

Notfall

Medizin
in der täglichen Praxis

Medikamentöse Behandlung
in der Notfallsituation

**Lebensgefahr
bei Ösophagus-
varizenblutung**

 **KARL Demeter Verlag**

Medikamentöse Behandlung in der Notfallsituation

Lebensgefahr bei Ösophagusvarizenblutung

K.-D. Döhler, K. Forssmann, P. Mentz, Hannover

NOTFALLMEDIZIN 27 (2001), 414

Blutungen aus Ösophagusvarizen stellen eine akute und potenziell lebensgefährliche Komplikation der portalen Hypertension dar. Bei Verdacht auf Ösophagusvarizenblutung ist eine effektive und schnelle Therapie unerlässlich, da die Gefahren des Verblutens, eines Kreislaufschocks sowie des Leberausfallkomas bestehen.

In jüngster Zeit rückt unter diesen Bedingungen die medikamentöse Therapie nicht nur als adjuvante Therapie zur Sklerosierung, sondern auch als Erstmaßnahme im Notfall verstärkt in den Vordergrund (1–7). Die Rationale dieser Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen ist die Blutstillung durch portale Druckminderung und Verminderung des Blutflusses in den Varizen (Abb. 1).

Blutstillung durch Reduktion des portalen Drucks

Vasoaktive Medikamente

Konstriktion der splanchnischen Blutgefäße

Minderung des portalvenösen Blutflusses

Reduktion des Portaldrucks

Minderung des Varizenwanddrucks und -durchmessers, Erhöhung der Varizenwanddicke

Senkung der Varizenwandspannung

Minderung/Sistierung der varikösen Blutung

Ziel der Notfallbehandlung von Ösophagusvarizenblutungen ist die Minderung des Portaldrucks. Diese Druckreduzierung wird durch vasoaktive Medikamente, wie dem Terlipressin, erzielt, die den portalvenösen Blutfluss verringern.

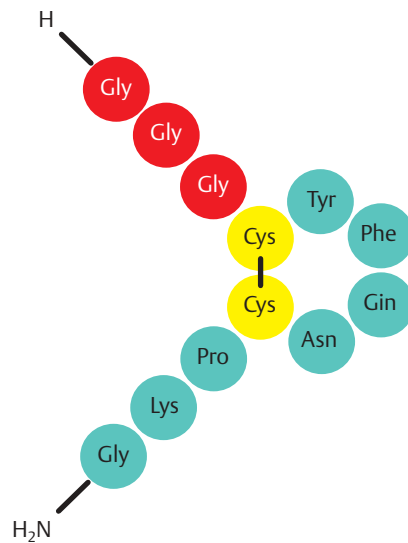
Medikamentöse Therapie als Erstmaßnahme

Zumindest für das vasoaktive Terlipressin, das innerhalb weniger Minuten den portalvenösen und intravarikösen Druck senkt, ist der therapeutische Erfolg vergleichbar mit dem der Notfallsklerosierung oder der Ballontamponade – und dies bei deutlich geringeren Nebenwirkungen (3–5, 8). Außerdem ist die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten schnell verfügbar, jederzeit ohne organisatorischen Aufwand möglich und kann bereits am Notfallort oder im Notarztwagen eingesetzt werden (7, 9). Die medikamentöse Therapie kann somit Leben retten, wenn die Expertise erfahrener Endoskopiker nicht sofort verfügbar ist.

Terlipressin ist neben Vasopressin der einzige Wirkstoff, der zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen ist. Eine große Zahl klinischer Studien hat die Wirksamkeit von Terlipressin sowohl bei der Erstmaßnahme, als auch bei der Therapieunterstützung und zur Vermeidung von Rezidivblutungen bestätigt (7, 10–16). Neben seiner portaldrucksenkenden und blutstillenden Wirkung ist Terlipressin der einzige Wirkstoff, der die Mortalität signifikant reduziert (1, 4, 5, 8, 17–19).

Bolusapplikation mit langdauernder Wirkung

Die Applikation von Terlipressin ist einfach, da es als Bolus gegeben werden kann und schnell wirkt. Mit einer Bolusinjektion von Terlipressin gelingt es innerhalb von zehn bis zwölf Minuten, eine Ösophagusvarizenblutung für die Dauer von vier bis sechs Stunden zu stillen. Bereits nach zwei Minuten geht der Varizenruck zurück (20). Dem Notarzt



wird somit ermöglicht, dem Patienten bereits am Notfallort Hilfe zu bringen, einen Schockzustand zu bekämpfen oder zu verhüten und die Blutung zum Stillstand zu bringen (7). Im Krankenhaus können dann später in Ruhe geeignete weitere Therapiemöglichkeiten diskutiert und eingeleitet werden.

Somatostatinanaloge nicht zugelassen

Gegenwärtig werden unter diesen Bedingungen noch häufig Somatostatin und Octreotid eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe nicht zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen sind. Auf der Basis von Placebo-kontrollierten Studien ist die Datenlage hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die akute Blutung kontrovers. Verschiedene Studien (21, 22) sowie vier Metaanalysen (2, 21, 23, 24) und mehrere Übersichtsarbeiten (1, 8, 25, 26) kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass es keine konkreten Hinweise für eine Varizenblutstillende Wirkung von Somatostatin und Octreotid gibt. Diese Schlussfolgerung wird durch Befunde unterstützt, die zeigen, dass weder Somatostatin noch Octreotid den Druck in Pfortader, Lebervenen oder Varizen dauerhaft reduzieren (21, 27–35). Im Gegenteil kann der intravariköse Druck unter Octreotid initial sogar ansteigen (20, 36). Außerdem hält die Wirkung von Octreotid nur wenige Minuten an mit einer nachfolgenden Tachyphylaxie (37, 38).

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Klaus-Dieter Döhler
Curatis Pharma GmbH
Karl-Wiechert-Allee 76
30625 Hannover
doehler@curatis-pharma.de

Literatur

1. Bosch J.: The sixth Carlos E. Rubio Memorial Lecture. Prevention and treatment of variceal hemorrhage. *P R Health Sci J* 19 (2000), 57–67
2. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J.: The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 22 (1995), 332–354
3. Escorsell A. et al.: Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 32 (2000), 471–476
4. Ioannou G, Doust J, Rockey DC: Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1 (2001), 1–22
5. Jalan R., Hayes P.C.: UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 46 (2000), Suppl. III, iii1–iii15
6. Lebec D.: A discussion of how terlipressin limits mortality in cases of bleeding oesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10 (1998), 549–552
7. Levacher S. et al.: Early administration of terlipressin plus glyceryltrinitrate for upper gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *Lancet* 346 (1995), 865–868
8. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J.: Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Sem. Liver Disease* 19 (1999), 475–505
9. Gross M., Zoller W.G.: Medikamentöse Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung – Ergänzung oder Alternative zur endoskopischen Therapie? In: Zoller W.G., Gross M., (eds.), Karger, Basel, 1998
10. D'Amico G. et al.: Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized clinical trial. *J Hepatol* 20 (1994), 206–212
11. Freeman J.G. et al.: Controlled trial of terlipressin ('glypressin') versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. *Lancet* (1982), 62–68
12. Freeman J.G., Cobden M.D., Record C.O.: Placebo-controlled trial of terlipressin (glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 11 (1989), 58–60
13. Lee W.C. et al.: Haemodynamic effects of a combination of prazosin and terlipressin in patients with viral cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 96 (2001), 1210–1216
14. Söderlund C. et al.: Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand. J Gastroenterol* 25 (1990), 622–630
15. Walker S., Kreichgauer H.-P., Bode J.C.: Terlipressin (glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices – final report of a placebo-controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 34 (1996), 692–698
16. Walker S.m et al.: Terlipressin in bleeding esophageal varices. A placebo controlled double-blind study. *Hepatology* 6 (1986), 112–115
17. Burroughs A.K.: Pharmacological treatment of acute variceal bleeding. *Digestion* 59 (1998), Suppl. 2, 28–36
18. Bosch J., Garcia-Pagan J.C.: Complications of Cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 32 (2000), Suppl. 1, 141–156
19. McCormack G., McCormick P.A.: Disease management: A practical guide to the management of oesophageal varices. *Drugs* 57 (1999), 327–335
20. Nevens F. et al.: Assessment of variceal pressure by continuous non-invasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide. *Gut* 38 (1996), 129–134
21. Götzsche P.C. et al.: Somatostatin vs placebo in bleeding oesophageal varices: randomized trial and meta-analysis. *Brit Med J* 310 (1995), 1495–1498
22. Valenzuela J.E. et al.: A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology* 10 (1989), 958–961
23. Götzsche P.C.: Somatostatin or octreotide for acute bleeding oesophageal varices (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Update Software (www.update-software.com), Oxford, 2001
24. Bosch J.: Medical treatment of portal hypertension. *Digestion* 59 (1998), 547–555
25. Burroughs A.K., Bosch J.: Clinical manifestations and management of bleeding episodes in cirrhotics. In: McIntyre N. et al. (eds): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Oxford University Press (Vol. I), Oxford, 1991
26. Goulis J., Burroughs A.K.: Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion* 60 (1999), Suppl. 3, 25–34
27. Bosch J., Kravetz D., Rhodes J.: Effects of somatostatin on hepatic and systemic haemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 80 (1981), 518–525
28. Eriksson L.S. et al.: Influence of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Clin Physiol* 4 (1984), 5–11
29. Kleber G. et al.: Somatostatin does not reduce oesophageal variceal pressure in liver cirrhotics. *Gut* 29 (1988), 153–156
30. Mastai R. et al.: Effects of continuous infusion and bolus injections of somatostatin on azygous blood flow and hepatic and systemic haemodynamics in patients with portal hypertension. Comparison with vasopressin. *J Hepatol* 3 (1986), Suppl 1, 53
31. Merkel C. et al.: Effect of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Digestion* (1985) 32, 93–98
32. Sonnenberg A., West C.: Somatostatin reduced gastric mucosal flow in normal subjects but not in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 24 (1983), 148–153
33. Lin H.C. et al.: Haemodynamic effects of a combination of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 4 (1996), Suppl. 24, 1649
34. Møller S. et al.: Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 26 (1997), 1026–1033
35. Avgerinos A. et al.: The effect of somatostatin and octreotide on intravascular esophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 22 (1995), 379–380
36. Primignani M. et al.: Short-term effect of octreotide on intraoesophageal varices pressure: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 6 (1994), 1027–1031
37. Escorsell A.A. et al.: Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 120 (2001), 161–169
38. Londong W.: Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric function of healthy subjects during one-week administration. *Gastroenterology* 96 (1989), 713–722

Impressum

Sonderdruck aus *Notfallmedizin* 8+9/01

Redaktion: Uwe Glatz

Herstellung/Layout: Silvia Nastav

Titelbild: Praxis der therapeutischen Endoskopie, N. Soehendra et al., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997

Verlag:

Karl Demeter Verlag im
Georg Thieme Verlag,
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

haemopressin®

*Bei Oesophagus-
varizenblutung.*



*haemopressin®
rettet Leben.*

Curatis

Pharma GmbH

Meduna

haemopressin®

Wirkstoff: Terlipressinacetat

Verschreibungspflichtig

Zusammensetzung: 1 Injektionsflasche mit 11 mg Trockensubstanz enthält: 1,0 mg Terlipressinacetat 5 H₂O. *Sonstige Bestandteile:* 1 Injektionsflasche mit 11 mg Trockensubstanz enthält Mannit. 1 Injektionsflasche mit 5 ml Lösungsmittel enthält Natriumchlorid 0,045 g, Wasser für Injektionszwecke 4,955 g, Schutzgas: Stickstoff. **Anwendungsgebiete:** Ösophagusvarizenblutung.

Gegenanzeigen: Schwangerschaft; septischer Schock. Durch seine Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus kann haemopressin® im ersten Trimenon abortiv wirken. Weiterhin schließen Befunde experimenteller Studien an trächtigen Kaninchen die Möglichkeit einer Störung der Organogenese auch beim Menschen nicht aus.

haemopressin® soll bei folgenden Begleiterkrankungen mit Vorsicht und unter strenger Überwachung der Patienten eingesetzt werden: Asthma bronchiale, Hypertonie, Gefäßerkrankungen (z.B. der Koronargefäße, fortgeschrittene Arteriosklerose), Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz. **Nebenwirkungen:** Bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen mit haemopressin® (1 mg i.v. und mehr) können folgende Nebenwirkungen eintreten: Infolge der vasokonstriktorischen Wirkung treten Gesichts- und Körperblässe sowie ein leichter Blutdruckanstieg auf, der bei Hypertonikern stärker ausgeprägt ist. Seltener sind Herzrhythmusstörungen, verlangsamter Herzschlag und Koronarinsuffizienz vorgekommen. Gelegentlich traten Kopfschmerzen sowie in Einzelfällen lokale Hautnekrosen auf. Terlipressin führt durch seine kontrahierende Wirkung zu einer Erhöhung der Darmmotilität, die gelegentlich abdominale Krämpfe, Übelkeit oder Diarrhöe hervorrufen kann. Durch Konstriktion der Bronchialmuskulatur kann es in Einzelfällen zu Atemnot kommen. Es können Krämpfe der Uterusmuskulatur sowie Durchblutungsstörungen des Myo- und Endometriums auftreten. Terlipressin hat zwar nur noch etwa 3% der antidiuretischen Wirkung des nativen Vasopressins, doch kann es in Einzelfällen zu Hyponatriämien und Hypokaliämien kommen, worauf bei Patienten mit bereits bestehenden Störungen des Elektrolythaushaltes besonders zu achten ist. **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Großpackung (N 2): 5 Injektionsflaschen mit je 1,0 mg Terlipressinacetat 5 H₂O und Mannit als Trockensubstanz und 5 Injektionsflaschen mit je 5 ml isotonischer Natriumchlorid-Lösung. **Stand der Information:** August 2001

Pharmazeutischer Unternehmer: Curatis Pharma GmbH, Karl-Wiechert-Allee 76, 30625 Hannover, Tel.: 05 11-5 30 45 11, Fax: 05 11-65 17 35

Vertrieb: Meduna Arzneimittel GmbH, Ernst-Grote-Straße 23, D-30916 Isernhagen, Tel.: 05 11/6 15 13 72, Fax: 05 11/6 15 13 75