

Notfallbehandlung bei Varizenblutung

Christine N. Manser^a, Thomas Pfammatter^b, Beat Müllhaupt^a

^a Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Die Varizenblutung ist eine gefürchtete Komplikation einer portalen Hypertension und assoziiert mit einer hohen Mortalität.
- Risikofaktoren für eine Varizenblutung sind ein hoher Pfortaderdruck, ein höherer Schweregrad der Zirrhose sowie das Vorliegen sogenannter Red Wale Marks.
- Die Therapie der akuten Varizenblutung besteht aus einer massvollen Volumensubstitution, einer medikamentösen Drucksenkung im Pfortaderkreislauf und interventioneller Behandlung.
- Bei schwer kranken Patienten mit schlechter Leberfunktion ist als primäre Therapie auch die Einlage eines TIPS zu evaluieren.

Eine Komplikation, die im Rahmen einer Leberzirrhose entstehen kann, ist die portale Hypertension. Eine Ösophagusvarizenblutung ist eine gefährliche Komplikation der portalen Hypertension und geht mit einer hohen Mortalität einher. Bei etwa 50% der Patienten mit Leberzirrhose lassen sich Varizen nachweisen. Das Vorhandensein korreliert mit dem Schweregrad der Zirrhose. Bei Patienten in einem Child-Pugh-Stadium A finden sich bei 40% Varizen, bei Patienten in einem Child-Pugh-Stadium C 85% [1, 2]. Bei Patienten ohne Varizen entwickeln sich diese jährlich bei etwa 7–8% [2]. Auch eine Progression von kleinen zu grossen Varizen findet mit einer Rate von etwa 8% pro Jahr statt.

Zu einer Varizenblutung kommt es jährlich etwa bei 5–15% der Patienten [1, 2]. Etwa 40% der Varizenblutungen sistieren spontan. Dennoch ist die Varizenblutung mit einer hohen Mortalität von 15–20% innerhalb von sechs Wochen assoziiert [3–5]. Neben allgemeinen Massnahmen, die bei jeder Blutungssituation des oberen Gastrointestinaltrakts ergriffen werden, sind die medikamentöse Drucksenkung im Pfortaderkreislauf sowie eine interventionelle Blutstillung zentrale Bestandteile der Therapie.



Christine N. Manser

Pathophysiologie

Der Pfortaderdruck lässt sich indirekt abschätzen über die Messung des geblockten Lebervenenendrucks (wedged hepatic venous pressure, WHVP), der dem Druck in den hepatischen Sinusoiden und nicht dem Pfortaderdruck entspricht. Normalerweise ist der WHVP ca. 1 mm Hg tiefer als der Pfortaderdruck. Der hepatisch venöse

Druckgradient (hepatic venous pressure gradient, HVPG), der bei Gesunden bei 3–5 mm Hg liegt (Abb. 1 ) , errechnet sich aus der Differenz zwischen dem geblockten (WHVP) und dem freien Lebervenenendruck (FHVP). Bei Vorliegen einer Zirrhose ist dieser Druck erhöht, bei Patienten mit einer präsinusoidal oder prähepatisch lokalisierten Ursache der portalen Hypertension, wie zum Beispiel einer Pfortaderthrombose, ist der WHVP in der Regel normal. Von einer portalen Hypertension spricht man bei einem Anstieg des HVPG >5 mm Hg. Ein Anstieg des HVPG auf >10 mm Hg definiert die klinisch relevante portale Hypertonie und ist der beste Prädiktor für die Entstehung von Varizen [1, 6]. Ab einem HVPG von >12 mm Hg steigt das Risiko für eine Varizenblutung [1, 7].

Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für die Entstehung von Varizen ist vor allem ein Anstieg des HVPG auf >10 mm Hg. Risikofaktoren für eine Progression von kleinen zu grossen Varizen sind ein höherer Schweregrad der Zirrhose (Child B/C), aber auch das Vorliegen sogenannter Red Wale Marks (Abb. 2 ) [2, 8]. Risikofaktoren für eine Blutung sind grosse Varizen, eine schwere Leberzirrhose (Child B/C) und erneut der Nachweis von Red Wale Marks [2, 9] (Tab. 1 ) .

Therapie der Varizenblutung

Neben der endoskopischen Therapie sind ein korrektes Volumenmanagement, eine möglichst effiziente Drucksenkung im Pfortaderkreislauf und eine frühzeitige Therapie bzw. Prophylaxe der Komplikationen, die sich aus der Blutung ergeben, von grösster Bedeutung.

Volumenmanagement

Bei Patienten mit einer Varizenblutung kommt es oft zu einem erheblichen Blutverlust. Zur Sicherung der kardiovaskulären Stabilität und Vermeidung ischämischer Komplikationen sollte ausser der Volumenersatztherapie auch Blut transfundiert werden. Dabei wird ein Ziel-Hämoglobin-Wert von etwa 8 g/dl angestrebt. Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass ein Ersatz des gesamten Blutverlusts zu einem Anstieg des Pfortaderdrucks über den Baseline-Druck hinaus führt [1], was nicht nur mit einer erhöhten Reblutungsrate, sondern auch einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [10, 11]. Das Volumenmanagement sollte unter den genannten

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

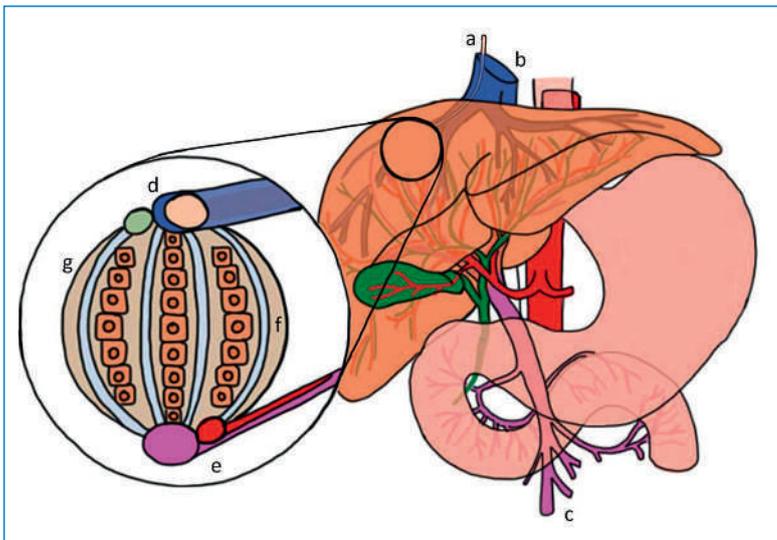


Abbildung 1
Messung des hepatischen Druckgradienten (HVPG). **a** und **d**: in die Lebervene eingeschwehmter Messkatheter, **b**: V. cava inferior mit Lebervenen, **c**: Zuflüsse zur Pfortader, **e**: Venuolen der Pfortader, **f**: Sinusoide, **g**: Leberazinusus.



Abbildung 2
Varize mit Red Wine Marks (Sternchen).

Tabelle 1
Risikofaktoren der Varizenblutung.

| |
|---|
| - Portosystemischer Druckgradient >10 mm Hg |
| - Schweregrad der Zirrhose (Child B/C) |
| - Grosse Ösophagusvarizen (>5 mm) |
| - Red Wine Marks |

Tabelle 2
Antibiotische Prophylaxe bei Varizenblutung.

| Antibiotikum | Dosis | Dauer |
|---------------|------------|--------|
| Norfloxacin | 2x 400 mg | 7 Tage |
| Ciprofloxacin | 2x 500 mg | 7 Tage |
| Ceftriaxon | 1x 1000 mg | 7 Tage |

Vorgaben durch einen Anästhesisten oder Intensivmediziner erfolgen. Sofern bei dem Patienten eine Kreislaufinstabilität oder erhöhte Aspirationsgefahr besteht, kann er durch den Anästhesisten oder Intensivmediziner vor einer Endoskopie auch intubiert werden.

Antibiotische Therapie

Patienten mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung haben ein erhöhtes Risiko, schwere bakterielle Infekte zu entwickeln, zum Beispiel eine spontan bakterielle Peritonitis. Im Rahmen dieser Infekte haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine frühe Rezidivblutung und eine erhöhte Mortalität [12, 13]. In Studien liess sich nachweisen, dass eine kurzzeitige prophylaktische antibiotische Therapie nicht nur die Inzidenz an Infekten in der Akutphase der Blutung reduziert, sondern auch die Mortalität [14, 15]. Aus diesem Grund wird eine antibiotische Therapie mit 400 mg Norfloxacin zweimal täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen empfohlen, mit dem Ziel einer selektiven Eradikation enteraler gramnegativer Bakterien [16]. Alternativ kann auch Ciprofloxacin eingesetzt werden. Sollte eine perorale Antibiose nicht durchführbar sein und ist die Leberfunktion deutlich eingeschränkt (mindestens 2 von 4 Faktoren vorhanden: Aszites, Malnutrition, Enzephalopathie oder Bilirubin >50 µmol/l [17]), so erfolgt eine intravenöse Gabe von Ceftriaxon 1 g/Tag (Tab. 2 ↩).

Senkung des Pfortaderdrucks

Vergleicht man eine endoskopische Therapie der Varizenblutung allein mit einer Kombinationstherapie aus endoskopischer und medikamentöser Therapie, so zeigte eine grosse Metaanalyse mit acht Studien, dass sich mit der Kombinationstherapie die initiale Blutung besser kontrollieren sowie die Rezidivblutungsrate in den ersten fünf Tagen senken liess. Mortalität und schwere unerwünschte Nebenwirkungen waren allerdings in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich [18]. Entsprechend ist neben der endoskopischen Therapie auch die medikamentöse Senkung des Pfortaderdrucks in der Erstversorgung eines Patienten mit Varizenblutung wichtig.

Terlipressin

Terlipressin ist ein synthetisches Vasopressin-Analogen mit längerer biologischer Aktivität, aber signifikant weniger Nebenwirkungen als Vasopressin. Unter Therapie mit Terlipressin kann die blutungsassoziierte Mortalität reduziert werden [19]. Terlipressin wird in einer Dosierung von 2 mg i.v. alle vier Stunden initiiert und kann im Verlauf, nach Kontrolle der Blutungssituation, auf eine Dosis von 1 mg i.v. alle vier Stunden reduziert werden. Terlipressin erreicht, wie auch Somatostatin, bei etwa 80% der Blutungen eine Kontrolle, zeigte aber in einer randomisierten Studie signifikant häufigere Nebenwirkungen [20].

Somatostatin und Somatostatinanaloga

Somatostatin bzw. das Analogon Octreotid führt ebenfalls zu einer Vasokonstriktion im Splanchnicusgebiet und zu einer Senkung des Pfortaderdrucks. Somatostatin und seine Analoga sind nebenwirkungsarm und können daher in der Blutungssituation gut und über mehrere

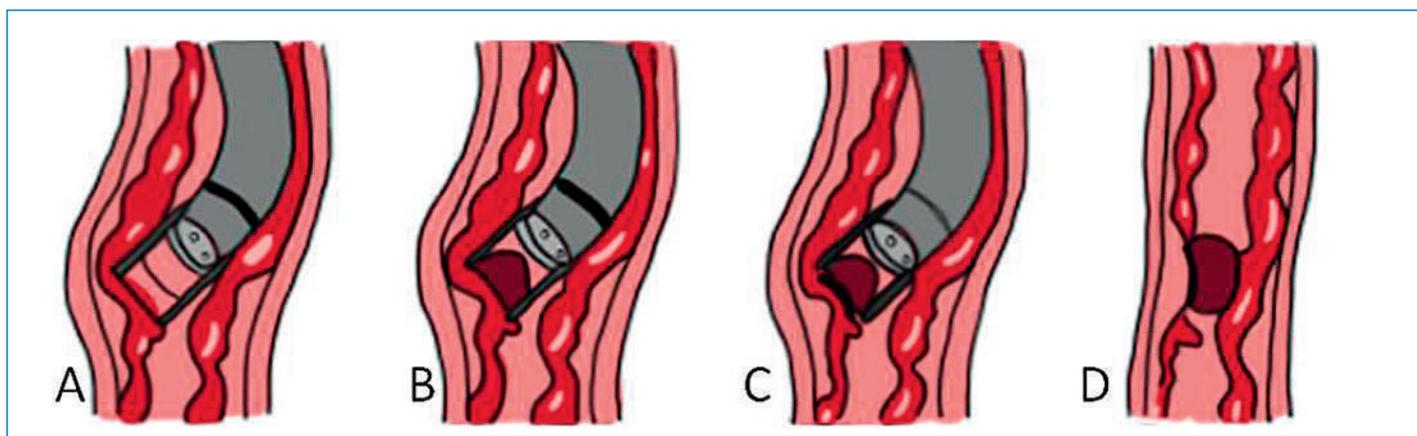


Abbildung 3

A. Endoskop an der zu ligierenden Varize; **B.** Einsaugen der Varize in die Ligaturkappe auf dem Endoskop; **C.** Abschießen des Ligaturbands über die Varize; **D.** Endresultat der ligierten Varize.

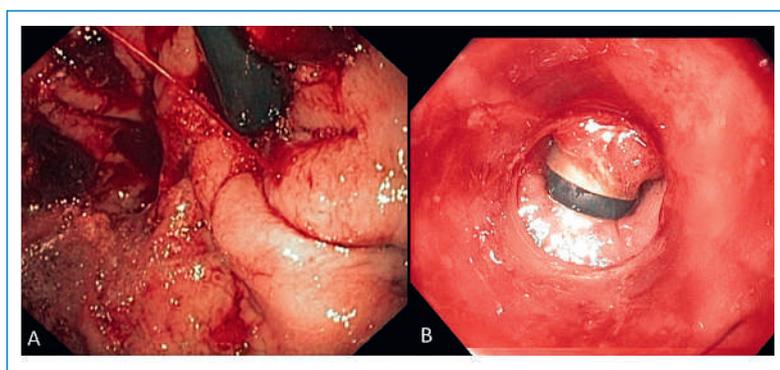


Abbildung 4

A. Blutung aus Varize unterhalb der Cardia. **B.** Varize mit Gummiband, Blick durch Kappe am Endoskop.

Tage gegeben werden. In der Blutungssituation erfolgt die Gabe von 50 µg Octreotid i.v. als Bolus und anschliessend eine kontinuierliche Gabe von 50 µg/Stunde i.v. Somatostatin wird in einer Dosis von 250 µg i.v. als Bolus gegeben, mit anschliessender kontinuierlicher Gabe von 250 µg/Stunde i.v. Die Octreotidgabe wird kontrovers diskutiert [19, 21], da man annimmt, dass eine Monotherapie mit Octreotid bedingt durch eine Tachyphylaxie mit einem Wirkverlust assoziiert ist [22]. Octreotid hat allerdings aufgrund seines geringen Nebenwirkungsprofils insbesondere in Verbindung mit einer endoskopischen Therapie weiterhin einen grossen Stellenwert in der Akutsituation.

Vasopressin

Vasopressin ist der potenteste Konstriktor im Splanchnicusgebiet und senkt durch Reduktion des Zuflusses den Druck in der Pfortader. Allerdings ist der Einsatz wegen einer auch systemisch auftretenden Vasokonstriktion mit der Gefahr kardialer, gastrointestinaler und peripherer Ischämien begrenzt [1]. Diese Nebenwirkungen können zwar durch eine Kombination mit Nitroglycerin minimiert werden [23], das Nebenwirkungsprofil bleibt aber auch in der Kombinationstherapie limitierend, insbesondere im Vergleich zu einer Therapie mit Terlipressin, Somatostatin oder Somatostatinanaloga [19]. Die Dosierung von Vasopressin beträgt 0,2–0,4 IU/Minute als Dau-

erinfusion, diese Dosis kann maximal auf 0,8 IU/Minute ausgebaut werden. Nitroglycerin sollte parallel mit einer Dosierung von 40 µg/Minute initiiert und alle 15 Minuten um 40 µg/Minute bis maximal 400 µg/Minute ausgebaut werden, solange dies nicht zu einem Absinken des systolischen Blutdrucks <90 mm Hg führt. Die Therapie sollte unter Kontrolle der Hämodynamik erfolgen. Eine Behandlung mit Vasopressin wird aber, aus den genannten Gründen, in der Schweiz selten durchgeführt, trotz der hervorragenden Drucksenkung im Pfortaderkreislauf bei akuter Varizenblutung.

Endoskopische Therapie

Eine endoskopische Therapie der Varizenblutung sollte so rasch wie möglich, spätestens nach 12 Stunden erfolgen. Bezüglich der zu wählenden endoskopischen Therapie liess sich in einer Metaanalyse von zehn randomisiert-kontrollierten Studien mit 404 Patienten ein tendenzieller Vorteil einer Gummibandligatur gegenüber einer Sklerosierung nachweisen [24]. Die Gummibandligatur wird von sehr vielen Gastroenterologen als endoskopisches Verfahren der ersten Wahl durchgeführt. Unter Einsatz der modernen Ligaturinstrumente mit mehrfachen Gummibandladungen lässt sich die Behandlungszeit minimieren. Bei akuter Blutung ist die blutende Varize oftmals nicht abgrenzbar. Sofern man sie abgrenzen kann, sollte die blutende Varize zuerst ligiert werden: Die Varize wird über eine auf die Spitze des Endoskops aufgesetzte Kappe eingesaugt, anschliessend wird das Gummiband über diese Kappe über die Varize geführt (Abb. 3 und 4 [4]). Kann man die Varize nicht abgrenzen, wird vom gastroösophagealen Übergang schraubenförmig oralwärts gehend ligiert. Die Rate der Rezidivblutungen liegt bei 30%.

Auch die Sklerosierungstherapie mit Injektion von Natriumtetradecylsulfat, Polidocanol oder Ethanolamin erfolgt während der Endoskopie. Die Sklerotherapie wurde mit der medikamentösen Therapie in einer Metaanalyse verglichen. Es zeigte sich, dass die Sklerotherapie der medikamentösen Therapie nicht überlegen, im Vergleich aber komplikationsreicher ist [25]. Entsprechend ist die Sklerotherapie bei akuter Ösophagusvarizenblutung deutlich in den Hintergrund gerückt und wird nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Rescue-Therapie

Trotz der kombinierten medikamentösen und endoskopischen Therapie gelingt es bei 10–20% der Blutungen nicht, diese zu stoppen. Für eine solche Blutung scheint vor allem ein HVPG >20 mm Hg ein Risikofaktor zu sein [26]. In einer solchen Situation können verschiedene Rescue-Therapien zum Einsatz kommen, die Einlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) steht im Vordergrund. Die TIPS-Einlage erfolgt meistens durch einen interventionellen Radiologen über einen transjugulären Zugang. Über diesen wird ein Katheter über den rechten Vorhof und die V. cava inferior bis in die Lebervenen vorgeschoben. Von hier wird ein Pfortaderast punktiert und schliesslich ein Stent eingelegt, der Pfortader und Lebervene miteinander verbindet und so zu einer Senkung des Pfortaderdrucks führt. Mit einer TIPS-Einlage kann in 90–100% eine Blutungskontrolle erreicht werden. Allerdings liegt auch hier die Blutungsrezidivrate bei etwa 20–30% und die Mortalität bei 30–50% [27].

In den meisten ersten Studien zur TIPS-Einlage wurden unbeschichtete Stents mit einer Stenosierungsrate von 20–80% im ersten Jahr verwendet. Unter dem Einsatz von Polytetrafluoroethylen-beschichteten Stents scheint der Outcome deutlich besser zu sein [28, 29]. Die häufigste Nebenwirkung der TIPS-Einlage ist die hepatische Enzephalopathie, die in 15–25% der Fälle auftreten kann. Risikofaktoren sind in diesem Zusammenhang ein hohes Alter, eine schwere Lebererkrankung (Child C), die Grösse der Shunts sowie ein hepatopetaler Blutfluss. Die Einlage einer Ballontamponade spielt heute vor allem eine Rolle als Überbrückung zu anderen Therapieverfahren, wie beispielsweise einer TIPS-Einlage oder in seltenen Ausnahmen einer chirurgischen Shuntanlage.

Die Einlage einer Ballontamponade sollte immer im intensivmedizinischen Setting erfolgen und unter vorheriger Sicherung der Atemwege. Man unterscheidet die Sengstaken-Blakemore-Sonde und die Linton-Nachlass-Sonde (Abb. 5 )

- Sengstaken-Blakemore-Sonde mit zwei Ballons: Diese Sonde wird in den Magen vorgeschoben. Anschliessend wird der distale Ballon aufgeblasen, bis an den gastroösophagealen Übergang zurückgezogen und mit Luft gefüllt. Der zweite Ballon im Ösophagus kann mit 25–40 mm Hg aufgeblasen werden und für maximal 12 Stunden geblockt dort verbleiben. Bei längerem Verbleib steigt das Risiko für Drucknekrosen sowie eine Ösophagusruptur an. Mittels der Sengstaken-Blakemore-Sonde werden vor allem Ösophagusvarizen komprimiert.
- Linton-Nachlass-Sonde mit einem Ballon: Diese Sonde wird vor allem zur Therapie von Fundusvarizen verwendet. Der Ballon wird mit 500–600 ml Luft gefüllt und anschliessend mittels eines Gewichts am extrakorporalen Ende unter Zug gesetzt. Die häufigsten Komplikationen der Ballontamponaden sind Aspiration, Ösophagusruptur oder -striktur sowie Ulzerationen. Aufgrund der hohen Rezidivblutungsrate von 50% innerhalb der ersten 24 Stunden sollte im blutungsfreien Intervall eine endoskopische Therapie oder TIPS-Einlage erfolgen [30].

Early-TIPS

Wegen der hohen Mortalität auch bei Einlage eines TIPS als Rescue-Therapie kam zunehmend die Frage auf, ob Patienten mit prognostisch schlechten Indikatoren allenfalls von einem aggressiveren Therapiemanagement profitieren könnten. So wurde in einer 2010 publi-

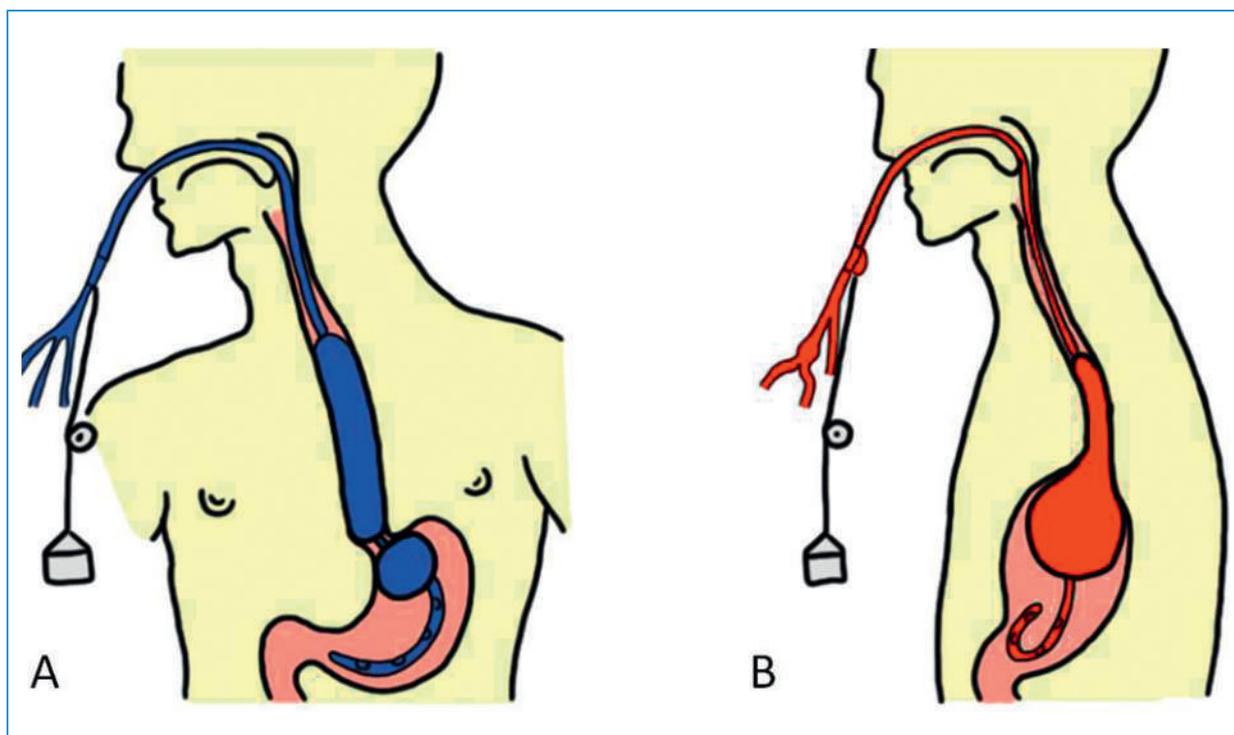


Abbildung 5

A. Sengstaken-Blakemore-Sonde mit zwei Ballons. B. Linton-Nachlass-Sonde mit einem Ballon.

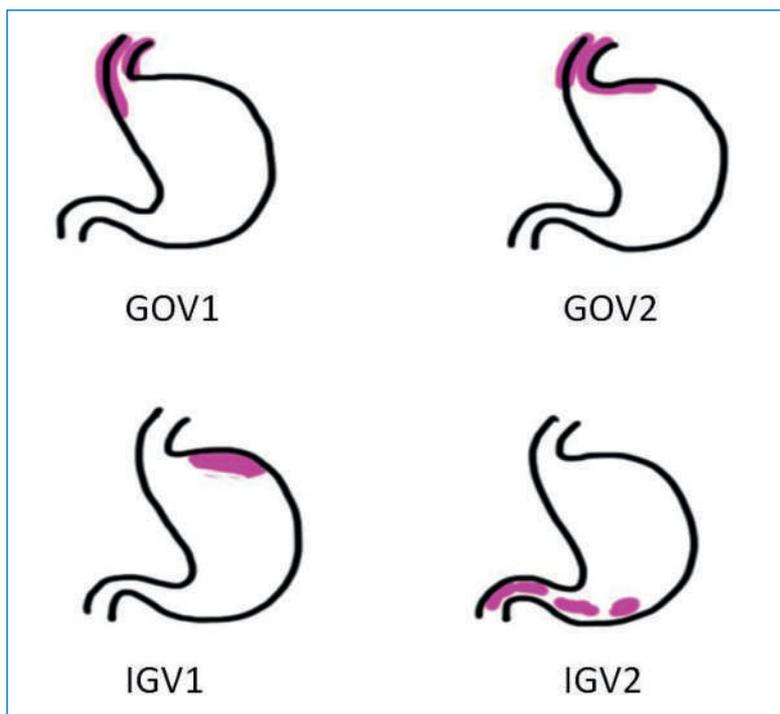


Abbildung 6
GOV1: ösophago-gastrische Varizen Typ 1. **GOV2:** ösophago-gastrische Varizen Typ 2.
IGV1: isolierte gastrische Varizen Typ 1. **IGV2:** isolierte gastrische Varizen Typ 2.

zierten Studie gezeigt, dass insbesondere im Kollektiv der Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren (Child-Pugh-Stadium C bis 13 Punkte oder Stadium B mit persistierender Blutung) eine frühzeitige TIPS-Einlage innert 72 Stunden zu signifikant weniger Blutungsrezidiven und signifikant geringerer Mortalität führte als die kombinierte medikamentöse und endoskopische Therapie [31]. In einer weiteren Studie liess sich auch für Patienten mit einem HVPG >20 mm Hg ein entsprechend signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie nachweisen [32]. Entsprechend sollte bei diesem Patientenkollektiv die frühzeitige TIPS-Einlage an einem hepatologischen Zentrum evaluiert werden.

Magenfundusvarizen

Im Rahmen der portalen Hypertension können sich nicht nur Ösophagus-, sondern auch Magenfundusvarizen ausbilden. Die Risikofaktoren für Magenfundusvarizen entsprechen denen der Ösophagusvarizen. Sie werden nach

Sarin in vier unterschiedliche Typen unterteilt (Abb. 6 [6]). Am häufigsten finden sich die ösophago-gastrischen Varizen Typ 1 (GOV1), die etwa drei Viertel aller Varizen ausmachen und Ösophagusvarizen entsprechen, die sich über die Z-Linie entlang der kleinen Kurvatur des Magens ausdehnen. Die Therapie entspricht derjenigen der Ösophagusvarizen, wie sie bereit dargestellt wurde. Kommt es zu einer Ausdehnung der Ösophagusvarizen entlang der grossen Kurvatur, so spricht man von ösophago-gastrischen Varizen Typ 2 (GOV2), die am zweithäufigsten beobachtet werden (15%). Seltener finden sich isolierte Magenvarizen (IGV), die entweder im Magenfundus (IGV1) oder aber im Antrum (IGV2) lokalisiert sind und etwa 8 resp. 2% der Varizen ausmachen. Die Therapie der GOV2 und IGV ist deutlich weniger standardisiert als die der Ösophagusvarizen. Es gibt auch weniger Studien hierzu. Eine recht grosse, prospektive und randomisierte Studie verglich die Gummibandligatur mit einer Injektion von Cyanoacrylat [33]. Die Kontrolle der Blutung war in beiden Gruppen vergleichbar, die Rezidivblutungsrate war allerdings im Follow-up bis 1,8 Jahre in der Cyanoacrylat-Gruppe mit 23% deutlich geringer als in der Gummiband-Gruppe. Daher wird eine Injektion von Cyanoacrylat zur Therapie bei Blutung von Magenfundusvarizen vorgezogen. Allerdings wird in einer solchen Situation auch immer häufiger eine Therapie mit TIPS diskutiert, da sich in Studien zumindest ein Nachteil nicht nachweisen liess.

Danksagung

Wir danken Dr. med. Marcel Halama für eine kritische Durchsicht des Artikels.

Korrespondenz:

Dr. med. Christine Manser
 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[christine.manser\[at\]usz.ch](mailto:christine.manser[at]usz.ch)

Empfohlene Literatur

- Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362(9):823–32.
- Garcia-Tsao G, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46(3):922–38.
- Garcia-Pagan JC, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2370–9.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.