

Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung

Rezidivierende Blutungen aus gastrointestinalen Angiodysplasien

Melanie Bettina Greisinger^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Barbara Biedermann^{a, b}

^a Praxis für Allgemeine Innere Medizin, Adetswil; ^b Departement Klinische Forschung, Universität Basel



Hintergrund

Gastrointestinale Angiodysplasien (GIAD) sind nur für 2–8% aller Fälle von gastrointestinalen Blutungen verantwortlich [1]. Mit ca. 40% sind sie jedoch eine häufige Ursache okkulten Blutungen beim älteren Menschen [2]. Die Art der klinischen Manifestation reicht von akuten, hämodynamisch relevanten Blutungen bis hin zur schleichend auftretenden, chronischen Eisenmangelanämie. Die Behandlung von GIAD stellt bei den oft älteren, multimorbiden Patienten ein klinisches Problem dar. Der endoskopische oder chirurgische Therapieansatz allein ist wegen der oft schwer zugänglichen, multifokalen Blutungsquellen und der hohen Rezidivrate langfristig nicht immer wirksam [1, 3]. Deshalb erfordert die erfolgreiche Behandlung von GIAD manchmal auch eine Systemtherapie [4–6].

Anhand der vorliegenden Fallbeschreibung stellen wir einen multimodalen Therapieansatz vor, bei dem mit dem langwirksamen Somatostatinanalog Octreotid auch eine solche Systemtherapie zum Einsatz kommt. Wir gehen in der Diskussion der Frage nach, wie Angiodysplasien entstehen, warum und wie Somatostatinanaloga in dieser Situation wirken und welches die offenen Fragen bei der Behandlung dieser Krankheit sind.



Melanie Bettina Greisinger

Fallbericht

2011 entwickelte der damals 73-jährige Patient und passionierte Velofahrer eine instabile Angina pectoris. Im Rahmen der Koronarintervention fiel auch eine Eisenmangelanämie auf. Es wurden neu Acetylsalicylat und Clopidogrel in die Medikation aufgenommen, worunter die Eisenmangelanämie sich verschärfte. Schon ein Jahr vor der Manifestation der koronaren Herzkrankheit beobachtete unser Patient einen Leistungsabfall beim Velofahren, der dem dokumentierten, anfänglich schleichenden Hämoglobinabfall entsprach (Abb. 1).

Die Müdigkeit und Abgeschlagenheit des Patienten persistierten trotz erfolgreicher Revaskularisation. Er berichtete zudem über unangenehm riechende, dunkle Defäkationen und gelegentlich Bauchschmerzen. Als Blutungsquelle wurde bei positiven Haemocult®-Tests der Gastrointestinaltrakt identifiziert. Zur Lokalisation der Blutungsquelle erfolgten zunächst eine Gastro- und eine Kolonoskopie. Dabei zeigten sich eine leichtgradige Bulbitis duodeni sowie eine *Helicobacter-pylori*-positive Gastritis, welche die Anämie hätten erklären können. Zwei Kolonpolypen kamen als Blutungsquelle nicht infrage. Eine Protonenpumpenhemmer(PPI)-Therapie über vier Wochen wurde durchgeführt und die Infektion erfolgreich eradiziert. Der gastrointestinale Blutverlust persistierte jedoch.

In einer Verlaufsgastroskopie zwei Monate später zeigte sich erstmals eine Angiodysplasie im Duodenum. Die Kapselendoskopie [7] ergab mehrere kleine Angiodysplasien im Duodenum respektive proximalen Jejunum sowie eine weitere Läsion im distalen Jejunum. Als Ursache für die multifokalen Angiodysplasien wurde bei unserem Patienten eine Aortenstenose klinisch und echokardiographisch ausgeschlossen. Er hat eine koronare Herzkrankheit und eine arterielle Hypertonie. Seine Von-Willebrand-Faktor(vWF)-Werte lagen im unteren Normbereich oder waren diskret erniedrigt und blieben bei Blutgruppe O diagnostisch unschlussig (Tab. 1).

Für einen Morbus Osler-Rendu-Weber sprach neben den GIAD ein auffälliges Lippenhämangiom. Der Patient litt jedoch nie unter Nasenbluten, und auch die

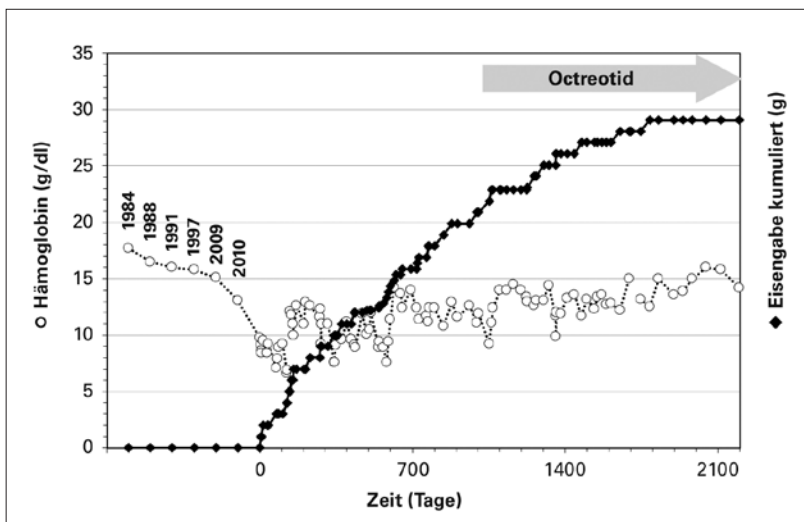


Abbildung 1: Effekt von Octreotid auf die Eisensubstitution und den Hämoglobinspiegel.

Tabelle 1: Ergebnis der Von-Willebrand-Faktor-Bestimmung.

Parameter	Referenzwerte	19.7.2011	19.2.2019
aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit, [sec])	25–35	28,0	34,2
Faktor VIII (funktionell, [%])	50–200		61
Von-Willebrand-Faktor (funktionell, [%])	50–200	49	42
Von-Willebrand-Faktor (Antigen, [%])	50–200	51	48

Familienanamnese ist für diese Erkrankung unauffällig.

Die schwere Eisenmangelanämie konnte nur mit parenteraler Eisensubstitution behandelt werden (Abb. 1). Die Angiodysplasien im oberen Gastrointestinaltrakt wurden im Jahr 2012 dreimal mit dem Argonbeamer koaguliert ohne nachhaltigen Erfolg auf den Blutverlust. In dieser Situation entschieden wir uns für eine Behandlung mit Octreotid in der Depot-Form. Bei unserem Patienten wurde die Therapie im März 2014 eingeleitet. Der Patient erhält bis heute alle vier bis sechs Wochen eine Injektion von 20 mg [4]. Schon nach den ersten Injektionen fühlte sich der Patient deutlich besser, und der Hämoglobinwert normalisierte sich (Abb. 1). Vor Octreotid benötigte der Patient 8 g/Jahr parenterale Eisensubstitution zur Erzielung eines durchschnittlichen Hämoglobinwertes von 10,2 g/dl, verglichen mit 2 g/Jahr für ein mittleres Hämoglobin von 13,6 g/dl unter Octreotid.

Diskussion

Die hier beschriebene Patientengeschichte ist – wegen der über 30-jährigen Beobachtungszeit, den ätiopathogenetischen Überlegungen und der erfolgreichen Behandlung mit Octreotid – bemerkenswert.

GIAD sind rein deskriptiv definiert als kleine, oberflächlich gelegene und endoskopisch gut erkennbare Gefäßläsionen. Über die Inzidenz und den Spontanverlauf von Angiodysplasien liegen wenig publizierte Daten vor, da asymptomatische Patienten nicht systematisch mit der Frage nach einer Blutungsquelle untersucht werden. In einer retrospektiven Analyse von Screening-Kolonoskopien, die bei Patienten über 50 zur Identifikation von Polypen durchgeführt wurden, fanden sich bei 8/964 (0,83%) Patienten Angiodysplasien [8]. Wenn auf Patienten mit okkulten gastrointestinalen Blutungen fokussiert wird, werden in über 40% Angiodysplasien als Blutungsquelle entdeckt [2]. Unser Patient kann dieser Gruppe zugerechnet werden, da auch bei ihm Angiodysplasien im Magen, Duodenum und Jejunum identifiziert wurden.

Angiodysplastische Läsionen kommen sowohl im Rahmen einer kongenitalen Ursache (z.B. M. Osler-Rendu-

Weber) als auch erworben vor. Man vermutet, dass die erworbenen, sogenannten idiopathischen, Formen im Verlauf ischämisch-degenerativer Prozesse entstehen [9, 10]: Eine venöse Stase, verbunden mit einem angiogenen Stimulus, führt im Verlauf zur Gefässektasie und zur Ausbildung regelrechter arteriovenöser Verbindungen [9]. Gerinnungsstörungen können den Blutverlust akzentuieren. Bei unserem Patienten führte die Eisenmangelanämie zur Demaskierung der koronaren Herzkrankheit und die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung nach der Koronarintervention erwies sich als Treiber für das Fortbestehen des gastrointestinalen Blutverlustes. Als Träger der Blutgruppe O hat er einen zusätzlichen Risikofaktor für gastrointestinale Blutungen [11]. Zudem könnte er einen M. Osler-Rendu-Weber oder einen M. von Willebrand haben.

Die Erstlinientherapie von GIAD basiert auf der endoskopischen Ablation mittels Argonplasma-Koagulation (APC) oder Elektrokauterisierung [12, 13]. Die Effektivität der endoskopischen Blutungskontrolle liegt bei 80–90%, die Rezidivblutungsrate ist jedoch mit 20–30% recht hoch [14, 15]. Dies liegt daran, dass mit der Elimination einer umschriebenen Blutungsquelle die Ursache der Entstehung von Angiodysplasien nicht behoben wird. Da es sich bei den erworbenen Angiodysplasien um eine Systemerkrankung handelt, ist ein pharmakologisch-medikamentöser Therapieansatz sinnvoll. So wurden in diversen klinischen Studien hormonelle (Östrogen/Progesteron- oder Somatostatinanaloga) und antiangiogene Behandlungen (Thalidomid, Lenalidomid) untersucht [12, 16, 17]. Somatostatin ist ein zyklisches Peptid mit kurzer Halbwertszeit, das die Sekretion von Wachstumshormon, thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), Gastrin, Insulin, Glukagon, vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) und anderen intestinalen Hormonen hemmt [18]. Zudem hat es über den Somatostatinrezeptor 2 auch eine antiangiogene und vasokonstriktive Wirkung [19, 20]. Thalidomid und sein besser verträgliches Analogon Lenalidomid hemmen die endotheliale Expression von «vascular endothelial growth factor» (VEGF) und sind daher direkt antiangiogen wirksam [21]. Lenalidomid wurde bisher erfolgreich zur Behandlung von GIAD bei Patienten mit M. von Willebrand eingesetzt, weil bei diesen Patienten durch die reduzierte vWF-Wirkung nicht nur eine Gerinnungsstörung vorliegt, sondern die Angiogenese stimuliert ist [22, 23].

Eine aktuelle Übersicht über die Datenlage kommt zum Schluss, dass langwirkende Somatostatinanaloga zur Zeit die sicherste und wirksamste Pharmakotherapie blutender Angiodysplasien darstellen [16]. Da diese Therapieform jedoch relativ hohe Kosten (CHF 1200

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Barbara Biedermann
Stapfetenstrasse 18
CH-8345 Adetswil
barbara.biedermann[at]
unibas.ch

pro Injektion) verursacht und deshalb auch eine Kostengutsprache der jeweiligen Krankenkasse eingeholt werden muss, stellt die Behandlung mit Somatostatinanaloga keine Therapie der ersten Wahl dar. Der Einsatz von Somatostatinanaloga ist insbesondere dann sinnvoll, wenn bei rezidivierenden Blutungen aus An-

giodyplasien mit der endoskopischen Blutstillung kein dauerhafter Erfolg erzielt werden kann.

Schlussfolgerungen

Langwirksame Somatostatinanaloga bringen Patienten mit blutenden GIAD in klinische Remission und verbessern ihre Lebensqualität markant. Sie heilen jedoch die idiopathische Form der Erkrankung nicht. Zu diesem Zweck wären systemische Therapieansätze zu prüfen, welche die Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt im Alter nachhaltig optimieren. Gemäss einer kürzlichen Publikation sind Patienten mit Blutgruppe O durch Gastrointestinalblutungen gefährdet [11]. Die bei diesen Patienten tieferen vWF-Spiegel könnten sowohl über die vermehrte Blutungsneigung als auch über die Ausbildung von GIAD zu diesem Phänomen beitragen.

Disclosure statement

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08367>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Gastrointestinale Angiodysplasien (GIAD) sind eine häufige Ursache okkulten Blutungen beim älteren Menschen.
- Bestimmte medizinische Zustände können die Entwicklung von Angiodysplasien begünstigen: z.B. Morbus (M.) von Willebrand, hereditäre Teleangiektasien (M. Osler-Rendu-Weber), eine Aortenstenose, Blutgruppe O oder Gerinnungsstörungen.
- Somatostatinanaloga sind in Bezug auf rezidivierende Blutungen aus GIAD therapeutisch schnell, nebenwirkungsarm und sicher wirksam. Sie verringern oder stoppen die Blutungen, führen zu einer signifikanten Stabilisierung des Hämoglobinspiegels im Serum und reduzieren den Bedarf an Eisentransfusionen oder Blutprodukten.
- Die relativ hohen Kosten der Behandlung mit Octreotid müssen im Einzelfall im Verhältnis zum individuellen Nutzen abgewogen werden.