

# Ipertensione portale

■ Nel Consensus Workshop Internazionale Baveno IV tenutosi ad aprile 2005 sono state aggiornate le linee guida per la diagnosi e terapia dell'ipertensione portale, basate sulla rivalutazione critica della letteratura. Partendo da tali linee guida vengono qui presentati e commentati i principali nuovi studi pubblicati dopo Baveno IV. Viene inoltre discusso il possibile impatto dei nuovi studi sulla gestione clinica dei pazienti con ipertensione portale.

**Massimo Primignani  
Francesca Iannuzzi  
Raffaella Reati  
Alessandra Dell'Era  
Federica Fabris  
Giovanna Petazzi**

*Servizio di Gastroenterologia  
ed Endoscopia Digestiva  
Fondazione Ospedale  
Maggiore Policlinico,  
Mangiagalli e Regina Elena  
di Milano*

Diagnosi e terapia dell'ipertensione portale sono state oggetto di rivalutazione critica al recente Consensus Workshop Internazionale Baveno IV (aprile 2005) (1). Scopo di questa revisione è presentare i principali studi pubblicati dopo Baveno IV e discutere se e come questi possano modificare la linea guida proposta nel 2005 sul tema specifico, presentata in corsivo.

## Modelli predittivi di ipertensione portale

### Indicatori della presenza di varici e predittori del loro sviluppo

#### BAVENO IV STATEMENTS

- *Non ci sono soddisfacenti indicatori non endoscopici della presenza di varici.*
- *In attesa di ulteriori studi, lo screening endoscopico è la metodica migliore per identificare la presenza delle varici.*

### Novità in letteratura

Lo studio di Eisen *et al.* (2) ha confrontato la PillCam ESO (capsula endoscopica creata per l'esplorazione dell'esofago) con la EGDS (gold standard) nell'identificazione delle varici esofagee e della gastropatia ipertensiva portale. Questo studio pilota è stato condotto in 32 pazienti con cirrosi epatica sottoposti a EGDS per screening o sorveglianza. L'EGDS veniva eseguita entro 48 ore dall'esame con capsula. La valutazione

dell'esame con capsula era in cieco. Risultati: in 23 pazienti sono state riscontrate varici sia con la capsula che con l'EGDS; in 1 paziente la capsula ha mostrato la presenza di varici di piccole dimensioni non identificate all'EGDS. La concordanza tra EGDS e capsula per l'identificazione delle varici esofagee è stata del 97%, per la gastropatia ipertensiva portale del 91%. La capsula esofagea ha mostrato 100% di sensibilità e 77% di specificità nell'identificazione delle varici esofagee e della gastropatia ipertensiva portale.

**Commento:** Lo studio stabilisce la buona accuratezza diagnostica e tollerabilità della capsula esofagea che può, pertanto, essere considerata uno strumento diagnostico alternativo alla EGDS nello screening di pazienti con possibili varici dell'esofago intolleranti alla EGDS (ma in questi pazienti la EGDS transnasale potrebbe essere meglio tollerata). Dati aggiuntivi di concordanza sulle dimensioni delle varici, sembrano mostrare una buona (non ottima) accuratezza della capsula (questo però non costituiva un end-point dello studio e la numerosità del campione non era calcolata su questo). È necessario un trial su larga scala per confermare l'accuratezza della metodica. È verosimile che in molti casi la presenza di varici gastriche non sia riconoscibile dalla capsula endoscopica e questo è certamente un limite della tecnica. Inoltre la capsula endoscopica non è attualmente disponibile nella maggior parte dei centri. Lo studio non confronta il costo delle due procedure, verosimilmente molto maggiore per la capsula.

## Profilassi primaria del sanguinamento da varici esofagee

### Trattamento farmacologico

#### BAVENO IV STATEMENTS

- I beta-bloccanti non selettivi riducono il rischio di un primo sanguinamento da varici in pazienti con varici esofagee di medie o grandi dimensioni.
- Non è indicato l'utilizzo in monoterapia di isosorbide mononitrato (ISMN). Non vi sono sufficienti dati per raccomandare l'utilizzo in combinazione dei beta-bloccanti più ISMN o spironolattone più beta-bloccanti nella profilassi primaria. Altri farmaci capaci di ridurre la pressione portale devono essere provati in maniera adeguata prima di un uso clinico.

### Novità in letteratura

Nello studio di *Groszmann et al.* (3) 213 pazienti con cirrosi epatica ed ipertensione portale (HVPG  $\geq 6$  mmHg) senza varici esofago-gastriche sono stati randomizzati a timololo (108 pazienti), beta-bloccante non selettivo, o placebo (105 pazienti) e seguiti con follow-up endoscopico ed HVPG annuali fino al 2002 (follow-up mediano 55 mesi). End-point primario era la comparsa di varici esofagee o un primo sanguinamento da varici. Non si è osservata differenza significativa per il raggiungimento dell'end-point primario (42 pazienti [39%] nel gruppo timololo vs. 42 [40%] nel gruppo placebo). Inoltre, non vi erano differenze per la comparsa di ascite, di encefalopatia epatica, la necessità di trapianto di fegato o il decesso. Eventi avversi clinicamente significativi erano più frequenti nel gruppo timololo (18% vs. 6%,  $p$  0.006). Effettuando una stratificazione in base al valore basale di HVPG si è osservato che le varici si sviluppavano meno frequentemente nei pazienti con HVPG basale  $<$  di 10 mmHg ed in quelli in cui si osservava una riduzione superiore al 10% ad un anno, mentre si sviluppavano più frequentemente nei pazienti il cui HVPG aumentava di più del 10% ad un anno. **Conclusioni:** i beta-bloccanti non selettivi non sono efficaci nel prevenire la comparsa di varici in pazienti cirrotici ipertesi portali non selezionati e sono associati ad un aumento di eventi avversi.

**Commento:** I risultati negativi di questo studio possono dipendere dalla minima riduzione di HVPG osservata nel gruppo timololo (diminuzione mediana di 1.45 mmHg rispetto al valore basale) o dall'inclusione di pazienti senza una ipertensione portale clinicamente significativa (37% aveva HVPG  $<$ 10 mmHg). Un dato rilevante è che una riduzione di HVPG  $>$  10% ridu-

ce il rischio di comparsa di varici e che questa riduzione avviene più frequentemente nei pazienti trattati con timololo. Questo dato non è però sufficiente a determinare un effetto globalmente favorevole in una popolazione non selezionata.

### Utilizzo della misurazione dell'HVPG

#### BAVENO IV STATEMENTS

- Il monitoraggio dell'HVPG identifica i pazienti cirrotici che otterrebbero un beneficio dalla terapia con beta-bloccanti in profilassi primaria.

### Novità in letteratura

Nello studio di *Turnes et al.* (4) sono stati seguiti per un lungo periodo (follow-up mediano 8 anni) 71 pazienti trattati con beta-bloccanti (in alcuni casi associati ad isosorbide mononitrato) distinti in base alla risposta emodinamica alla terapia (46 non-responders, 25 responders). La probabilità cumulativa di non sanguinare a 8 anni è stata del 90% per i responders e del 45% per i non responders ( $p$  0.026). Nei responders era anche significativamente minore il rischio di peritonite batterica spontanea o di batteriemia. Non vi era differenza tra i due gruppi per la comparsa di ascite, di encefalopatia epatica o per la sopravvivenza.

**Commento:** Nello studio si conferma il ruolo dell'HVPG come predittore di rischio del primo episodio di sanguinamento da varici esofagee: una riduzione del valore di HVPG al di sotto di 12 mmHg si associa ad un rischio minimo di sanguinamento. Inoltre, una riduzione dell'HVPG del 15-20% rispetto al basale riduce significativamente tale rischio.

### Trattamento endoscopico

#### BAVENO IV STATEMENTS

- La legatura delle varici esofagee (LEV) in profilassi è utile nel prevenire il sanguinamento in pazienti con varici esofagee di medie o grandi dimensioni.
- La LEV è più efficace dei beta-bloccanti nella prevenzione del primo sanguinamento da varici esofagee, ma non migliora la sopravvivenza. Comunque, i benefici a lungo termine della LEV sono incerti a causa del corto periodo di follow-up. Sono necessari ulteriori studi che valutino LEV e beta-bloccanti rispetto al rapporto costo/efficacia e alla qualità di vita, così da poter determinare la terapia di prima scelta.
- La LEV dovrebbe essere proposta a pazienti con varici di medie e grandi dimensioni e con controindicazione o intolleranza ai beta-bloccanti.

## Novità in letteratura

Nello studio di *Jutabha et al.* (5) sono stati randomizzati a propranololo o LEV 62 cirrotici con varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento (grandi o medie dimensioni con segni rossi). End-point primario era il fallimento del trattamento, definito come comparsa di emorragia da varici confermata endoscopicamente o di una grave complicanza medica con necessità di sospensione della terapia. Il trial è stato interrotto dopo un'analisi *ad interim* che dimostrava che nel gruppo propranololo rispetto al gruppo LEV vi era una maggiore percentuale di fallimento dell'end-point primario (6/31 vs. 0/31; p 0.001), di emorragia da varici (4/31 vs. 0/31, p 0.05) e di mortalità cumulativa (4/31 vs. 0/31, p 0.05). I costi diretti, inclusi i costi di degenza correlati ad eventi emorragici acuti, per tre anni di follow-up, non erano significativamente diversi nei due gruppi

**Commento:** Lo studio è stato interrotto troppo precocemente ed il numero di eventi osservati è insufficiente. Questo è il sesto studio di confronto tra beta-bloccanti e legatura elastica dal 2001. Due dei sei studi, uno di *Sarin* (6) e questo, mostrano un tasso di sanguinamento significativamente minore nei pazienti trattati con LEV. Solo in questo anche il tasso di morte è stato inferiore nel gruppo legatura. Nello studio di *Sarin* gli episodi di sanguinamento nel gruppo beta-bloccanti erano in eccesso rispetto all'atteso (27% contro 9% nel gruppo legatura) mentre in questo il numero di sanguinamenti nel gruppo legatura è inferiore rispetto all'atteso (0% contro 13% nel gruppo beta-bloccanti). Nei quattro studi, in cui i tassi di sanguinamento osservati erano conformi a quelli attesi, non vi sono state differenze significative per emorragia o mortalità. Specificati i limiti di questi studi si può comunque concludere che i due trattamenti sono quanto meno equivalenti. La legatura è l'unica opzione possibile nei pazienti con intolleranza o controindicazioni ai beta-bloccanti. Resta da definire se il monitoraggio dell'HVPG in questi pazienti, basale e in corso di trattamento con beta-bloccanti, indirizzando i non responders (almeno il 50% dei pazienti) alla legatura elastica, sia un approccio efficace, anche sotto il profilo del rapporto costo/beneficio.

Nello studio di *Lay et al.* (7) sono stati arruolati 100 pazienti cirrotici con varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento (F2-F3 con segni rossi). La metà sono stati randomizzati a legatura endoscopica e gli altri a propranololo. End-points erano il sanguinamento da varici esofagee e la mortalità. Il rischio attuariale di sanguinamento da varici a due e tre anni di follow-up è stato simile nei due gruppi: 19 e 26% nel gruppo legatura, 17 e 30% nel gruppo propranololo. Entram-

bi i trattamenti erano più efficaci nei pazienti in buon compenso (Child-Pugh A). Anche la mortalità (a due anni) è stata simile (28% nel gruppo legatura vs. 24% nel gruppo propranololo).

**Commento:** in questo studio sono stati inclusi 100 pazienti con varici ad alto rischio (circa il 40% di una coorte di 325 pazienti cirrotici). Dei rimanenti pazienti, 176 con varici non classificate ad alto rischio hanno avuto un tasso di emorragia del 20% a un anno e del 30% a due anni (questi tassi sono molto elevati e non giustificano l'assenza di un trattamento profilattico in questi pazienti). Dallo studio sono stati esclusi 10 pazienti che presentavano anche varici del fondo gastrico o ectopiche nel sospetto, mai però sostanziate da studi clinici, che la LEV possa peggiorare la storia naturale delle varici gastriche o ectopiche. Nonostante il fatto che i pazienti che sospendevano il propranololo per intolleranza (20%) rimanessero nel gruppo assegnato per l'interpretazione dei risultati e non venissero trattati in altro modo, secondo il principio "intention to treat", non si è osservato un vantaggio della legatura elastica né sulla sopravvivenza né sull'incidenza di primo sanguinamento.

In conclusione, abbiamo due studi, il primo, interrotto precocemente per evidente superiorità della legatura elastica, il secondo che non ne dimostra la superiorità rispetto ai beta-bloccanti, pur senza valutare la risposta emodinamica al trattamento. Tenendo in conto studi precedenti e metanalisi si può concludere che questi due ultimi studi non sono in grado di modificare gli statements di Baveno IV.

## Trattamento del sanguinamento acuto da varici

### Terapia endoscopica

#### BAVENO IV STATEMENTS

- Il trattamento endoscopico è raccomandato in qualsiasi paziente che presenti documentato sanguinamento gastrointestinale superiore la cui origine siano le da varici esofagee. La LEV è il trattamento endoscopico raccomandato in acuto per il sanguinamento da varici esofagee, anche se la sclerosi può essere eseguita quando la LEV risulti tecnicamente difficile.
- Il trattamento endoscopico risulta più efficace se associato alla somministrazione di farmaci vasoattivi che dovrebbe iniziare prima ancora dell'endoscopia.
- L'iniezione di collanti tissutali è il trattamento endoscopico raccomandato per il sanguinamento acuto da varici gastriche.

## Novità in letteratura

Nello studio di *Villanueva et al.* (8) sono stati arruolati 168 pazienti con sanguinamento da varici esofagee per un totale di 179 episodi di sanguinamento. Alla terapia farmacologica, costituita da somatostatina per 5 giorni in tutti i pazienti, si associava la LEV o la sclerosi delle varici (SEV), rispettivamente in 90 e 89 casi. End-point dello studio era il fallimento del trattamento, definito come mancato controllo del sanguinamento acuto o recidiva precoce o mortalità entro 5 giorni. Risultati: in 21 casi si è avuto un fallimento del trattamento (21% con SEV vs. 10% con LEV; RR 2.4; 95%CI 1.1-4.9). Il mancato controllo del sanguinamento acuto si è verificato nel 15% dei pazienti trattati con SEV e nel 4% di quelli trattati con LEV. Parametri predittivi di fallimento del trattamento erano: SEV, shock all'ingresso e HVP > 16 mmHg. Nel gruppo SEV si è osservato un maggior numero di effetti collaterali (28% vs. 14% ; RR 1.9, 95%CI 1.1-3.5). La sopravvivenza a 6 settimane senza fallimento della terapia era superiore nel gruppo trattato con LEV.

**Commento:** questo studio dimostra che, in associazione alla somatostatina, la LEV è più efficace e sicura della SEV nel trattamento del sanguinamento acuto, soprattutto per l'arresto del sanguinamento. Si conferma che l'approccio più corretto all'emorragia acuta nel cirrotico è il trattamento con farmaci vasoattivi (in questo caso la somatostatina) che hanno il vantaggio di facilitare l'atto endoscopico, riducendo o arrestando il sanguinamento e migliorando in tal modo la visibilità.

Lo studio condotto da *Tan et al.* (9) confronta l'efficacia della legatura elastica e dell'iniezione di N-butyl-2-cianoacrilato nel controllo del sanguinamento acuto da varici gastriche, dimostrato endoscopicamente, in 97 pazienti cirrotici, con o senza HCC. Tutti i pazienti sono stati trattati con farmaci vasoattivi (terlipressina o somatostatina) prima della randomizzazione a uno dei due trattamenti e la procedura endoscopica è stata effettuata entro 24 ore dal sanguinamento. La legatura e l'iniezione di cianoacrilato hanno avuto analoga efficacia nel controllo del sanguinamento attivo (14/15 vs. 14/15) e simile tasso di complicanze (11/48 vs. 11/49). La percentuale complessiva di recidiva di sanguinamento da varici gastriche è stata maggiore nei pazienti sottoposti a legatura (21/48 vs. 11/49, p 0.04). Anche nel follow-up a due e a tre anni il tasso di risanguinamento è stato più alto nei pazienti sottoposti a legatura. Il tasso di recidiva era maggiore nel gruppo legatura (59.4% vs. 22.6%, p 0.007). Non vi erano differenze significative riguardo la sopravvivenza (69% vs. 55%). All'analisi multivariata il trattamento di legatura e la presenza di HCC sono risultati fattori predittivi indipendenti per il risanguinamento da varici gastriche.

**Commento:** Lo studio conferma le raccomandazioni di Baveno IV in una coorte sufficientemente numerosa di pazienti. L'obliterazione con collante cianoacrilico delle varici del fondo gastrico è la procedura di prima scelta nel trattamento del sanguinamento da varici gastriche.

## Profilassi secondaria

### Prevenzione del risanguinamento da varici esofagee

#### BAVENO IV STATEMENTS

Pazienti in cui il trattamento endoscopico e farmacologico non funziona:

- *Child-Pugh A e B: TIPS o shunt chirurgici (spleno-renale distale o H-graft di 8 mm).*
- *Nei pazienti non candidabili alla chirurgia, la TIPS è l'unica opzione terapeutica.*
- *Il trapianto garantisce ottimi risultati a lungo termine nei pazienti con cirrosi in classe di Child-Pugh B e C e dovrebbe essere considerato. In questi pazienti la TIPS può essere utilizzata come "ponte" per il trapianto.*

## Novità in letteratura

Il trial clinico multicentrico condotto da *Henderson et al.* (10) ha confrontato l'efficacia del trattamento con shunt spleno-renale distale e TIPS nel trattamento del sanguinamento varicoso refrattario alla terapia farmacologica ed endoscopica in 140 pazienti con cirrosi epatica in classe di Child-Pugh A o B (follow-up mediano 45 mesi). Non vi è stata differenza significativa tra i due gruppi né per il risanguinamento (5.5% nel gruppo con shunt chirurgico vs. 10.5% nel gruppo TIPS) né per la comparsa di un primo episodio di encefalopatia (50% e 50%). Anche la sopravvivenza a due e a cinque anni, la qualità di vita, i costi, la comparsa di ascite e la necessità di trapianto di fegato non erano diversi. I pazienti randomizzati a TIPS, però, mostravano rispetto a quelli trattati con shunt chirurgico un tasso di reintervento (82% vs. 11%, rispettivamente) per stenosi e trombosi significativamente più alto.

**Commento:** Il tasso di reintervento per stenosi/occlusione della TIPS è attualmente molto minore con l'uso di stent ricoperti con PTFE. Questo fatto comporta certamente anche una riduzione dei costi a favore della TIPS che, salvo casi particolari, è la procedura da preferire nei pazienti che presentano più di una recidiva di sanguinamento da varici dopo legatura elastica.