

Ist die Katastrophe vermeidbar?

Risikostratifizierung und Prophylaxe der akuten Varizenblutung

P. Schiedermaier, D. Grandt

Medizinische Klinik I, Klinikum Saarbrücken
(Chefarzt: PD Dr. D. Grandt)

Alle Patienten mit einer Leberzirrhose sollten endoskopisch auf das Vorhandensein von Ösophagusvarizen hin untersucht werden. Werden keine Varizen nachgewiesen, sollten Patienten mit kompensierter Leberzirrhose alle zwei bis drei Jahre endoskopisch kontrolliert werden. Finden sich kleine Varizen, dienen endoskopische Kontrollen im Abstand von ein bis zwei Jahren dazu, eine Größenzunahme der Varizen nachzuweisen. Sind bereits große Varizen vorhanden, erübrigen sich weitere endoskopische Kontrollen. Zur primären Blutungsprophylaxe sollten alle Patienten mit Leberzirrhose und mittleren oder großen Varizen eine Dauertherapie mit nichtselektiven Beta-Blockern erhalten. Nitrate sind keine Alternative. Auch zur Prophylaxe der Rezidivblutung sind Beta-Blocker Therapie der Wahl. Weisen Patienten allerdings Kontraindikationen auf oder haben sie unter einer Beta-Blocker-Therapie geblutet, ist die Varizenligatur eine sinnvolle Alternative. Tritt trotz erfolgreicher Varizeneradikation eine Rezidivblutung auf, sind der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) oder ein chirurgischer Shunt wirksame Rescue-Verfahren. Patienten mit schlechter Leberfunktion sollten dann allerdings rasch für eine Lebertransplantation evaluiert werden.

Die Diagnose einer portalen Hypertension hat wichtige prognostische und therapeutische Konsequenzen. Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer portalen Hypertension sollten daher gezielt untersucht werden. Analog der arteriellen Hypertonie basiert die Definition der portalen Hypertension auf einem erhöhten Druck in der Pfortader. Dieser wird gewöhnlich indirekt gemessen und zwar als Gradient aus freiem und geblocktem Lebervenenendruck, dem so genannten Lebervenenverschlussdruckgradienten HVPG (für „hepatic venous pressure gradient“). Eine portale Hypertension liegt bei einem HVPG über 5 mmHg vor. Zur Ausbildung von Varizen, Aszites oder einer Vari-

zenblutung kann es aber erst kommen, wenn der Lebervenenverschlussdruckgradient einen Schwellenwert von 10–12 mmHg überschreitet (11).

Die Messung des HVPG ist – anders als die Messung der arteriellen Hypertonie – aufwändig und invasiv, sie wird deshalb nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Daher beruhen heute die meisten Erkenntnisse über Prognose und therapeutische Konsequenzen der portalen Hypertension aus der Beziehung ihrer klinischen Komplikationen – vor allem Ösophagusvarizen und ihren Folgen, Blutung und Tod. Vor diesem klinischen Hintergrund leitet sich der Begriff „klinisch signifikante“ portale Hypertension ab. Dies ist das Sta-

dium, in dem der Patient ein Risiko hat, zum Beispiel eine Varizenblutung zu erleiden und folglich einer prophylaktischen Therapie bedarf.

■ Ösophagusvarizen

Wie entstehen nun Ösophagusvarizen? Die Zunahme des Perfusionswiderstandes in der Leber durch den bindegewebigen Umbau einerseits und der vermehrte Einstrom von Blut in das Portalsystem andererseits führen zu einer Erhöhung des Druckes in der Pfortader. Übersteigt der Pfortaderdruck einen Schwellenwert von 10 mmHg, bilden sich unter Umständen Varizen in Magen und Ösophagus aus. Ob dies durch die Dilatation bereits präexistenter kleiner Kollateralen oder aber durch eine Angiogenese – also eine Neubildung von Gefäßen – erfolgt, ist im Einzelnen noch unklar. Haben sich Varizen erst einmal gebildet, können sie an Größe zunehmen. Oberhalb eines HVPG von 12 mmHg können die Varizen rupturieren – potenziell mit letalem Ausgang. Dieser mehrstufige Prozess ist durch epidemiologische Daten inzwischen gut charakterisiert.

Zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung werden bei 60% der Patienten mit einer dekompensierten und bei 30% der Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose Ösopha-

gusvarizen nachgewiesen (22). Haben Patienten bei der Diagnosestellung noch keine Varizen, entwickeln sich diese mit einer Rate von 5–15% pro Jahr (3). Die Progressionsrate hängt sowohl von der Ätiologie und Schwere der Leberzirrhose ab als auch von individuellen Faktoren wie dem Alkoholkonsum. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln über 90% der Patienten mit Leberzirrhose Ösophagusvarizen.

Fast alle Patienten haben also Ösophagusvarizen, aber nicht alle Varizen sind progredient, und selbst die großen Varizen bluten nicht alle. Innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose rupturieren lediglich 10% der kleinen und 30% der großen Ösophagusvarizen. Allerdings ist die erste Varizenblutung noch immer mit einer Letalität von 30–50% verbunden. Daher liegt die Notwendigkeit präventiver Strategien auf der Hand. Um aber nicht einen großen Teil der Patienten überzuthrapieren, wäre es wünschenswert, das Blutungsrisiko für den einzelnen Patienten möglichst genau abschätzen zu können. Klare Empfehlungen hierzu gab die Konsensuskonferenz „BAVENO III“ zu Diagnose und Therapie der portalen Hypertension (6).

■ Risikostratifizierung Endoskopie

Die oben erwähnten epidemiologischen Daten liefern die Rationale für Empfehlungen zur Verlaufskontrolle von Patienten mit Leberzirrhose: Diese sollten bei Diagnosestellung endoskopisch auf Ösophagusvarizen hin untersucht werden. Haben sich noch keine Ösophagusvarizen ausgebildet, reichen endoskopische Kontrolluntersuchungen im Abstand von zwei Jahren. Konnten bereits kleine Varizen nachgewiesen werden, ist die Leberzirrhose bereits dekompensiert oder besteht eine Alkoholabhängigkeit, werden jährliche endoskopische Kontrollen empfohlen (6).

Da die generelle Empfehlung zur Endoskopie gerade bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zu einer hohen Zahl von unnötigen Untersuchungen führt, hat es immer wieder Untersuchungen mit dem Ziel gegeben, das Vorhandensein ins-

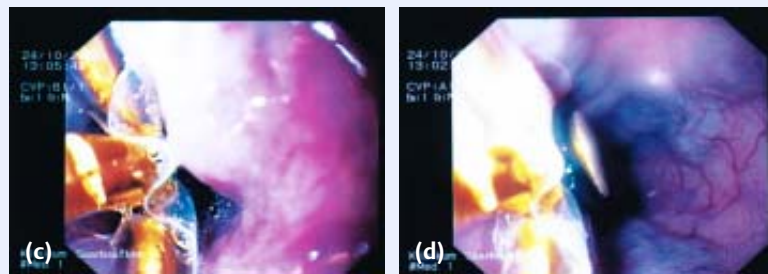
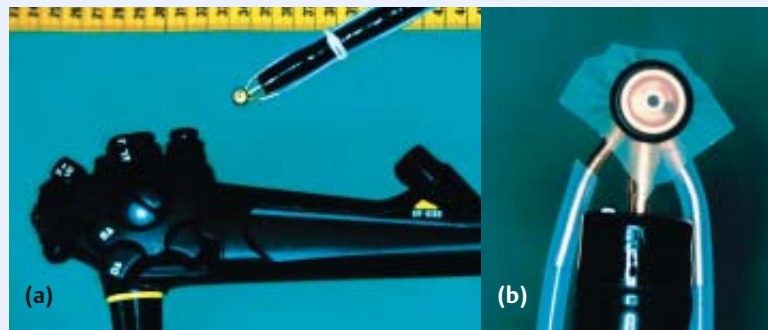
Abb. 1 Lebervenenverschlussdruckgradient



freier Lebervenenendruck geblocker Lebervenenendruck
 HVPG [mmHg] = WHVP – FHVP

Nach Punktion der rechten Vena jugularis interna wird die rechte Lebervene mit einem Ballonkatheter sondiert und der Druck gemessen (freier Lebervenenendruck, FHVP). Danach wird der Ballon geblockt und der geblockte Lebervenenendruck (WHVP) gemessen. Der Lebervenenverschlussdruckgradient HVPG ist der Gradient aus WHVP minus FHVP

Abb. 2 Varizendruck



Eine Druckmesssonde sitzt dem Endoskop auf und ermöglicht eine kontinuierliche Druckmessung während der Endoskopie (a, b). Der „Varizendruck“ ist der Gradient aus dem Druck in der Varize (c) und dem Druck im freien Ösophaguslumen (d)

besondere von großen, blutungsgefährdeten Ösophagusvarizen nicht-invasiv vorhersagen zu können. Chalasani zeigte, dass 28% der Patienten mit Thrombozyten unter 88 000/mm³ und einer Splenomegalie große Varizen hatten, während dies nur bei 7% der Patienten ohne diese Symptome der Fall war (4). Eine andere Studie konnte die Faktoren Thrombozytenzahl kleiner 100 000 mm³, Quickwert unter 70% und Pfortaderdurchmesser größer 13 mm identifizieren

(25). Auch das Child-Pugh-Stadium spielt eine Rolle (31). Insgesamt können diese Parameter dabei helfen, das Risiko der Patienten primär einzuschätzen, sie können jedoch die initiale endoskopische Untersuchung von Patienten mit Leberzirrhose keinesfalls ersetzen.

Sind endoskopisch erst einmal Ösophagusvarizen nachgewiesen worden, stellt sich die Frage, wie blutungsgefährdet die Varizen sind. Auch hier ist die Endoskopie rich-

tungsweisend, da das Risiko der ersten Blutung mit der Schwere der Leberzirrhose, der Größe der Varizen und dem Vorhandensein von so genannten „Red Color Signs“ steigt. Diese drei Risikofaktoren bilden die Grundlage des NIEC¹-Index, der es erlaubt, die erste Varizenblutung zu prognostizieren (28). Fortgeschrittenes Alter, Fundusvarizen und Alkoholismus erhöhen das Risiko weiter. 30% aller Patienten mit Leberzirrhose fallen in diese Hochrisikogruppe. Andererseits weist nur ein Drittel der Patienten mit einer Ösophagusvarizenblutung die angesprochenen Risikofaktoren auf, sodass es durch klinische und endoskopische Kriterien allein schwierig, wenn nicht sogar unmöglich ist, die Patienten mit dem höchsten Blutungsrisiko zu identifizieren.

Pfortaderdruck

Ist der Versuch, die portale Hypertension zu quantifizieren, eine Möglichkeit, das individuelle Blutungsrisiko genauer vorherzusagen zu können? Der erhöhte portale Druck steht als pathophysiologisches Korrelat hinter der Bildung von Ösophagus- und Fundusvarizen und kann zur letalen Komplikation der akuten Varizenblutung führen. Auch die Bildung von Aszites und die daraus resultierenden Komplikationen – zum einen das hepatorenale Syndrom, zum anderen die spontan bakterielle Peritonitis – sind Folge der portalen Hypertension. All diese Komplika-

tionen treten ab einem Lebervenenverschlussdruckgradient von 12 mmHg auf, weshalb diese Schwelle die „klinisch signifikante portale Hypertension“ definiert.

Nach Punktion der Vena jugularis interna oder der Vena femoralis wird eine große Lebervene mit einem Ballonkatheter sondiert und der Lebervenenverschlussdruckgradient als Differenz aus freiem und geblocktem Druck bestimmt. Varizen können sich bereits ab einem HVPG von 8 mmHg bilden, bluten können sie allerdings erst ab dem Schwellendruck von 12 mmHg (11). Übersteigt der HVPG 12 mmHg, besteht allerdings kein Zusammenhang mehr zwischen der Höhe des Druckes und der Größe der Varizen bzw. dem Blutungsrisiko (16).

Trotzdem ist der HVPG die beste Möglichkeit, das individuelle Blutungsrisiko und die Überlebenswahrscheinlichkeit abzuschätzen (30), weshalb seine Durchführung bei Patienten mit Leberzirrhose zumindest in hepatologischen Zentren zur Routine werden sollte. Obwohl komplikationsarm, handelt es sich dabei doch um eine invasive Maßnahme. Natürlich wäre eine nicht-invasive Möglichkeit von Vorteil – nicht zuletzt für Verlaufsuntersuchungen.

Varizendruck

Die Vermutung liegt nahe, dass der Druck in den Varizen als dem Ort der Blutung das individuelle Blu-

tungsrisiko besser quantifizieren kann. Ursprünglich wurde der Varizendruck invasiv nach Punktion der Varize gemessen (15). Dieses Verfahren war aber nicht ohne Risiko, inzwischen stehen dafür nichtinvasive Verfahren wie die Ballondruckmessung (12) und die Druckkapsel (21) zur Verfügung.

Die Druckkapsel wird auf ein Gastroskop aufgesetzt und ermöglicht die unblutige Messung des Varizendrucks während einer regulären Gastroskopie. Wie zu erwarten war, zeigen erste Ergebnisse, dass größere Varizen einen höheren Druck haben als kleinere (21). Der Varizendruck verbessert im Gegensatz zum Pfortaderdruck die Vorhersage des Blutungsrisikos (7), wobei ein Schwellenwert von 15,2 mmHg identifiziert werden konnte (20). Die beste Treffsicherheit besteht, wenn der Varizendruck mit den endoskopischen Kriterien des NIEC-Index kombiniert wird (20).

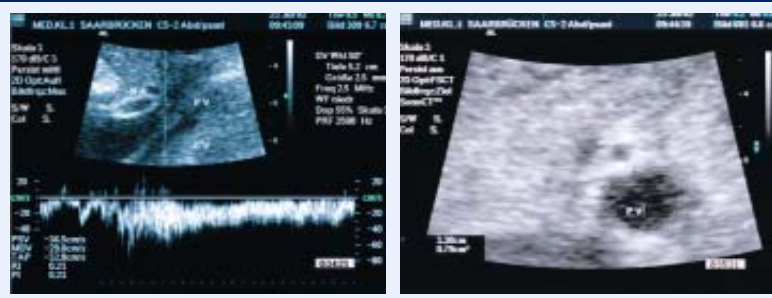
Duplexsonografie

Die Messung von Pfortader- und Varizendruck sind apparativ aufwändige Untersuchungen, die den Patienten belasten. Ideal wäre eine Risikoabschätzung, die gänzlich nichtinvasiv, beliebig wiederholbar, kostengünstig und breit verfügbar wäre. Diese Bedingungen erfüllt die quantitative gepulste Dopplersonografie, kurz Duplexsonografie. Vor zwanzig Jahren wurde sie an der Pfortader erstmalig beschrieben und hat seither unsere Kenntnisse der Physiologie und pharmakologischen Beeinflussbarkeit der portalen Hämodynamik erheblich erweitert.

Bereits die farbkodierte Duplexsonografie kann bei der Stellung der Diagnose die portale Hypertension sicher in eine prähepatische, intrahepatische und posthepatische Form unterscheiden. Quantitative Parameter wie die Blutflussgeschwindigkeit in der Pfortader korrelieren zwar mit der Schwere der portalen Hypertension (19), ohne jedoch eine direkte Aussage über den portalen Druck zuzulassen (26).

Unabhängig davon trägt der so genannte Congestionsindex – also

Abb. 3 Quantitative portale Duplexsonografie



Die Pfortader wird im B-Bild longitudinal im Ligamentum hepatoduodenale dargestellt. Das Sample-Volume im Pfortaderlumen leitet das Dopplerspektrum ab, anhand dessen die portalvenöse Blutflussgeschwindigkeit (PVV) als über die Zeit gemittelte Spitzengeschwindigkeiten errechnet werden. Danach wird die Querschnittsfläche der Pfortader (PVA) von Hand planimetriert. Aus PVV und PVA errechnen sich der portalvenöse Fluss (PVF) und der Congestionsindex

¹ north italian endoscopic club

der Quotient aus der Flussgeschwindigkeit und der Querschnittsfläche der Pfortader – dazu bei, das Risiko für eine Varizenblutung präziser abschätzen zu können (27). Was fehlt, ist jedoch der direkte Vergleich des prädiktiven Werts von Pfortaderdruck, Varizendruck und Duplexsonografie für das Risiko einer akuten Ösophagusvarizenblutung.

■ Prophylaxe
Primärprophylaxe

Ob eine „prä-primäre“ Prophylaxe – also der Versuch, bereits das Entstehen von Ösophagusvarizen zu verhindern – möglich ist, ist momentan nicht gesichert und Gegenstand aktueller Studien. Große Metaanalysen dokumentieren hingegen den Nutzen nichtselektiver Beta-Blocker zur primären Blutungsprophylaxe bei Patienten mit nachgewiesenen Ösophagusvarizen. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist, den portalen Druck unter den für eine Blutung kritischen Schwellenwert von 12 mmHg zu senken (13) oder zumindest eine Senkung um 20% zu erreichen (9).

In praxi wird der Lebervenenverschlussdruckgradient vor der Therapie gemessen. Beta-Blocker werden dann in steigender Dosierung gegeben, bis die Herzfrequenz um 25% abfällt (z.B. Propranolol beginnend mit 80 bis maximal 320 mg täglich). Dieses klinisch praktikable Vorgehen wird jedoch relativiert, dass kein Zusammenhang zwischen dem Abfall der Herzfrequenz und dem Abfall des portalen Drucks und somit einer Reduktion des Blutungsrisikos besteht. Lediglich die Kontrolle des Lebervenenverschlussdruckgradienten vor und während Therapie kann hierüber Auskunft geben.

Nach den oben genannten Kriterien können die so genannten „Responder“ von „Non-Respondern“ unterschieden werden. Bei Respondern mit großen Ösophagusvarizen kann das Blutungsrisiko um bis zu 30% gesenkt werden (5). Der Pfortaderdruck ist also die einzige Möglichkeit, die Patienten zu identifizieren, die eine – lebenslange! – Beta-Blocker-Therapie wirksam vor einer Varizenblutung schützen kann. Wird sie abgesetzt, haben die Patienten

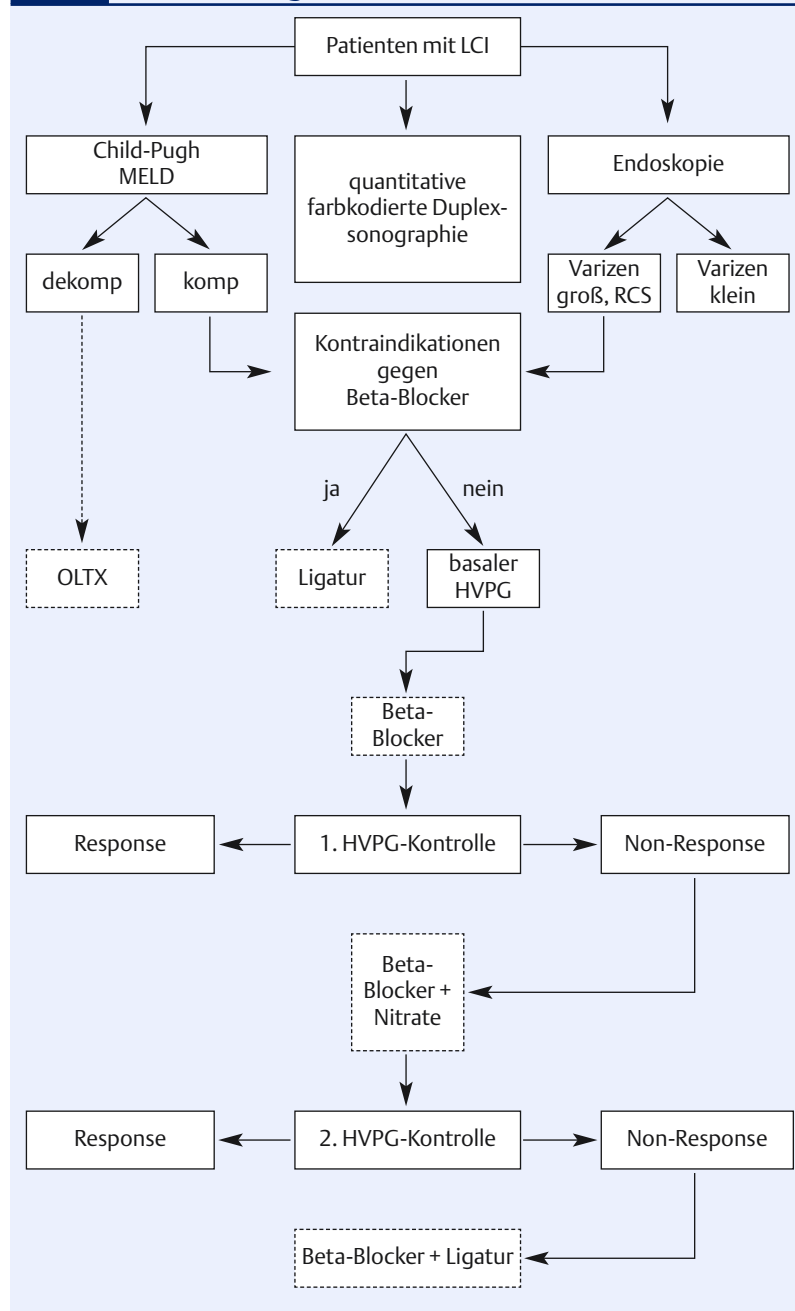
sogar ein höheres Blutungsrisiko als solche, die nie einen Beta-Blocker bekommen haben (1).

Etwa 30% der Patienten jedoch können entweder aufgrund von Kontraindikationen keine Beta-Blocker einnehmen oder sie müssen die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Für diese Fälle gibt es ebenso wie für die Non-Responder keine generelle Therapieempfehlung. So kann eine Monotherapie

mit Nitraten nicht empfohlen werden (10). Auch die Kombination von Beta-Blocker und Nitraten ist der Monotherapie mit Beta-Blockern nicht überlegen (5).

Die prophylaktische endoskopische Varizenligatur kann eine akute Varizenblutung effektiver verhindern als die Beta-Blocker-Therapie, ohne allerdings das Überleben der Patienten zu verbessern (14). Die Überlegenheit der Ligatur gegen-

Abb. 4 Risikostratifizierung und Prophylaxe der akuten Varizenblutung bei Patienten mit Leberzirrhose



Verschiedene Disziplinen – ein Ziel



FACHZEITSCHRIFTEN

Wie im Sport, so haben auch Ärzte in der Klinik das Ziel, ihr Bestes zu geben. Der **Klinikarzt** schafft Synergieeffekte, indem er die Erfahrungen verschiedener Disziplinen miteinander verbindet.

- Interdisziplinäre Fortbildung
- Klinikmanagement
- Fortschritte in der Pharmakotherapie
- Fortbildungsreihe

- Der interessante Fall

Jetzt inklusive Online-Abo:
www.thieme-connect.de

Erscheint 12mal im Jahr.
Jahresbezugspreis 2003: € 84,-
inkl. MwSt. zzgl. Versandkosten.

Interessiert an einem Abo?

- ☎ 0711/8931-333
- ✉ 0711/8931-133
- @ kundenservice@thieme.de
- www.thieme.de

L169

 **Thieme**

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. €-Preise gültig in Deutschland.

über Propranolol und Nitraten konnte Lui kürzlich bei Patienten mit großen Varizen zeigen (18). Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie hat die Ligatur kaum Nebenwirkungen und kein Compliance-Problem. In der Praxis ist die prophylaktische Varizenligatur insbesondere für Patienten mit großen Varizen und Kontraindikationen gegen Beta-Blocker eine sinnvolle Alternative. Bei Patienten mit kleinen Varizen ist dieses Vorgehen hingegen nicht indiziert.

Sekundärprophylaxe

Bleiben die Patienten nach einer Varizenblutung unbehandelt, haben sie ein 70%iges Risiko, eine Rezidivblutung zu erleiden. Wie für die primäre Blutungsprophylaxe sind nichtselektive Beta-Blocker auch bei der sekundären Blutungsprophylaxe Therapie der Wahl, die Dokumentation des Abfalls des Lebervenenverschlussdruckgradienten ist hier ebenfalls entscheidend.

Die medikamentöse Blutungsprophylaxe mit Beta-Blockern ist ebenso effektiv wie die Sklerotherapie (2) oder die Ligatur (24). In einer Studie war die Kombination aus Nadolol und Isosorbid-Mononitrat (ISMN) der Ligatur sogar überlegen (29). Die Kombination von Ligatur, Nadolol und Sucralfat kann wirksamer als die alleinige Ligatur eine Rezidivblutung verhindern (17). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass nicht nur der erhöhte Druck in Pfortader und Varize, sondern auch weitere Faktoren wie die Arrosion der Varizen durch sauren Reflux eine Blutung auslösen können.

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPS) ist bezüglich der Verhinderung einer Rezidivblutung zwar besser als die Ligatur (23). Er wird jedoch nur bei Patienten implantiert, die trotz erfolgter endoskopischer Varizeneradikation eine Rezidivblutung erlitten haben (8). Dabei müssen natürlich die Kontraindikationen für einen TIPS – wie Tumorleiden in der Leber oder Leberinsuffizienz – beachtet werden. Haben Patienten mit rezidivierenden Varizenblutungen eine gute Leberfunktion, bieten sowohl TIPS als auch der chirurgi-

sche Shunt einen sicheren Schutz vor einer Varizenblutung. Ist die Leberfunktion allerdings bereits eingeschränkt, kann ein TIPS nur noch eine „Brücke zur Transplantation“ sein, für welche die Patienten dann rasch evaluiert werden müssen.

Can a Catastrophe be Prevented? – Risk Stratification and Prophylaxis of Acute Variceal Bleeding

All patients with cirrhosis of the liver should undergo endoscopic screening for the presence of oesophageal varices. If none are to be found, patients with compensated cirrhosis should be given screening endoscopies every two to three years. If small varices are found, repeat endoscopies at intervals of one to two years will serve to detect any size increase in the varices. If large varices are already present, further endoscopic screenings are obviated. For primary bleeding prophylaxis, all patients with cirrhosis and middle-sized or large varices should receive permanent treatment with non-selective beta blockers. Nitrates are no alternative. As a prophylactic measure against recurrent bleeding, beta blockers are the treatment of choice. If, however, patients have contraindications, or if they have bled while on beta blocker treatment, ligation is a recommended alternative. Should recurrent bleeding occur despite successful variceal eradication, a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) or surgical shunt represent effective rescue measures. Patients with poor liver function should, however, then be promptly evaluated for a liver transplant.

Key Words

liver cirrhosis – portale hypertension – oesophageal varices – bleeding – prophylaxis – therapy – variceal pressure – portale pressure

Literatur bei den Verfassern / bei der Redaktion

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Peter Schiedermaier
Medizinische Klinik I
Klinikum Saarbrücken
Winterberg 1
66119 Saarbrücken