling, herunder alvorlige (aspirationspneumoni, ulceration og perforation af esophagus,

pleuraempyem og perikardieeksudat samt sepsis) der førte til øget morbiditet og mortalitet. Bivirkningerne ved farmakologisk behandling var mildere (iskæmi i ekstremiteterne, hyponatriæmi og kramper).

Hovedkonklusionen på Cochrane-analysen er, at der ikke er forskel på effekten af akut skleroterapi og de farmakologiske behandlinger. Bivirkninger og specielt alvorlige bivirkninger sås derimod oftere efter skleroterapi. Man fandt det derfor rationelt at anvende farmakologisk behandling som primær intervention ved variceblødning hos cirrosepatienter og først anvende endoskopisk skleroterapi ved svigt af farmakologisk behandling.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

Cochrane-analysen omhandler en væsentlig problemstilling, er vel gennemført af meget kyndige kolleger og omfatter de teknisk bedste studier. En svaghed ved analysen kan være, at der alene er set på skleroterapi og ikke på *banding*. Begge

Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients

D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L

This review should be cited as: *D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L*. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4 2002. Oxford: Update Software.

Background: Emergency sclerotherapy is widely used as a first line therapy for variceal bleeding in cirrhosis, although pharmacological treatment may stop bleeding in the majority of patients.

Objectives: To assess whether emergency sclerotherapy is superior to pharmacological treatment for variceal bleeding in cirrhosis.

Search strategy: Search of trials was based on The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (April 2001), The Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 2, 2001), MEDLINE (January 1966 to April 2001), and EMBASE (1985 to April 2001). Reference lists of pertinent studies and other identified literature were scanned as well as proceedings of the most relevant international congresses (AASLD, EASL, UEGW) were handsearched.

Selection criteria: Randomised clinical trials comparing sclerotherapy with vasoactive treatments (vasopressin (\pm nitroglycerin), terlipressin, somatostatin, or octreotide) for acute variceal bleeding in cirrhotic patients.

Data collection and analysis: Two independent reviewers identified eligible trials and extracted data. Outcome measures were failure to control bleeding, five-day treatment failure, rebleeding before other elective treatments,

42-day rebleeding, mortality before other elective treatments, 42-day mortality, number of blood transfusions, and adverse events. Data were analysed by a random effects model according to the vasoactive treatment. Sensitivity analyses included combined analysis of all the trials irrespective of the vasoactive drug, fixed effects model analyses, type of publication, methodological quality, and adequacy of generation of the randomisation list and of allocation concealment.

Main results: Twelve trials including 1146 patients (pts) were identified. One trial compared sclerotherapy with vasopressin, one with terlipressin, four with somatostatin, and six with octreotide. No significant differences were found comparing sclerotherapy with each vasoactive drug for any outcomes. Combining all the trials irrespective of the vasoactive drug, risk differences (95% confidence intervals) were: failure to control bleeding (11 RCTs, 977 pts) -0.03 (-0.07 to 0.01); five-day failure rate (7 RCTs, 759 pts) -0.05 (-0.12 to 0.01); rebleeding (11 RCTs, 1082 pts) -0.01 (-0.06 to 0.04); rebleeding before other elective treatments (9 RCTs, 975 pts) -0.02 (-0.06 to 0.03); mortality (12 RCTs, 1146 pts) -0.04 (-0.08 to 0.00); mortality before other elective treatments (5 RCTs, 474 pts) -0.02 (-0.07 to 0.04); transfused blood units (7 RCTs, 793 pts) (weighted mean difference) -0.17 (-0.52 to 0.19). Adverse events (11 RCTs, 1082 pts) and serious adverse events (5 RCTs, 602 pts) were significantly more frequent with sclerotherapy: risk differences 0.08 (0.02 to 0.14) and 0.05 (0.02 to 0.08), respectively. Results were consistent across all the other sensitivity analyses.

Reviewers' conclusions: We found no convincing evidence to support the use of emergency sclerotherapy for variceal bleeding in cirrhosis as the first, single treatment when compared with vasoactive drugs.

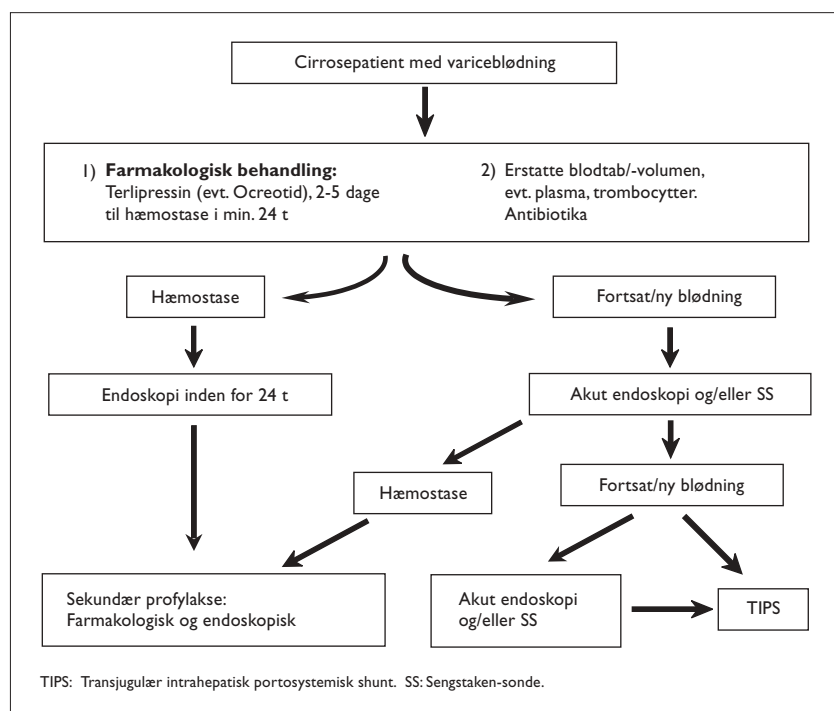


Fig. 1. Forslag til algoritme for behandling af akut variceblødning hos patienter med levercirrose og portal hypertension.

endoskopiske behandlinger er tilsyneladende ligeværdige ved den akutte variceblødning, men *banding* er mere effektiv og har færre komplikationer end skleroterapi ved forhindring af reblødning (7). Det kan være problematisk, at man har slået al farmakologisk behandling sammen på trods af eventuelle forskelle i behandlingseffekt. I en anden Cochrane-analyse med 1.452 patienter i 12 studier (4) har man således ikke registreret effekt af somatostatin/somatostatin-analogbehandling, mens dette er beskrevet i en mindre metaanalyse med 538 patienter i 13 studier (3). Terlipressin er derimod i en Cochrane-analyse vist at føre til signifikant bedre overlevelse end placebo-behandling (5).

For studierne i den aktuelle Cochrane-analyse er patienterne overvejende inkluderet i forbindelse med endoskopi for diagnostik af variceblødning. Herved forsinkes den farmakologiske behandling, der i princippet kan iværksættes, så snart man formoder, at der er variceblødning hos en cirrospatient, hvilket a priori er den hyppigste årsag til øvre gastrointestinal blødning hos disse patienter. Denne forsinkelse af en potentiel gunstig effekt af tidlig farmakologisk behandling er der ikke taget højde for, og dette vil favorisere den endoskopiske behandling i forhold til den farmakologiske. Det vil sige, at der kan være større forskelle til fordel for farmakologisk behandling end meddelt i analysen.

Cochrane-analysen er for nylig fulgt af en metaanalyse, hvor man har undersøgt effekten af kombineret farmakologisk og endoskopisk versus endoskopisk behandling alene (8). Man fandt, at den kombinerede behandling forbedrede initial og femdagesblødningskontrol men ikke femdagesmortalitet; der var ikke undersøgt langtidsmorbiditet eller mortalitet. Selv om inklusionskriterierne var variceblødning ved endoskopi, viser det sig, at kombinationen af endoskopi og farmakologisk behandling med reduktion i portalvenetryk medfører bedre blødningskontrol.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

Cochrane-analysen sætter fingeren på et ømt punkt; nemlig om variceblødning er et primært endoskopisk interventionelt problem, eller om den primært skal behandles farmakologisk. Cochrane-analysen støtter det sidste. Dette er også hensigtsmæssigt af andre grunde; den farmakologiske behandling kan påbegyndes umiddelbart ved indlæggelsen og evt. som præhospitalsbehandling, hvilket er vist at have gunstig effekt på blødningskontrol og mortalitet (9). Derimod er den »akutte« skleroterapi selv på steder med ekspertfunktion i endoskopisk skleroterapi oftest ikke akut, men noget, der udføres en til flere timer efter indlæggelsen. Dette taler for at afvente effekten af den farmakologiske behandling, og først hvis der fortsat er blødning foretage gastroscopi for at finde en mulig anden årsag til blødning (portal hypertensiv gastropati, ulcus eller øsofagitis) og at udføre endoskopisk terapi.

I Fig. 1 er der angivet forslag til behandlingsalgoritme. Cochrane-analysens resultater ført ud i klinisk praksis indebærer farmakologisk behandling straks ved formodning om variceblødning hos en patient med levercirrose samtidig med volumenerstatning af blodtab (blod, plasma *expander*, evt. saltvand) samt frisk frosset plasma og/eller trombocytter ved mangel herpå. Vi anvender Glypressin som standardbehandling (2 mg som bolus, herefter 1 mg hver sjette time intravenøst). Behandlingen fortsætter i mindst 48 timer, eller til der har været hæmostase i 24 timer. Ved blødning trods behandling med Glypressin foretages der diagnostisk og/eller terapeutisk endoskopi, evt. anlægges der Sengstaken-sonde (SS). Endoskopien kan vente til dagtid, hvis patientens tilstand er stabil. Efter hæmostase overgår patienten til sekundær profylakse (10). Fortsat behandlingssvigt bør medføre fornyet endoskopi og/eller SS samt overvejelser om anlæggelse af TIPS. Profylaktisk behandling

med antibiotika (quinoloner) er i en nyere metaanalyse vist at have gunstig effekt på overlevelsen (11).

Fremtidige studier bør omfatte kombineret farmakologisk (Glypressin ± nitroglycerin) og endoskopisk behandling (*banding*, skleroterapi) mod de respektive endoskopiske og farmakologiske behandlinger alene og med standardiseret definition af klinisk betydende variceblødning samt omhyggelig registrering af komorbiditet og -mortalitet, transfusionsbehov og bivirkninger.

Det væsentligste med hensyn til at bedre korttidsoverlevelsen for cirrosepatienter med variceblødning er efter alt at dømme at etablere hæmostase hurtigt; behandlingen bør foregå i team af hepatologiske og/eller gastroenterologiske medicinere, erfarne endoskopører og dedikerede intensivlæger. Behandlingen bør foregå i større funktionsbærende enheder, der besidder samtlige disse kompetencer. Ved primært behandlingssvigt, som ses hos ca. 10%, bør tidlig overflytning til specialenhed mhp. TIPS-anlæggelse overvejes. Absolutte og relative kontraindikationer til akut TIPS-anlæggelse omfatter svært nedsat leverfunktion, tidligere/aktuel hepatisk encefalopati, langvarig ballontamponade, infektion, respiratorbehandling, nedsat nyrefunktion og behov for pressorstoffer (12). Der bør foreligge instrukser med klare algoritmer for hver klinisk beslutning i forløbet af behandlingen af variceblødning hos patienter med levercirrose.

Reprints: *Henning Grønbaek*, Medicinsk Afdeling V, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C. E-mail: henning.gronbaek@dadlnet.dk

Antaget den 18. december 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Medicinsk Afdeling V.

Litteratur

1. De Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 1996;25:390-4.
2. Westaby D. Emergency and elective endoscopic therapy for variceal haemorrhage. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:465-80.
3. Corley DA, Cello JP, Adkisson W. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001;120:946-54.
4. Gøtzsche PC. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
5. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
6. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I et al. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
8. Banares R, Albillos A, Rincón D et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
9. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865-8.
10. Bendtsen F, Becker PU. Behandling af esophagusvaricer. *Ugeskr Læger* 2001;163:1552-6.
11. 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;29:1655-61.
12. Grønbaek H, Astrup LB, Nielsen DT et al. Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) til behandling af komplikationer ved portal hypertension hos patienter med levercirrose. *Ugeskr Læger* 2003;165:439-42.

Kejsersnit ved første fødsel – hvad sker der næste gang ...?

ORIGINAL MEDDELELSE

Isa Niemann & Søren Voigt

Resumé

Introduktion: Formålet var at undersøge, hvor ofte der efter sectio caesarea informeres om den skønsmæssigt bedste forløsningsmetode ved næste graviditet, og som basis for denne rådgivning at beskrive hyppigheden af gentaget kejsersnit grupperet efter indikation.

Materiale og metoder: Undersøgelsen er retrospektiv og baseret på journalgennemgang af 108 førstegangsfødende ved sectio i perioden fra den 1. januar 1994 til den 31. december 1996 på Haderslev Sygehus. Opfølgningsperioden frem til en eventuel næste fødsel var fra 3,5 år til 6,5 år.

Resultater: At rådgivning om fremtidig forløsningsmetode har fundet sted er dokumenteret hos 41%, oftest hos kvinder, der har fået foretaget kejsersnit pga. dystokia, sjældnest hos kvinder, der har fået foretaget kejsersnit pga. underkropsstilling ($p < 0,05$). Ved næste fødsel fik 43% foretaget sectio. Gentagelseshyppigheden var størst ved dystokia som indikation for første sectio og lavest ved underkropsstilling ($p < 0,01$). Der var ingen signifikant forskel blandt grupperne med hensyn til at få flere børn.

Diskussion: Under halvdelen fik dokumenteret information og rådgivning om fremtidig forløsningsmetode efter et sectio. Gentagelseshyppigheden for kejsersnit varierer betydeligt med indikationen for første sectio. Derfor foreslås en mere udbredt information med hensyn til forløsningsmetode ved en efterfølgende fødsel blandt andet for at undgå fravalg af fremtidige graviditeter på grund af usikkerhed.