

K.-D. Döhler^{1, 2}
S. Walker³
P. Mentz²
K. Forssmann^{2, 4}
M. Staritz⁵

Wirkmechanismen der vasokonstriktiven Therapie der Ösophagusvarizenblutung

Vasoconstrictive Therapies for Bleeding Esophageal Varices and their Mechanisms of Action

Zusammenfassung

Die Ösophagusvarizenblutung ist ein akuter Notfall mit hoher Sterblichkeitsrate, bei dem die schnelle Therapie mit einem vasokonstriktiven Medikament Leben retten kann, wenn die Expertise erfahrener Endoskopiker nicht sofort verfügbar ist. Vaso-konstriktive Medikamente wie Terlipressin, Vasopressin, Somatostatin oder Octreotid sind nicht nur als Erstmaßnahme geeignet, sondern erhöhen als adjuvante Therapie die Erfolgsaussichten endoskopischer Maßnahmen. Als Arzneimittel behördlich zugelassen für diese Indikation sind nur die Wirkstoffe Terlipressin und Vasopressin, wobei Terlipressin wegen seiner besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bevorzugen ist. Während der Wirkmechanismus von Terlipressin auf die Blutstillung und auf die gestörten Kreislaufverhältnisse bekannt ist, sind die Wirkmechanismen von Somatostatin und Octreotid bislang unklar. Auch hat sich die Wirksamkeit von Somatostatin und Octreotid gegenüber Placebo weniger deutlich ergeben als die von Terlipressin. Terlipressin kontrahiert die dilatierten splanchnischen Blutgefäße, so dass weniger Blut in die Portalvene fließt. Damit reduziert sich der portalvenöse Druck, die portokavalen Umgehungskreisläufe werden entlastet, der Druck in den Varizen wird reduziert und die Blutung wird gestillt. Zusätzlich korrigiert Terlipressin die zentrale und arterielle Hypovolämie und dämpft die erhöhte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems. Konsequenzen sind die Entlastung des Herzens, eine bessere Durchblutung der Organe – Leber und Nieren eingeschlossen – sowie eine Verbesserung der hyperdynamen Kreislaufsituation und eine Erhöhung der Überlebensrate.

Abstract

Variceal bleeding is one of the most dramatic complications in gastroenterology and has a high mortality rate. Early treatment with vasoactive drugs can save lives when skilled endoscopists are not immediately available. Vasoactive drugs like terlipressin, somatostatin or octreotide are not only indicated as first-choice emergency treatment, but they also increase the success rate of endoscopic treatments. Whereas the efficacy and mechanisms of action of terlipressin to arrest haemorrhage and to improve the disturbed cardiovascular situation of cirrhotic patients, including those with hepatorenal syndrome, are well documented, the efficacy and mechanisms of action of somatostatin and octreotide remain unclear and uncertain. On account of its vasoconstrictive effects on the dilated splanchnic blood vessels, terlipressin reduces blood flow into the portal vein and, thus, reduces portal venous pressure and blood flow through porto-systemic shunts. As a consequence, variceal bleeding is arrested, central and arterial hypovolaemia is corrected, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system as well as the sympathetic nervous system is reduced, leading to lower intrahepatic and intrarenal resistance. The result is an improvement of organ perfusion – including perfusion of the kidneys and the liver – as well as an improvement of the hyperdynamic cardiovascular situation and a better survival rate. Whereas terlipressin has been shown to stimulate kidney function and to prolong survival time in patients with bleeding esophageal varices as well as those with hepatorenal syndrome, no such promising effects were observed with somatostatin or octreotide.

affiliation

¹ Medizinische Hochschule Hannover

² Curatis Pharma GmbH, Hannover

³ Innere Abteilung I, Krankenhaus Bietigheim, Bietigheim-Bissingen

⁴ Biomet Deutschland GmbH, Heidelberg

⁵ Medizinische Klinik, Kliniken Schwenningen, Villingen-Schwenningen

correspondence

Prof. Dr. Klaus-D. Döhler · Karl-Wiechert-Allee 76 · 30625 Hannover · E-mail: doehler@curatis-pharma.de

manuscript received: 22.11.2002 · manuscript accepted: 4.6.2003

bibliography

Z Gastroenterol 2003; 41: 1001–1016 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Schlüsselwörter

Hepatorenales Syndrom · hyperdynamer Blutkreislauf · Leberzirrhose · Octreotid · Ösophagusvarizenblutung · pharmakologische Wirkmechanismen · portale Hypertonie · Somatostatin · Terlipressin · zentrale Hypovolämie

Key words

Central hypovolaemia · hepatorenal syndrome · hyperdynamic circulation · liver cirrhosis · octreotide · esophageal varices bleeding · pharmacological mechanisms · portal hypertension · somatostatin · terlipressin

Veränderte Kreislagsituation bei Leberzirrhose

Die häufigste Folge der Leberzirrhose ist die portale Hypertonie. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose kommt es zur Ausbildung portaler Hypertonie mit einem Druck von mehr als 8 mm Hg. Aufgrund erhöhten intrahepatischen Widerstandes bilden sich portosystemische Umgehungskreisläufe zwischen dem venösen Einzugsgebiet der Pfortader und dem kavalen Abstromgebiet. Das wichtigste Kollateralsystem bei portaler Hypertonie für den venösen Abfluss stellt die Vena coronaria ventriculi in ösophageale Venen und anschließend in die Vena azygos dar. Diese Venen sind dünne, oberflächlich gelegene Blutgefäße, durch die etwa 60 bis 80% des mesenterischen Blutes an der Leber vorbeifließen. Der intravasale Druck steigt in diesem Kollateralkreislauf stark an. Die Venen erweitern sich und es kommt zur Ausbildung von Ösophagusvarizen. Deren Wand ist dünn und verwundbar und kann bei geringfügigen Anlässen rupturieren. Ösophagusvarizenblutungen sind mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie ist die Aufrechterhaltung einer normalen Blutverteilung durch das kardiovaskuläre System nicht gewährleistet. Die splanchnischen Arterien und Arteriolen sind dilatiert, der vaskuläre Widerstand ist erniedrigt und das Blutvolumen in den splanchnischen Gefäßen ist erhöht. Die splanchnische arterielle Vasodilatation erhöht nicht nur die portale Hypertonie, sondern zieht auch den systemischen arteriellen Blutkreislauf in Mitleidenschaft. Es kommt zum so genannten „hyperdynamen Blutkreislauf“ mit erhöhtem Herzzeitvolumen, verringertem vaskulären Widerstand und arterieller Hypotonie. Das zentrale und arterielle Blutvolumen – dies ist das effektive Blutvolumen und umfasst das Blut in den Herzkammern, in der Lunge und in den Hauptschlagadern – wird dabei gemindert [1–7].

Im Einzelnen ist die portale Hypertonie mit folgenden kardiovaskulären Veränderungen assoziiert:

- Die Blutgefäße im Splanchnikusbereich sind dilatiert [1, 4, 6].
- Das periphere Blutvolumen ist erhöht [1, 4, 6].
- Zentrales und arterielles Blutvolumen sind erniedrigt [1, 3–7].
- Der systemische vaskuläre Widerstand ist erniedrigt [1, 3, 5, 6].
- Der systolische, der diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck sind erniedrigt, insbesondere tagsüber, weniger während der Nacht [3].
- Herzfrequenz und Herzzeitvolumen sind erhöht [5, 8, 9].
- Die arterielle Compliance ist erhöht [2, 10].
- Nierendurchblutung und die Durchblutung anderer lebenswichtiger Organe sind gemindert [11, 12].

Splanchnische Hypervolämie – zentrale Hypovolämie bei Leberzirrhose

Verursacht wird die Fehlverteilung des Blutvolumens durch periphere und splanchnische arterielle Vasodilatation. Als Verursacher dieser Vasodilatation sind systemisch und lokal wirkende Vasodilatoren im Gespräch wie Stickstoffmonoxid (NO), Glukagon, Calcitonin-gene-related Peptide (CGRP), Substanz P, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Adrenomedullin und das nicht adrenerge nicht cholinerge Neurotransmittersystem [13]. Die splanchnische Vasodilatation führt zu vermindertem vaskulären Widerstand mit erhöhtem Blutvolumen in den Gefäßen des Mesenterialbereichs, der Haut und der Muskulatur. Die Folge dieses peripheren Blutpoolings ist eine relative Hypovolämie im arteriellen System mit erniedrigtem systolischen und diastolischen Blutdruck. Es kommt zur kompensatorischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems (SNS) und hieraus resultierend zur Minderperfusion lebenswichtiger Organe [1, 3, 5, 14, 15]. In diesem Zusammenhang wird auch die Einwirkung der kompensatorischen Aktivierung vasokonstriktorischer Systeme auf die intrahepatische Hämodynamik diskutiert [13]. In anderen Worten: Die splanchnische arterielle Vasodilatation verstärkt einerseits die portale Hypertonie und führt andererseits zur Hypovolämie im zentralen und arteriellen System. Die hieraus resultierende kompensatorische Aktivierung des RAAS und des SNS erhöht den intrahepatischen Gefäßwiderstand und verschlimmert damit die portale Hypertonie. Es entwickelt sich ein „Circulus vitiosus“ mit kontinuierlicher Verschlimmerung der hämodynamischen Situation bis hin zu Ascites und hepatorenalem Syndrom (Abb. 1).

Therapie der Varizenblutung durch splanchnische Vasokonstriktion und Korrektur der zentralen Hypovolämie

Die Therapie der portalen Hypertonie und der damit verbundenen Ösophagusvarizenblutung sollte konsequenterweise mit der Korrektur der splanchnischen Vasodilatation beginnen, z.B. mithilfe von Vasokonstriktoren oder mit NO-Synthesehemmern. Fließt aufgrund der medikamentös hervorgerufenen splanchnischen Vasokonstriktion weniger Blut in die Portalvene, dann reduziert sich der portalvenöse Druck, die portokavalen Umgehungskreisläufe werden entlastet, zentrale und arterielle Hypovolämie werden korrigiert und die Aktivierung des RAAS und des SNS wird verringert, was letztlich zur Reduzierung des intrahepatischen und intrarenalen Gefäßwiderstandes führt. Konsequenzen wären eine Entlastung des Herzens durch Minderung der erhöhten Vorlast und Erhöhung der verminderten Nachlast, eine Verbesserung der hyperdynamen Kreislagsituation und eine bessere Durchblutung der Organe – die Leber eingeschlossen.

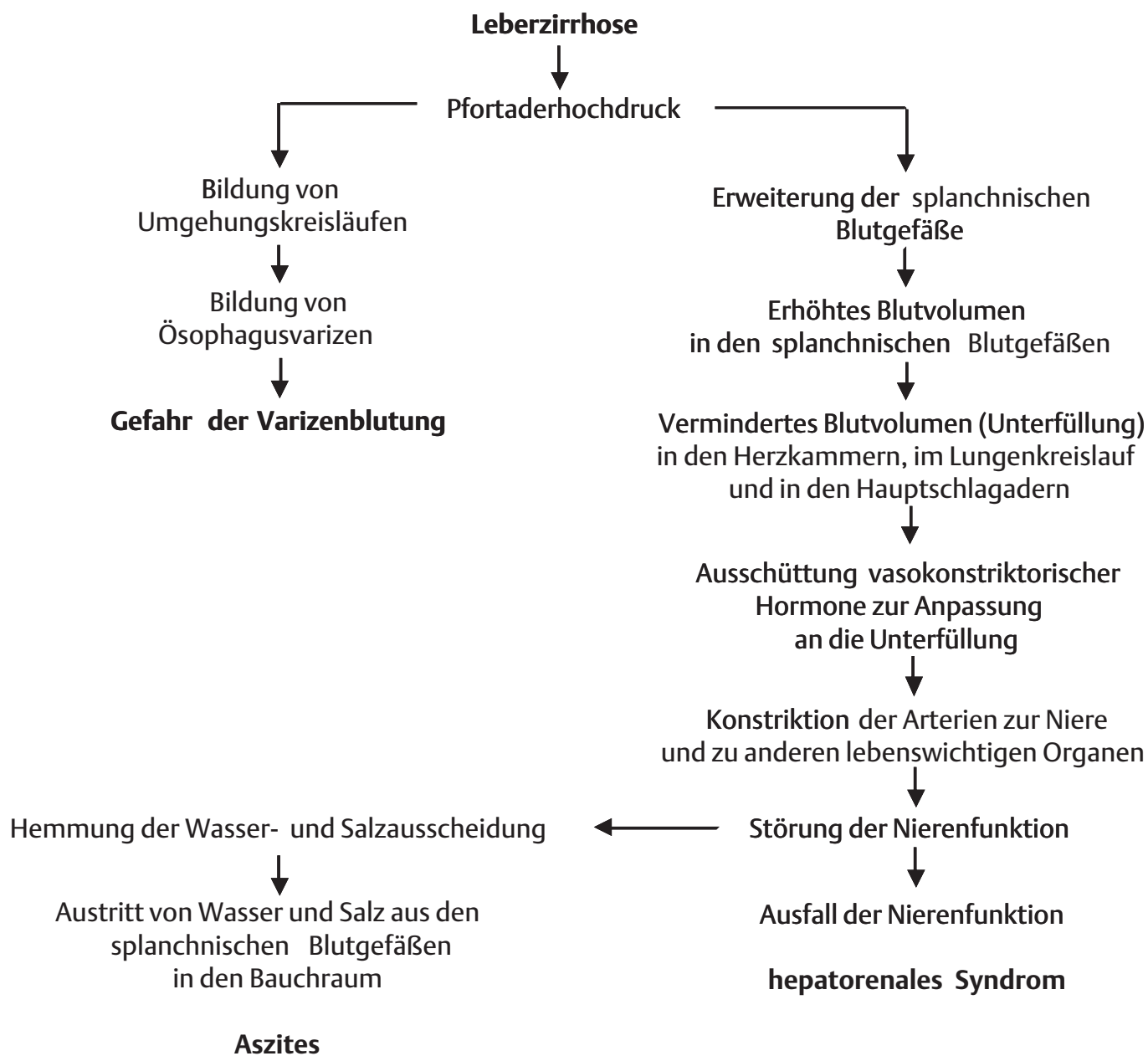


Abb. 1 Entstehung von Ösophagusvarizen, Aszites und hepatorenalem Syndrom bei Leberzirrhose.

Zur akuten Stillung einer Ösophagusvarizenblutung rückt in jüngster Zeit die medikamentöse Behandlung nicht nur als adjuvante Therapie zur Sklerosierung, sondern auch als Erstmaßnahme im Notfall verstärkt in den Vordergrund [16–25]. Der jüngste Consensus-Workshop zur portalen Hypertonie (Baveno III) empfiehlt bei Verdacht auf Ösophagusvarizenblutung, die medikamentöse Therapie so früh wie möglich anzusetzen, noch vor der diagnostischen Endoskopie [26]. In einer Metaanalyse der Cochrane Library, in die 12 klinische Studien mit insgesamt 1146 Patienten eingingen, kamen D'Amico et al. [18] zu dem Schluss, dass die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten als Erstmaßnahme besser geeignet ist als die Notfallsklerosierung. Während die Wirksamkeit beider Methoden bei der Blutungsstillung gleich war, war die Sklerotherapie mit signifikant mehr unerwünschten und schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet als die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten [18–21, 27]. Die Rationale dieser Behandlung ist die Stillung der Blutung durch

splanchnische Vasokonstriktion. Hierdurch wird – wie bereits erwähnt – der portalvenöse Druck gesenkt, die portokavalen Umgehungskreisläufe werden entlastet, Blutfluss und Druck in den Varizen werden reduziert, die Varizenwand entspannt sich und die Blutung wird gestillt.

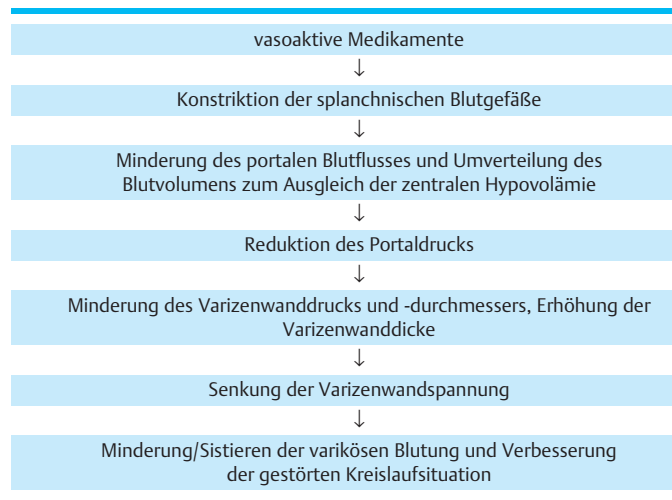
Vorteile der medikamentösen Notfalltherapie

Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie wird bei der endoskopischen Behandlung blutender Ösophagusvarizen durch Sklerosierung oder Bandligatur weder der Portaldruck gesenkt, noch führt sie zur Umverteilung des Blutvolumens oder zur Entlastung des Herzens. Wird nach Verödung der Ösophagusvarizen der unverändert hohe Druck im Portalgefäß nicht gesenkt, kommt es zur erneuten Ausbildung von Ösophagusvarizen und zum vermehrten Auftreten von portaler hypertensiver Gastro-

pathie [4, 6, 28–33]. Die Behandlung mit portaldrucksenkenden Wirkstoffen wie dem Terlipressin [8] oder Propranolol [34] während bzw. nach endoskopischer Therapie vermindert hingegen die erhöhte gastrische Durchblutung und das Auftreten der portalen hypertensiven Gastropathie. Es erscheint deshalb sinnvoll, die endoskopische Verödung von Varizen stets gemeinsam mit einem portaldrucksenkenden Mittel durchzuführen.

Der Einsatz vasoaktiver Medikamente in der Notfalltherapie von Ösophagusvarizenblutungen ist wegen der schnellen Verfügbarkeit und dem geringen organisatorischen Aufwand von entscheidendem Vorteil [23]. Durch den Einsatz der medikamentösen Therapie kann Leben gerettet werden, wenn die Expertise erfahrener Endoskopiker nicht sofort verfügbar ist.

Tab. 1 Blutungsstillung durch Reduktion des portalen Drucks und Korrektur der hyperdynamen Kreislaufsituation



Die gebräuchlichsten vasoaktiven Wirkstoffe zur Therapie akuter Ösophagusvarizenblutungen sind Terlipressin, Vasopressin, Somatostatin und Octreotid. Während die pharmakologischen Wirkmechanismen von Terlipressin und Vasopressin bekannt sind, sind die Wirkmechanismen von Somatostatin und Octreotid noch nicht eindeutig geklärt.

Vasoaktive Therapien der akuten Varizenblutung

Vasopressin als Dauerinfusion

Der Einsatz vasoaktiver Medikamente bei der Ösophagusvarizenblutung lässt sich bis zur Einführung von Vasopressin 1956 zurückverfolgen [35]. Vasopressin ist ein vasokonstriktives neurohypophysäres Peptid, das durch Reduktion des Blutflusses im Splanchnikusgebiet die Senkung des portalvenösen und intravarikösen Drucks bewirkt. Vasopressin wird als Dauerinfusion i.v. appliziert und war lange Zeit der einzige verfügbare vasokonstriktive Wirkstoff zum Einsatz bei Ösophagusvarizenblutungen. Aufgrund der Entwicklung neuer und besserer Wirkstoffe und aufgrund seiner Nebenwirkungen, wie arterielle Hypertonie, Angina pectoris, Arrhythmien sowie kardiale und periphere Ischämien [36], wird heute von der Therapie der Ösophagusvari-

zenblutung mit Vasopressin – auch in Kombination mit Nitroglycerin – abgeraten [37]. Dies gilt sowohl für Lysin-Vasopressin als auch für Arginin-Vasopressin (Pitressin) und für Ornithin-Vasopressin (Ornipressin).

Terlipressin als Bolusinjektion

Terlipressin ist neben Vasopressin der einzige Wirkstoff, der zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen behördlich zugelassen ist. Die portaldrucksenkende und blutstillende Wirkung von Terlipressin wurde bisher uneingeschränkt in einer Vielzahl veröffentlichter Studien nachgewiesen [5, 9, 23–25, 38–61].

Terlipressin ist ein um drei Glycylreste verlängertes Lysin-Vasopressin. Die Vorteile von Terlipressin liegen in seiner konstriktiven Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und in seinen lang anhaltenden pharmakokinetischen Eigenschaften [45], in seiner positiven Wirkung auf die gestörte systemische Hämodynamik [5, 48], auf die bei der portalen Hypertonie gestörte Nierenfunktion [13, 24, 25, 62–68] und bei der Leberausfallkomaprophylaxe. Vermutlich sind es diese multifunktionellen Eigenschaften, die Terlipressin zum einzigen Wirkstoff machen, der die Mortalität bei Ösophagusvarizenblutungen [23, 46, 56, 69] und beim hepatorenenalen Syndrom [25, 66–68] signifikant verringert. Die mortalitätsenkende Wirkung von Terlipressin wurde in vier Metaanalysen bestätigt [20, 21, 27, 70].

Zum einen besitzt Terlipressin eine intrinsische selektive vaso-konstriktive Wirkung [55, 71], zum anderen wird es im Blut durch langsame enzymatische Abspaltung der drei Glycylreste in das wirksame Nonapeptid Lysin-Vasopressin umgebaut. Dies führt bei einer Halbwertszeit von etwa 50 Minuten [45] zu einer Verlängerung der biologischen Wirksamkeit auf 4 bis 6 Stunden gegenüber Vasopressin und ermöglicht eine Therapie in Form wiederholter intravenöser Bolusinjektionen anstatt einer Dauerinfusion. Terlipressin wird zur Stillung akuter Blutungen im Gastrointestinaltrakt, aber auch bei anderen Organsystemen eingesetzt [72–76], ohne dabei die Nebenwirkungen des Vasopressins aufzuweisen. Zusätzlich hat Terlipressin seine Wirksamkeit bei Noradrenalin-resistentem Schock gezeigt [77].

Mit einer Injektion von Terlipressin gelingt es innerhalb von zwei Minuten, den Varizendruck signifikant zu senken (Abb. 2, [55]) und innerhalb von 10–12 Minuten eine Ösophagusvarizenblutung für 4–6 Stunden zum Stillstand zu bringen [78]. Nach diesem Zeitraum muss die Injektion von Terlipressin wiederholt werden. Dem erstbehandelnden Arzt wird es somit ermöglicht, den Patienten bereits vor Ort zu behandeln, einen Schockzustand zu bekämpfen oder zu verhüten und die Blutung zum Stillstand zu bringen [23]. Im Krankenhaus können später ohne Zeitdruck geeignete weitere Therapiemöglichkeiten diskutiert und eingeleitet werden.

Wirkprinzip von Terlipressin

Terlipressin erhöht den Tonus vasaler und extravasaler glatter Muskelzellen im Gastrointestinaltrakt. Dabei kontrahiert sich die Muskulatur der Ösophaguswand und Varizen werden komprimiert [38]. Durch die Erhöhung des arteriellen Wandwiderstandes kommt es zu einer Durchblutungsminderung im Splanchnikusbereich und zum Abfall des Blutflusses in der Arteria gastrica sinistra und im Truncus coeliacus. Aufgrund der Blutflussminderung in

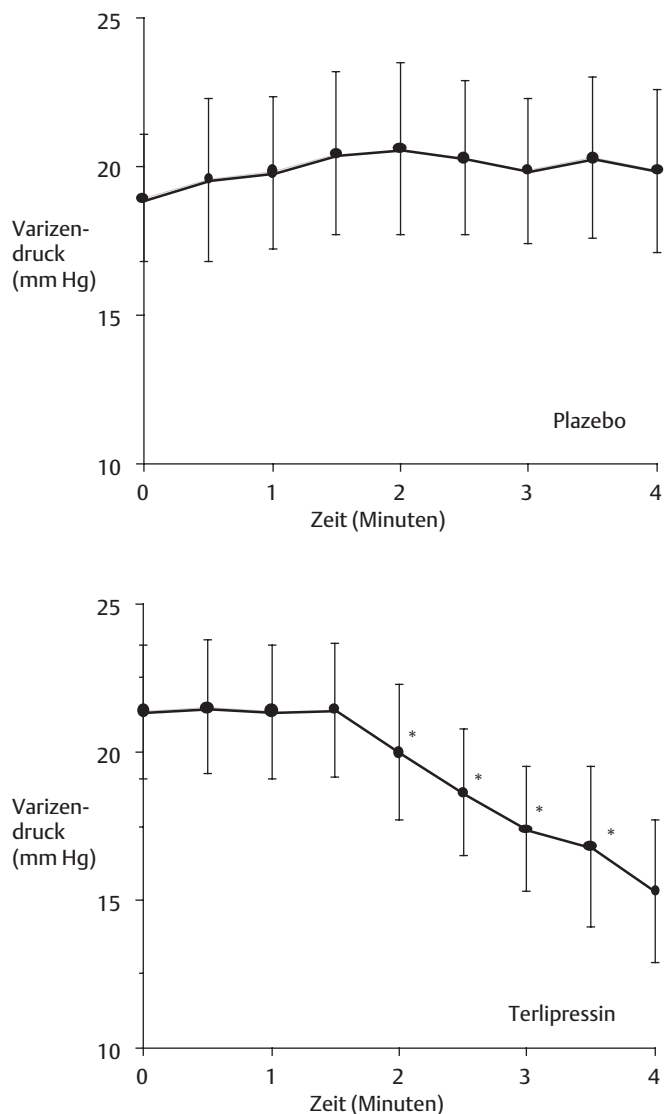


Abb. 2 Mittelwerte (\pm SEM) im Varizen- und Pfortaderdruck nach Gabe von Placebo (oben) oder 2 mg Terlipressin (unten). Abbildung aus [55]. * $p < 0,05$.

den Mesenterialgefäßen werden Blutfluss und Druck in der Pfortader und in den Varizen deutlich gesenkt (Abb. 3, [5, 9, 38, 39, 45, 47–52, 55, 57, 71, 79]).

Terlipressin senkt den Pfortader- und Varizen- und Pfortaderdruck

Nach Applikation von Terlipressin oder Vasopressin wurden mit verschiedenen Methoden Senkungen des Pfortader- oder Varizen- und Pfortaderdrucks um 5–35% gemessen [5, 9, 39, 45, 48, 51, 54, 55, 57, 80], wobei bei höherem Ausgangswert günstigerweise eine überproportionale Senkung beobachtet wurde [57]. Dabei hat die Minderung des Blutvolumens im Splanchnikusbereich keine Minderung der Sauerstoffversorgung der Leber zur Folge [52], denn es kommt nach Gabe von Terlipressin – im Gegensatz zu Vasopressin – zu einem ausreichend kompensatorischen Anstieg der Durchblutung der Arteria hepatica, die den verminderten Pfortaderfluss ausgleicht [47, 53, 81].

Terlipressin korrigiert die hyperdynamische Kreislaufsituation

Bei portaler Hypertonie sind das zentrale und das arterielle Blutvolumen sowie der systemische vaskuläre Widerstand verringert

[1, 3, 5, 6]. Als Folge davon erhöhen sich die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen, d. h., das Herz wird belastet. Wegen des erniedrigten systemischen Blutdrucks können β -Blocker zur Entlastung des Herzens nur bedingt eingesetzt werden, denn sie verringern weder die bei Leberzirrhose erhöhte vaskuläre Compliance, noch erhöhen sie das verringerte zentrale Blutvolumen [10]. Unter Terlipressinbehandlung kommt es zu einer langsam einsetzenden, 2–4 Stunden anhaltenden Herz- und Kreislauf entlastenden hämodynamischen Wirkung [5, 79, 82]. Durch Minderung des portosystemischen Blutflusses mindert Terlipressin die erhöhte Vorlast des Herzens und durch Erhöhung des systemischen vaskulären Widerstandes erhöht Terlipressin die verminderte Nachlast des Herzens von Zirrhosepatienten. Der mittlere arterielle Blutdruck sowie das zentrale und arterielle Blutvolumen steigen unter Terlipressin leicht an [5, 39, 49, 50], der systemische vaskuläre Widerstand steigt auf Normalwerte und die Zirkulationszeit im Lungenkreislauf erhöht sich fast auf Normalwerte [5]. Somit korrigiert Terlipressin die bei portaler Hypertonie gestörten Blutdruckverhältnisse, fördert die Normalisierung des fehlverteilten Blutvolumens und korrigiert damit die hyperdynamische Kreislaufsituation. Auch wird das verringerte Blutvolumen im Lungenkreislauf zirrhotischer Patienten während der Therapie mit Terlipressin keinesfalls weiter reduziert [5], ganz im Gegensatz zur Therapie mit Octreotid [83].

Selbst bei hoher Terlipressingabe wird die Durchblutung der Nieren, der Leber oder des Gehirns nicht gemindert. Aufgrund der relativ geringen Zunahme des arteriellen hepatischen Widerstandes bei gleichzeitig mäßigem Anstieg des mittleren arteriellen Perfusionsdrucks kommt es in der Leber sogar zu einem Anstieg des arteriellen Blutflusses [47, 53, 81]. Dies ist bei der fortgeschrittenen Leberzirrhose durchaus erwünscht.

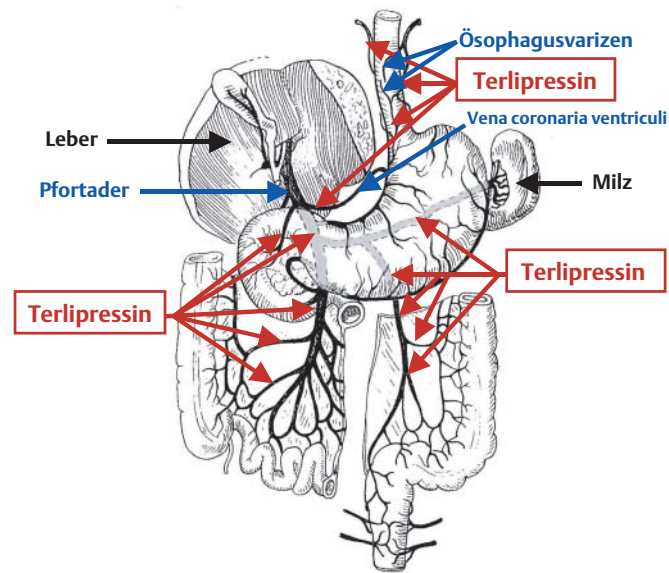


Abb. 3 Die Wirkung von Terlipressin bei der portalen Hypertonie: Terlipressin verengt die splanchnischen Blutgefäße. Als Folge gelangt weniger Blut in die Pfortader und der Druck in der Pfortader wird gesenkt. Somit verringert sich auch der Rückstau in der Vena coronaria ventriculi und im portokavalen Umgehungskreislauf, wodurch auch der Druck in den Ösophagusvarizen gesenkt wird.

Somit ist der Einfluss von Terlipressin nicht nur auf die splanchnische und portale, sondern auch auf die systemische Hämodynamik für den Patienten von Vorteil, denn er führt zu einer Verbesserung der Kreislaufverhältnisse, indem er die erhöhte Herzfrequenz und das erhöhte Herzzeitvolumen reduziert und die arterielle Hypotonie sowie die systemische Vasodilatation korrigiert. Die von manchen Autoren als unerwünschte Nebenwirkung missverständene systemische Wirkung von Terlipressin ist in Wirklichkeit ein therapeutischer Effekt zur Entlastung des Herzens und zur Korrektur der hyperdynamen Kreislaufverhältnisse [5].

Terlipressin beschleunigt die Darmpassage des Blutes

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Zeit der Nahrungspassage durch den Darm deutlich verlängert, was auf eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität hinweist [40]. Terlipressin verstärkt die Kontraktion der Darmmuskulatur und erhöht die Darmmotilität [25]. Dies ist bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung ein durchaus erwünschter Nebeneffekt, denn es kommt hierdurch zu einer schnelleren Darmpassage des geschluckten Blutes, und die aus diesem Blut freigesetzten toxischen Substanzen werden weniger resorbiert. Da Blut im Darm die Vasodilatation der splanchnischen Gefäße fördert und somit den Druck in der Pfortader zusätzlich erhöht [84], besitzt Terlipressin durch seine darmmotilitätssteigernde Wirkung einen weiteren portaldrucksenkenden therapeutischen Effekt.

Terlipressin erhöht die Überlebensrate

Es ist nahe liegend, dass die lebenserhaltende Wirkung von Terlipressin auf seiner einzigartigen und vorteilhaften multifaktoriellen Wirkung auf den varikösen Blutfluss, auf hepatische, gastrische und systemische Hämodynamik, auf gastrische Peristaltik und auf die Nierenfunktion beruht. Terlipressin fördert die Durchblutung der Niere [62], reduziert die Renin- und Aldosteronspiegel im Blut [24, 63, 65, 66] und bewirkt u.a. über die Vasokonstriktion der postglomerulären Gefäße der Niere eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate [63, 66], der Kreatinin-Clearance [13, 63–68] der Natriurese [62, 64, 66] und der Urinausscheidung [63, 64, 66, 67], was sich begünstigend auf die körperliche Verfassung, auf die Prävention eines hepatorenalen Syndroms und auf die Lebensverlängerung bei bestehendem hepatorenalen Syndrom auswirkt [22, 25, 62–64, 66–68, 85, 86]. Außerdem verhindert Terlipressin das Absinken des effektiven Blutvolumens bei Aszitespunktion [24].

Nebenwirkungen von Terlipressin

Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei sachgemäßer Anwendung von Terlipressin selten. Selbst bei der Applikation von täglich 3,2 mg Terlipressin über einen Zeitraum von durchschnittlich 11 Tagen traten nur bei wenigen Patienten unerwünschte Nebenwirkungen auf, wobei die meisten dieser Nebenwirkungen auf die bei der Ösophagusvarizenblutung durchaus erwünschte kontraktile Wirkung von Terlipressin auf die Darmmuskulatur zurückzuführen waren [25]. Obwohl die Applikation von Terlipressin nur für eine Dauer von maximal drei Tagen vorgesehen ist, wird mittlerweile eine längere Therapiedauer propagiert, um während der besonders gefährdeten Phase nach der Erstblutung die gestörten Kreislaufverhältnisse und die Nierenfunktion zu stabilisieren und Wiederholungsblutungen zu verhindern [23, 71].

Somatostatin als Dauerinfusion

Mit Somatostatin und dem Somatostatin-Analogen Octreotid werden gelegentlich auch zwei Wirkstoffe eingesetzt, die nicht zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen sind. Die Rationale für den Einsatz von Somatostatin und Octreotid bei dieser Indikation basiert auf Befunden, dass Somatostatin im Tierexperiment und beim gesunden Menschen die Splanchnikusdurchblutung senkt [87]. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Datenlage für Somatostatin jedoch widersprüchlich [88–97].

Somatostatin senkt den Portaldruck nur kurzfristig

Die meisten Untersuchungen mit Somatostatin ergaben keine Druckreduzierung in Pfortader, Lebervenen oder Varizen [89, 91, 93–95, 97]. Kleber et al. [98] berichteten sogar über einen Anstieg des Drucks in den Ösophagusvarizen während der Infusion von Somatostatin. Nach Applikation von 250 µg Somatostatin als Bolus beobachtete Schneider [80] eine 20 bis 80 Sekunden anhaltende Reduktion des Pfortaderdrucks um 13%. Nach etwa einer Minute kam es zum Wiederanstieg und nachfolgend zu leichter Erhöhung des Pfortaderdrucks. Die kontinuierliche Dauerinfusion mit ansteigender Dosis bis zu 1000 µg Somatostatin reduzierte den Pfortaderdruck nicht [80].

Ist die Senkung des Portaldrucks durch Somatostatin dosisabhängig?

Allem Anschein nach sind portalvenöse und intravariköse Druckänderungen abhängig von der applizierten Somatostatindosis und von der Applikationsart. Durch Bolusapplikation von 250 µg Somatostatin reduzierten Avgerinos et al. [88] den intravarikösen Druck für die Dauer von 3 Minuten. Bei einer Kombination von Dauerinfusion und Bolusapplikation von Somatostatin beobachteten auch Nevens et al. [96] eine Druckreduzierung in den Varizen. Cirera et al. [90] zeigten, dass die Infusion von 500 µg Somatostatin pro Stunde wie auch die zusätzliche Bolusapplikation von 250 µg Somatostatin den Lebervenenendruck deutlicher senkten als die Infusion von nur 250 µg Somatostatin pro Stunde. Nishida et al. [99] beobachteten eine Minderung des Blutflusses im portokavalen Umgehungskreislauf um 23% während der ersten 10 Minuten einer Somatostatininfusion, doch nach 60-minütiger Somatostatininfusion lag der Blutfluss um 27% höher als bei Placeboinfusion. Der unbekannte Wirkmechanismus von Somatostatin auf intravasale Druckverhältnisse und die widersprüchlichen Ergebnisse zur Wirksamkeit dieses Wirkstoffs lassen zurzeit wenig Raum für eindeutige Aussagen, wobei die Desensitivierung der Somatostatinrezeptoren, wie sie für Octreotid gezeigt wurde [100], eine mögliche Erklärung für die widersprüchliche Wirksamkeit wäre.

Unklarer Wirkmechanismus von Somatostatin

Im direkten Vergleich mit Terlipressin [59, 60] oder Ballontamponade [101, 102] zeigte sich Somatostatin bei der Therapie von Ösophagusvarizenblutungen ebenso wirksam. Im Vergleich mit Placebo jedoch ist die Datenlage kontrovers. Bei Dauerinfusion von 250 µg pro Stunde über 24 bis 30 Stunden und zusätzlichen 250-µg-Bolusinjektionen war Somatostatin gegenüber Placebo nicht überlegen [103–105]. Erst bei Dauerinfusion über 5 Tage mit zusätzlich bis zu acht 250-µg-Bolusapplikationen [106, 107] und bei Erhöhung der Dosierung auf 500 µg/Stunde und Infusion über 5 Tage [108] hemmte Somatostatin die Blutung besser als

Plazebo. Bei Berücksichtigung aller bisher durchgeführten Vergleichsstudien mit Plazebo zweifelt Göttsche [109] in einer Metaanalyse den Wert von Somatostatin bei der Therapie akuter Ösophagusvarizenblutungen an.

Da Somatostatin nicht zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen ist, gibt es in den Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel keine Dosierungsempfehlung für diese Indikation, sondern nur für die zugelassenen Indikationen „gastroduodenale Ulkusblutung“ und „hämorrhagische Gastritis“. Mit 250 µg/Stunde liegt die Dosis für die Therapie von Ösophagusvarizenblutungen vermutlich zu niedrig. Cirera et al. [90] zeigten, dass sich die Bolusinjektion von Somatostatin auf den Portaldruck und den portokavalen Blutfluss stärker auswirkt als die Dauerinfusion, jedoch hält die Wirkung des Bolus mit 1–3 Minuten nur kurzfristig an [96, 110]. Aus diesem Grund empfehlen mehrere Arbeitsgruppen zusätzlich zur Dauerinfusion von mindestens 250 µg/Stunde regelmäßig zu wiederholende Bolusinjektionen von je 250 µg [90, 96, 111, 112] und die Verlängerung der Therapie auf 5 Tage [106–108]. Cirera et al. [90] und Avgerinos et al. [108] empfehlen gar, die Somatostatindosis auf 500 µg/Stunde zu erhöhen, um bei zirrhatischen Patienten substanzelle hämodynamische und therapeutische Wirkungen zu erzielen.

Moitinho et al. [113] behandelten Patienten mit Varizenblutung mit drei verschiedenen Dosierungen Somatostatin: (A) 250 µg Bolus gefolgt von 250 µg/h Infusion, (B) 3 × 250 µg Bolus gefolgt von 250 µg/h Infusion, (C) 3 × 250 µg Bolus gefolgt von 500 µg/h Infusion. Die drei Dosierungen waren bei der Blutungskontrolle mit Erfolgsraten von 73, 75 und 81% statistisch gleichermaßen wirksam, doch fehlte dieser Studie der Plazebovergleich. In Anbetracht dokumentierter spontaner Blutstillungsraten zwischen 32 und 93% bei einer Durchschnittsrate von 52% [114] ist eine Aussage über den Erfolg einer Behandlung ohne direkten Plazebovergleich nicht möglich. Immerhin wies die höchste Dosierung (Therapie C) bei Patienten, die während der Endoskopie geblutet hatten, mit 82% signifikant höhere Blutstillungsraten auf als die beiden niedrigeren Dosierungen mit je 60%. Auch der Bedarf an Bluttransfusionen war bei der Infusion von 500 µg/h niedriger und die Überlebensrate war höher als bei Infusion von 250 µg/h.

Nebenwirkungen von Somatostatin

Somatostatin zeigte *in vitro* negativ-inotrope Wirkung auf das Herz [115, 116]. Im Gegensatz zu Terlipressin, das bei Patienten mit portaler Hypertonie und hepatorenalem Syndrom die Nierenfunktion verbessert [62, 63, 65–68], verursacht Somatostatin renale Vasokonstriktion und verschlechtert die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Salz- und Wasserausscheidung unabhängig von der systemischen Hämodynamik und unabhängig von endogenen neurohumoralen vasoaktiven Systemen [117].

Octreotid als Dauerinfusion

Octreotid ist ein synthetisches Oktapeptid, das vier der Aminosäuren von Somatostatin besitzt und einige, aber nicht alle Wirkungen von Somatostatin ausübt. Octreotid ist nicht zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen. Bei experimentell induzierter portaler Hypertonie im Tierversuch senkt Octreotid den portalvenösen Druck und mindert den portalvenösen Blutfluss [79, 82, 118–121]. Auch bei gesunden Probanden führte Octreotid über einen Zeitraum von bis zu 6 Stunden zur Minderung

des portalen und mesenterischen Blutflusses und zu erhöhtem splanchnischen vaskulären Widerstand [122, 123]. Diese Änderungen gingen mit einer Senkung der Glukagonspiegel im Plasma einher.

Unklare hämodynamische und therapeutische Wirkung von Octreotid bei Patienten

Bei Patienten mit portaler Hypertonie und Varizenblutung zeigte Octreotid jedoch bislang unklare hämodynamische und fragliche therapeutische Wirkung [21, 27, 83, 109, 112, 124–130]. Die einzige gesicherte hämodynamische Wirkung von Octreotid bei Patienten ist die Verhinderung der postprandialen splanchnischen Hyperämie [131–133].

In kontrollierten Studien konnte die gesicherte Wirksamkeit von Octreotid als Ersttherapeutikum bei akuten Varizenblutungen noch nicht gezeigt werden [70, 83, 134]. In zwei Studien wurde die Wirkung von Octreotid mit der Wirkung von Plazebo auf die frühe Wiederholungsblutungsrate verglichen [125, 126]. Dabei schnitt Octreotid in der Studie von Burroughs [125] nicht besser ab als Plazebo. Bei einer 15 Tage langen Behandlung mit täglich 3 × 100 µg Octreotid [126] zeigte Octreotid jedoch Vorteile gegenüber Plazebo.

Octreotid zeigte sich vergleichbar zur Ballontamponade [135], zu Vasopressin [136] und zu Terlipressin plus Nitroglycerin [137]. Die Fallzahlen in jenen Studien waren jedoch gering und die therapeutischen Endpunkte nicht klar, so dass jene Studien mit Vorsicht zu interpretieren sind. In Anbetracht spontaner Blutstillungsraten zwischen 32 und 93% [114] sind Schlussfolgerungen zur Vergleichbarkeit zweier Gruppen nur bei sehr hohen Fallzahlen aussagekräftig.

Unterschiedliche Aussagen ergeben sich auch beim Vergleich der Wirksamkeit von Octreotid mit Sklerotherapie. Während drei Studien Octreotid favorisieren [138–140], sehen zwei Studien die Vorteile bei der Sklerosierung [141, 142]. Dabei wurde der von Jenkins et al. [138] gezeigte positive Effekt erst nach 6 Monate langer Behandlung mit täglich 2 × 50 µg Octreotid dargestellt. Auch Untersuchungen zur Wirksamkeit von Octreotid als Adjuvans zur Sklerotherapie oder zur Bandligatur lassen keine klaren Aussagen zu [124, 128, 143].

Studien von Besson et al. [124] und von D'Amico et al. [126] zeigen keinen Einfluss von Octreotid auf die Mortalität. Jenkins et al. [138] konnten hingegen nach 6-monatiger Applikation von täglich 2 × 50 µg Octreotid eine hemmende Wirkung von Octreotid auf die Mortalität zeigen.

Drei Metaanalysen [70, 109, 110] und mehrere Übersichtsarbeiten [17, 27, 112, 144, 145] kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass es keine konkreten Hinweise für eine varizenblutungstillende Wirkung von Octreotid gibt. Dem scheint die Metaanalyse von Corley et al. [146] zu widersprechen, wonach Octreotid im Vergleich mit Vasopressin/Terlipressin als das bessere Adjuvans zur endoskopischen Therapie dargestellt wird. Diese Metaanalyse basiert jedoch auf einem maßgeblichen methodischen Fehler. Corley et al. [146] verglichen Octreotidstudien mit Studien, bei denen Vasopressin oder Terlipressin eingesetzt waren, ohne dabei zu berücksichtigen, dass Vasopressin bei der

Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung weniger wirksam ist als Terlipressin und im Gegensatz zu Terlipressin beträchtliche Nebenwirkungen hat [41–44]. So wurde die geringere Wirksamkeit von Vasopressin bei Gruppenvergleichen dem Terlipressin mit zugeordnet und somit die Wirksamkeit von Terlipressin falsch beurteilt. Ebenso wurden die Nebenwirkungen von Vasopressin dem Terlipressin mit angelastet.

Eine blutungstillende Wirkung von Octreotid ist schwierig zu erklären, denn Octreotid reduziert bei Patienten mit portaler Hypertonie weder den Portaldruck noch den hepatischen Blutfluss [55, 83, 127], den Lebervenenendruckgradienten oder den Lebervenenverschlussdruck [147] und hat selbst bei Bolusapplikation von 100 µg keine mindernde Wirkung auf den intravarikösen Druck [88]. Selbst die Infusion einer hohen Dosis von 100 µg Octreotid pro Stunde hatte bei Patienten mit Leberzirrhose zu keiner Zeit einen Einfluss auf den Portaldruck oder auf den hepatischen Blutfluss [83]. Octreotid reduziert jedoch – im Gegensatz zu Terlipressin [5] – das zentrale Blutvolumen [83], ein potenziell gefährlicher Effekt, der die zentrale Hypovolämie bei Patienten mit Leberzirrhose verstärkt und die Blutversorgung lebenswichtiger Organe gefährdet.

Bolusinjektionen von 50, 100 oder 200 µg Octreotid führten initial zum Anstieg des intravarikösen Drucks [55, 148], so dass Primignani et al. [148] die Therapie mit Octreotid als ungeeignet für die akute Blutstillung bezeichnen (Abb. 4).

Der Anstieg des intravarikösen Drucks deutet auf eine vasodilatative Wirkung von Octreotid hin, wie sie bereits in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt wurde [149]. Die Behandlung zirrhotischer Ratten mit Octreotid erhöhte deutlich die Plasmaspiegel von Stickoxid und 6-Keto-Prostaglandin-F1_α, wie auch die Expression der endothelialen Stickoxidsynthetase in thorakalen Aortenproben [149]. Die Erhöhung dieser Parameter weist auf verstärkte vasodilatative Aktivität des Endothels nach Behandlung mit Octreotid hin, was die Blutzufuhr zur Pfortader und damit den Pfortaderdruck zusätzlich erhöht.

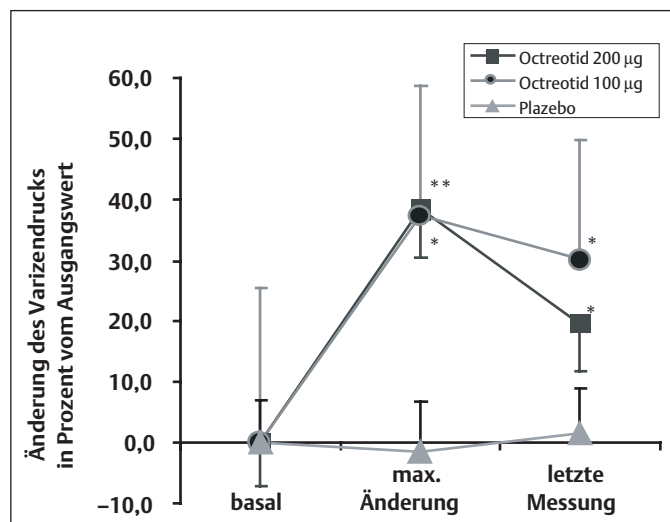


Abb. 4 Veränderung der Mittelwerte (\pm SEM) im Varizendruck innerhalb von 5 Minuten nach Gabe von Placebo oder 100 bzw. 200 µg Octreotid. Abbildung gezeichnet aus [148]. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Andererseits konnten mehrere Autoren [129, 150–153] durchaus eine drucksenkende Wirkung von Octreotid zeigen, teilweise jedoch mit großer Variabilität von Patient zu Patient [129]. Untersuchungen von Escorsell et al. [100] und Londong et al. [154] deuten darauf hin, dass die Wirkung von Octreotid nur wenige Minuten anhält und dass anschließend eine Desensitivierung stattfindet. Die Bolusinjektion von 50 µg Octreotid führte bei Patienten mit portaler Hypertonie zu 5-minütigem Abfall des Portaldrucks und des Blutflusses im portokavalen Umgehungskreislauf und zur Erhöhung des arteriellen Drucks [100]. Die nachfolgende Bolusapplikation hatte bereits eine kürzere Wirkung. Weitere Bolusapplikationen von Octreotid führten zur Tachyphylaxie. Bei Dauerinfusion von 50 µg Octreotid pro Stunde wurde der initiale kurzfristige Druckabfall sehr bald wieder aufgehoben [100]. Auch die Glukagonspiegel fielen nach Bolusapplikation oder zu Beginn der Octreotidinfusion zunächst stark ab, normalisierten sich jedoch nach weiteren Bolusapplikationen und bei Fortsetzung der Infusion, was auf eine Desensitivierung der Somatostatinrezeptoren hinweist [100].

Die einerseits deutlichen Hinweise auf eine splanchnische vaso-konstriktive Wirkung von Octreotid bei gesunden Probanden und im Tierversuch stehen im Gegensatz zu der unklaren hämodynamischen Wirkung von Octreotid bei Patienten mit portaler Hypertonie. Somit stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit portaler Hypertonie der splanchnische vasokonstriktive Wirkmechanismus von Octreotid mehr oder weniger außer Kraft gesetzt ist.

Ist die vasokonstriktive Wirkung von Octreotid bei Zirrhose außer Kraft gesetzt?

Für den außer Kraft gesetzten Wirkmechanismus gibt es verschiedene Anhaltspunkte. Zunächst ist festzuhalten, dass Octreotid, wie auch Somatostatin, nicht direkt vasokonstriktiv auf splanchnische Gefäße wirkt [155, 156], sondern indirekt, vermutlich durch Hemmung anderer vasodilatatorischer Substanzen, z. B. Glukagon [118, 123]. Da sich auch Insulin [157], VIP [122] und Substanz P [158] vasodilatativ auf die splanchnischen Gefäße auswirken, könnte die vasokonstriktive Wirkung von Somatostatin und Octreotid auch über die Hemmung jener gastrointestinalen Hormone erfolgen. Auch die Veränderung der kontraktile Reaktionsfähigkeit von Gefäßen auf Vasokonstriktoren könnte ein Wirkmechanismus sein, denn Octreotid erhöht bei Ratten mit portaler Hypertonie, nicht aber bei gesunden Ratten, die kontraktile Reaktionsfähigkeit von Aorta und Mesenterialarterien auf Vasokonstriktoren wie Vasopressin und Phenylephrin [159], und die Kontraktilitätsamplitude von Portalvenen ist bei zirrhotischen Ratten höher als bei gesunden Ratten [160].

Weitere hormonelle Mechanismen zeigen sich bei portaler Hypertonie gestört. So sind z. B. die Plasmakonzentrationen von Urotesin II [161] und Neuropeptid Y [162] bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht und die Angiotensin-II-Rezeptoren bei Ratten und Kaninchen mit portaler Hypertonie verändert [163, 164]. Hiermit zeigt sich die große Variationsbreite pathologischer Mechanismen bei diesem Krankheitsbild und daraus folgernd mögliche Gründe für die unterschiedlichen therapeutischen Reaktionen.

Die portaldrucksenkende Wirkung von Octreotid verläuft offensichtlich über einen indirekten Mechanismus, der allem Anschein nach bei Patienten mit portaler Hypertonie nicht oder weniger

ausgeprägt zum Tragen kommt als bei Gesunden. Octreotid hemmt den hepatischen Blutfluss bei gesunden Probanden stärker als bei Patienten [130]. Da bei Zirrhotikern die Halbwertszeit von Octreotid länger ist als bei Gesunden [165], kann die geringere Wirksamkeit von Octreotid bei Zirrhotikern keinesfalls einem beschleunigten Abbau zugeschrieben werden. Ludwig et al. [132] in fundierten zirrhotischen Patienten mit portaler Hypertonie 48 Stunden lang 25 µg/h Octreotid. Dabei ließ die hemmende Wirkung von Octreotid auf die postprandiale Hyperämie mit der Zeit nach. Yang et al. [149] stellten bei zirrhotischen Ratten verstärkte vasodilative Aktivität des Endothels nach Octreotidbehandlung fest, welche die hämodynamische Wirkung von Octreotid völlig aufhob. Sie schlossen auf die Existenz eines adaptiven Mechanismus, der bei portaler Hypertonie die splanchnische Vasodilatation auch gegen die Glukagon-supprimierende Wirkung von Octreotid aufrechtzuerhalten sucht. Auch die Desensitivierung der Somatostatinrezeptoren, wie sie bei zirrhotischen Patienten mit portaler Hypertonie gezeigt wurde [100], lässt vermuten, dass die physiologischen Wirkmechanismen von Somatostatin und seinen Analoga im pathologischen Zustand der portalen Hypertonie nicht oder nur teilweise zum Tragen kommen.

Ist die Wirksamkeit von Octreotid abhängig vom pathologischen Zustand des Patienten?

Entstehung und Manifestierung der Leberzirrhose sind multifaktoriell bedingt und setzen allem Anschein nach normale physiologische Wirkmechanismen und hormonelle Regelkreise außer Kraft. Die therapeutische Wirksamkeit von Substanzen, die nicht direkt, sondern über die Steuerung sekundärer Mediatoren auf die Blutgefäße wirken, hängt vermutlich vom speziellen pathologischen Zustand des jeweiligen Patienten ab. Wie bereits erwähnt, ist die einzige gesicherte hämodynamische Wirkung von Octreotid bei Patienten mit portaler Hypertonie die Verhinderung der postprandialen splanchnischen Hyperämie [79, 131, 133]. Dies lässt eine Beschränkung der Wirksamkeit von Octreotid auf solche Ösophagusvarizenblutungen vermuten, die durch postprandiale splanchnische Hyperämie hervorgerufen werden.

Nebenwirkungen von Octreotid

Ebenso kontrovers wie über Wirkmechanismus und Wirksamkeit von Octreotid bei portaler Hypertonie wird auch über die Nebenwirkungen von Octreotid berichtet. Einerseits werden die Nebenwirkungen von Octreotid als geringfügig dargestellt, andererseits hemmt Octreotid die Insulinausschüttung, erhöht den Blutzuckerspiegel und setzt die Glukosetoleranz herab [124, 166, 167]. Octreotid fördert die akute Pankreatitis [168–170], hemmt die Sauerstoffaufnahme von Geweben [171], hat negativ-inotrope Wirkung auf das Herz [172] und nachteilige Wirkungen auf die Hämodynamik der Lunge [83, 171, 173]. Als 25-µg-Bolus oder als 50–100-µg/h-i.-v.-Infusion gegeben, steigert Octreotid signifikant den mittleren Pulmonalarteriendruck, den rechten Ventrikeldruck und den pulmonalen Kapillardruck, reduziert signifikant das zentrale Blutvolumen und steigert oder senkt den rechten Vorhofdruck [83, 100, 165, 171, 173, 174]. Bei wiederholter Applikation von Octreotid tritt Tachyphylaxie auf [100]. Gerade bei Patienten mit akuter Varizenblutung und damit häufig verbundenem hypovolämischen Schock können sich diese Nebenwirkungen von Octreotid gefährlich auswirken.

Die für Terlipressin gezeigte positive Wirkung auf die Nierenfunktion von Patienten mit Leberzirrhose [13, 22, 24, 25, 62–68, 85, 86] konnte für Octreotid nicht nachgewiesen werden [174]. Octreotid reduziert hingegen die Darmmotilität und verlangsamt die Darmpassage [175]. Hierdurch werden mehr der toxischen Substanzen resorbiert, die aus dem geschluckten Blut im Darm freigesetzt werden. Da Blut im Darm die Vasodilatation der splanchnischen Gefäße fördert und somit den Druck in der Pfortader zusätzlich erhöht [84], ist die Verlangsamung der Darmpassage des Blutes bei Patienten mit portaler Hypertonie ein unerwünschter Nebeneffekt.

Lang wirksame Somatostatinanaloga

Für den Einsatz lang wirksamer Somatostatinanaloga, wie z.B. Vapreotide oder Lanreotide, sprechen bisher nur wenige Daten [176]. Somatuline, eine Depotform von Lanreotide, reduzierte bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie nach 3-wöchiger Applikation zwar den Lebervenen-Verschlussdruckgradienten um 13,6%, war damit aber weniger wirksam als Propranolol mit 21,9%. Lanreotide reduzierte den postprandialen portalen Blutfluss bei gesunden Probanden [177] und bei Leberzirrhotikern [178]. Somatuline hingegen hatte keinen Einfluss auf den postprandialen Anstieg des Lebervenen-Verschlussdruckgradienten oder auf den basalen oder postprandialen portalen Blutfluss [153].

Zusammenfassende Schlussfolgerung

Früher Einsatz vasokonstriktiver Medikamente bei Ösophagusvarizenblutung kann Leben retten

Bei der akuten Ösophagusvarizenblutung handelt es sich um einen Notfall mit hoher Sterblichkeitsrate, der eine möglichst rasche Behandlung erfordert. Damit ist der Einsatz vasokonstriktiver Medikamente als Erstmaßnahme nicht nur gerechtfertigt, sondern sogar dringend erforderlich. Die schnelle Therapie mit einem vasokonstriktiven Medikament kann Leben retten, wenn die Expertise erfahrener Endoskopiker nicht sofort verfügbar ist.

Endoskopische Maßnahmen kombiniert mit vasoaktiver Therapie

Als Erstanwendung bei akuter Ösophagusvarizenblutung rückte in jüngster Zeit die Applikation vasoaktiver Medikamente in ihrer Wichtigkeit noch vor die Anwendung endoskopischer Maßnahmen [16, 18, 179]. Gerade bei aktiv blutenden Varizen sind endoskopische Maßnahmen ohne den unterstützenden Einfluss vasokonstriktiver Medikamente schwierig durchzuführen [180]. Die Kombination einer endoskopischen Maßnahme mit einer vasokonstriktiven Therapie hat sich bisher als die sicherste Lösung sowohl bei der akuten Blutstillung als auch bei der Verhinderung von Wiederholungsblutungen erwiesen [179–181]. Tab. 2 zeigt die unterschiedlichen therapeutischen und pharmakodynamischen Wirkungen der drei vasoaktiven Wirkstoffe Terlipressin, Somatostatin und Octreotid auf verschiedene Organe und auf den Blutkreislauf.

Nur Terlipressin und Vasopressin sind zugelassen

Als Arzneimittel behördlich zugelassen sind für die Therapie von Ösophagusvarizenblutungen nur die Wirkstoffe Terlipressin und Vasopressin. Die Applikation von Terlipressin ist einfach, da sie

Tab. 2 Zusammenfassende Übersicht über die therapeutischen und hämodynamischen Wirkungen von Terlipressin, Somatostatin und Octreotid bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie

Wirkort	Wirkung von Terlipressin	Wirkung von Somatostatin	Wirkung von Octreotid
Ösophagusvarizen	<ul style="list-style-type: none"> – Verringert den Varizendruck bereits nach 2 Minuten [55]. – Stoppt die Blutung innerhalb von 12 Minuten [78]. – Verhindert Rezidivblutungen [23, 71]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Wirkung auf Varizendruck ist widersprüchlich [89, 91, 93–95, 97, 98]. Desensitivierung der Somatostatinrezeptoren ist wahrscheinlich [100]. – Wirkung auf Varizenblutung ist widersprüchlich. Hemmung der Blutung wurde in plazebo-kontrollierten Studien nicht bestätigt [103–105]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Steigert den intravarikösen Druck [55, 148]. – Keine akute Wirkung auf die Varizenblutung im Vergleich mit Plazebo [70, 125, 134]. Vergleiche mit anderen Therapiemethoden sind widersprüchlich [124, 128, 141–143]. Möglicherweise Hemmung von Rezidivblutungen bei Langzeitapplikation über mehrere Wochen [126].
Blutkreislauf	<ul style="list-style-type: none"> – Mindert die erhöhte Dilatation der splanchnischen Blutgefäße [5]. – Verringert die splanchnische Hyperämie [5, 8, 9, 47]. – Verringert den erhöhten Portaldruck innerhalb von zwei Minuten bei anhaltender Wirkung über 4–6 Stunden [5, 48, 54, 78]. – Verringert den erhöhten Blutfluss in den portokavalen Umgehungskreisläufen [48]. – Verbessert die zentrale und arterielle Hypovolämie [5, 49, 50]. – Normalisiert den erniedrigten systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck [5, 8, 49, 50, 54]. – Normalisiert den systemischen vaskulären Widerstand [5, 9, 54]. – Normalisiert die erhöhte Pulsfrequenz [5, 8, 9, 54] und das erhöhte Herzzeitvolumen [5, 9, 54]. – Wirkt der bei Aszitespunktion verursachten Minderung des effektiven Blutvolumens entgegen [24]. – Unterbricht den sich selbst verstärkenden Teufelskreis aus peripherer Hyperämie und zentraler und arterieller Hypovolämie und verbessert somit anhaltend die gestörten Kreislaufverhältnisse [5, 66]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Verringert die splanchnische Hyperämie bei Gesunden [87]. Bei Patienten mit portaler Hypertension ist die Datenlage unklar [88–97]. – Wirkung auf den Portaldruck ist widersprüchlich [89, 91, 93–95, 97, 98]. Bolusapplikation senkt den Druck für maximal 80 Sekunden. Dauerinfusion zeigt keine Wirkung [80]. – Verringert den Blutfluss in den portokavalen Umgehungskreisläufen für 3–10 Minuten bei nachfolgendem Anstieg. Der Anstieg erreicht teilweise höhere Werte als vor der Infusion [99]. – Keine Normalisierung des erniedrigten systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks [117]. – Keine Normalisierung der erhöhten Pulsfrequenz [117]. – Keine Normalisierung der erhöhten Serumkonzentrationen von Renin, Aldosteron und Noradrenalin [117] und somit keine Normalisierung der zentralen und arteriellen Hypovolämie. 	<ul style="list-style-type: none"> – Senkt bei gesunden Probanden den portalen Druck und den mesenterischen Blutfluss und erhöht den splanchnischen vaskulären Widerstand [122, 123]. – Zeigt bei Patienten mit portaler Hypertonie unklare hämodynamische und wenig therapeutische Wirkung [21, 27, 83, 109, 112, 124–130]. – Einzige gesicherte hämodynamische Wirkung bei Patienten ist die Verhinderung der postprandialen splanchnischen Hyperämie [131–133]. – Wirkung auf Portaldruck ist widersprüchlich. Bolusapplikation senkt den Druck für maximal 5 Minuten. Nach weiteren Bolusapplikationen folgt Tachyphylaxie. Dauerinfusion zeigt keine Wirkung [100]. – Verringert den Blutfluss im portosystemischen Umgehungskreislauf für 5 Minuten. Danach folgt Tachyphylaxie [100]. – Keine Normalisierung des erniedrigten systemischen vaskulären Widerstands [127, 173]. – Verschlimmert die zentrale und arterielle Hypovolämie [83]. – Wirkung auf mittleren arteriellen Blutdruck, Pulsfrequenz, Herzzeitvolumen, rechten Vorhofdruck, Pulmonalarteriendruck, pulmonalen Kapillardruck und pulmonalarteriellen vaskulären Widerstand ist widersprüchlich [83, 84, 127, 171]. – Im zirrhotischen Zustand scheint die hämodynamische Wirkung von Octreotid durch seine vasodilatorische Wirkung auf das Endothel kompensiert zu werden [149].
Herz	<ul style="list-style-type: none"> – Entlastet das Herz durch Korrektur der hyperdynamen Kreislaufsituation [5, 49, 50, 79, 82]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Zeigt negativ inotrope Wirkung auf das Herz [115, 116]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Zeigt negativ inotrope Wirkung auf das Herz [172].
Niere	<ul style="list-style-type: none"> – Fördert die Durchblutung der Nieren [62]. – Reduziert die erhöhten Renin- und Aldosteronspiegel im Blut [24, 63, 65, 66]. – Stimuliert die verminderte glomeruläre Filtration [63, 66] und erhöht die verminderte Diurese und Natriurese [62–64, 66, 67]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Verschlechtert die Nierenfunktion [117]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine positive Wirkung auf die gestörte Nierenfunktion [174]. – Verbessert die Creatinin-Clearance, hat aber keinen Einfluss auf die Natrium- und Wasser-ausscheidung [118]. – Mindert die Nierendurchblutung [119].

Wirkort	Wirkung von Terlipressin	Wirkung von Somatostatin	Wirkung von Octreotid
	<ul style="list-style-type: none"> – Erhöht die verminderte Creatinin-Clearance [13, 63–68]. – Wirkt dem hepatorenenalen Syndrom entgegen [22, 25, 62–68, 86]. 		
Leber	<ul style="list-style-type: none"> – Reduziert den erhöhten Lebervenenverschlussdruck und reduziert den erhöhten Lebervenenendruckgradienten [39, 47, 49, 50]. – Erhöht den arteriellen Blutfluss in der Leber [47, 53, 81]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Reduziert bei hoher Dosierung den erhöhten Lebervenenendruckgradienten [90]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Bei zirrhatischen Patienten weniger Wirkung auf den hepatischen Blutfluss als bei Gesunden [55, 83, 127].
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> – Normalisiert die Zirkulationszeit des Blutes im Lungenkreislauf [5]. – Wirkt der Hypovolämie im Lungenkreislauf entgegen [5]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Wirkung auf den Lungenkreislauf unbekannt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Verschlechtert die Zirkulationszeit des Blutes im Lungenkreislauf [83]. – Verschlechtert die Hypovolämie im Lungenkreislauf [83]. – Hemmt den arteriellen Sauerstoffdruck, die systemische Sauerstoffaufnahme und die Sauerstoffaufnahme von Geweben [171].
Darm	<ul style="list-style-type: none"> – Beschleunigt die Darmpassage des Blutes [25] und wirkt somit der Aufnahme toxischer Substanzen aus dem Blut und der durch das Blut im Darm zusätzlich verursachten splanchnischen Vasodilatation entgegen. 	<ul style="list-style-type: none"> – Wirkung auf die Darmpassage des Blutes unbekannt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Verlangsamt die Darmpassage des Blutes [175], wodurch vermehrt toxische Substanzen aus dem im Darm befindlichen Blut aufgenommen werden können. Blut im Darm verschlimmert die splanchnische Vasodilatation [84].
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> – Erhöht die Überlebensrate bei akuter Ösophagusvarizenblutung [20, 23, 46, 56, 69] und bei hepatorenalem Syndrom [25, 66–68]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Verbesserung der Überlebensrate [27, 103–105, 107, 109]. 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Verbesserung der Überlebensrate [124, 126].
Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> – Zugelassen zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen. 	<ul style="list-style-type: none"> – Nicht zugelassen zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen. 	<ul style="list-style-type: none"> – Nicht zugelassen zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen.
Tagesdosis	<ul style="list-style-type: none"> – 4–7 mg (gemäß Zulassung) 	<ul style="list-style-type: none"> – 6,25–13,5 mg [70, 90, 103, 105, 107–109, 113, 114, 134] 	<ul style="list-style-type: none"> – 1,25–2,5 mg (6 mg höchste Dosis) [70, 83, 100, 109, 114, 125, 134]
Tageskosten	<ul style="list-style-type: none"> – 171,96–300,93 € * 	<ul style="list-style-type: none"> – 191,25–413,10 € * 	<ul style="list-style-type: none"> – 145,24–290,48 € (697,14 € höchste Dosis) *

* Die Berechnung der Tageskosten basiert auf den Großhandelseinkaufspreisen von Haemopressin® (Wirkstoff Terlipressin), Sandostatin® (Wirkstoff Octreotid) und Somatostatin-Ferring gemäß Roter Liste 2003.

als Bolus gegeben werden kann, und sie wirkt schnell [9, 23, 41–44, 46, 56, 58–60, 78]. Vasopressin, wie auch Somatostatin und Octreotid, müssen hingegen i.v. als Dauerinfusion gegeben werden.

Eine Bolusinjektion von 2 mg Terlipressin senkt innerhalb von zwei Minuten den Varizendruck [55] und stoppt oder mindert die Blutung in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 10 bis 12 Minuten und für eine Dauer von 4 bis 6 Stunden [78]. Dem erstbehandelnden Arzt wird somit ermöglicht, dem Patienten bereits zu Hause Hilfe zu bringen, einen Schockzustand zu bekämpfen oder zu verhüten und die Blutung zum Stillstand zu bringen [23]. Im Krankenhaus können dann später in Ruhe geeignete weitere Therapiemöglichkeiten diskutiert und eingeleitet werden.

Metaanalysen sollten Studien mit Terlipressin oder Vasopressin getrennt bewerten

Neben mehreren statistisch sauberen Übersichtsartikeln und Metaanalysen [17, 20, 21, 27, 103, 109, 112, 145, 182] zum Wirkungsvergleich verschiedener vasoaktiver Therapiemethoden gibt es auch einige Übersichtsartikel, in denen die unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen von Vasopressin und Terlipressin vernachlässigt und beide Wirkstoffe statistisch in einer Therapiegruppe zusammengefasst werden [88, 146, 183, 184]. Vasopressin ist jedoch weniger wirksam als Terlipressin und hat im Gegensatz zu Terlipressin beträchtliche Nebenwirkungen [41–44]. So wird bei der Zuordnung beider Wirkstoffe zur selben

Therapiegruppe die nachgewiesene Wirksamkeit von Terlipressin durch die geringere Wirksamkeit von Vasopressin diluiert und dem Terlipressin fälschlicherweise die Nebenwirkungen des Vasopressin angelastet [88, 146, 183, 184].

Terlipressin verbessert die Kreislaufsituation und erhöht die Überlebensrate

Im Vergleich mit Placebo hat sich die blutstillende Wirkung von Terlipressin bislang deutlicher erwiesen als die von Somatostatin oder Octreotid [11, 17, 27, 110]. Außerdem hat bislang nur Terlipressin [20, 21, 23, 25, 46, 56, 66–69], nicht aber Somatostatin [103–105, 107, 109, 110] oder Octreotid [124, 126] die Überlebensrate erhöht.

Ein weiterer Vorteil von Terlipressin ist seine – im Gegensatz zu anderen vasokonstriktiven Wirkstoffen – selektive Wirkung auf die Blutgefäße [185]. Diese Wirkung führt zur Umverteilung des erhöhten peripheren Blutvolumens in das bei der portalen Hypertonie hypovolämische zentrale und arterielle Blutkompartiment [5]. Hierdurch wird nicht nur der portale und variköse Druck gesenkt und somit auch die Gefahr der portalen hypertensiven Gastropathie [8] verringert, sondern auch dem hyperdynamen Kreislauf entgegengewirkt. Das bei der portalen Hypertonie belastete Herz wird durch Verringerung der erhöhten Vorlast und Erhöhung der verminderten Nachlast entlastet. Das Ergebnis ist eine bessere Durchblutung lebenswichtiger Organe.

Therapiekosten

Die Therapiekosten für die vasoaktiven Wirkstoffe wurden auf Basis der Großhandelseinkaufspreise gemäß Rote Liste 2003 ermittelt. Demnach betragen die Tageskosten für Terlipressin auf der Basis der Zulassungsempfehlung mit 4–7 mg zwischen 171,96 und 300,93 Euro (Tab. 2). Da Somatostatin und Octreotid zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen nicht zugelassen sind, wurden deren Tageskosten auf Basis von Literaturangaben berechnet [70, 83, 90, 100, 103, 105, 107–109, 113, 114, 125]. Demnach betragen die Tageskosten für Somatostatin mit 6,25–13,5 mg zwischen 191,25 und 413,10 Euro und die Tageskosten für Octreotid mit 1,25–2,5 mg zwischen 145,24 und 290,48 Euro.

In Anbetracht des besseren Therapieerfolges [18, 19], des reduzierten Bedarfs an Bluttransfusionen [23, 56], kürzerer Krankenhausaufenthalte und verbesserter Überlebensrate [20, 23, 46, 56, 69] bedeutet die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten – selbst wenn sie zusätzlich zur endoskopischen Therapie gegeben werden – eine Ersparnis für das Gesundheitssystem.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn) für seine wertvollen Kommentare bei der Erstellung des Manuskripts.

Literatur

- Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TI et al. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1506–1513
- Henriksen JH, Moller S, Schifter S et al. Increased arterial compliance in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 31: 712–718
- Henriksen JH, Moller S. Hemodynamics, distribution of blood volume, and kinetics of vasoactive substances in cirrhosis. In: Epstein M (Hrsg). *The kidney in liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1996: 241–258
- Moller S, Sondergaard L, Mogelvang J et al. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 472–478
- Moller S, Hansen EF, Becker U et al. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20: 51–59
- Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 94–106
- Bosch J, Pizcueta MP, Fernandez M et al. Hepatic splanchnic and systemic haemodynamic abnormalities in portal hypertension. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1992; 6: 425–436
- Panes J, Pique JM, Bordas JM et al. Reduction of gastric hyperemia by glypressin and vasopressin administration in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 1994; 19: 55–60
- Lee WC, Lin HC, Yang YY et al. Hemodynamic effects of a combination of prazosin and terlipressin in patients with viral cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1210–1216
- Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of beta-adrenergic blockade on elevated arterial compliance and low systemic vascular resistance in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 653–657
- Jalan R, Forrest EH, Redhead DN et al. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut* 1997; 40: 664–670
- Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17: 219–224
- Arroyo V, Jimenez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000; 32: 157–170
- Groszmann RJ. Vasodilatation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver disease. In: Bosch J and Groszmann RJ (Hrsg). *Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. Oxford: Blackwell, 1994: 17–26
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–1157
- Bhasin DK, Malhi NJ. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119–128
- Bosch J. The sixth Carlos E. Rubio Memorial Lecture. Prevention and treatment of variceal hemorrhage. *P R Health Sci J* 2000; 19: 57–67
- D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I et al. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002233
- Escorsell A, Ruiz dA, Planas R et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000; 32: 471–476
- Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002147
- Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; 46 (Suppl 3–4): III1–III15
- Lebec D. A discussion of how terlipressin limits mortality in cases of bleeding oesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 549–552
- Levacher S, Letoumelin P, Pateron D et al. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 346: 865–868
- Moreau R, Asselah T, Condat B et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 2002; 50: 90–94
- Moreau R, Durand F, Poynard T et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–930
- De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846–852
- D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475–505
- Boldys H, Romanczyk T, Hartleb M et al. Short-term effects of variceal sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy. *Endoscopy* 1996; 28: 735–739
- D'Amico G, Montalbano L, Traina M et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990; 99: 1558–1564
- Hou MC, Lin HC, Chen CH et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 139–144
- Moller S. Systemic haemodynamics in cirrhosis and portal hypertension with focus on vasoactive substances and prognosis. *Dan Med Bull* 1998; 45: 1–14
- Tanoue K, Hashizume M, Wada H et al. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 582–585
- Yoshikawa I, Murata I, Nakano S et al. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 71–74
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al. The effects of endoscopic variceal ligation and propranolol on portal hypertensive gastropathy: a prospective, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 579–584
- Kehne S, Hughes FA, Gompertz ML. The use of surgical pituitrin in the control of esophageal varix bleeding. *Surgery* 1956; 39: 917–925
- Spech HJ, Liehr H. Konservative Therapie. In: Siewert JR, Blum AL, Fahrthmann EH et al (Hrsg). *Interdisziplinäre Gastroenterologie. Notfalltherapie*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer Verlag, 1982: 120

- 37 Heldwein W. Endoskopische Therapie. In: Zoller WG and Gross M (Hrsg). Ösophagusvarizenblutungen, neue therapeutische Strategien. Basel: Karger, 1998: 10–33
- 38 Aronsen KF, Bjorkman I, Lindstrom K et al. The mechanism of lysine-vasopressin hemostasis in bleeding esophageal varices. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 231–234
- 39 Cestari R, Braga M, Missale G et al. Haemodynamic effect of triglycyl-lysine-vasopressin (glypressin) on intravascular oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. A randomized placebo controlled trial. *J Hepatol* 1990; 10: 205–210
- 40 Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 828–832
- 41 Chiu WK, Sheen IS, Liaw YF. A controlled study of glypressin versus vasopressin in the control of bleeding from esophageal varices. *J Gastroenterol-Hepatol* 1990; 5: 106–111
- 42 D'Amico G, Traina M, Vizzini G et al. Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized clinical trial. Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *J Hepatol* 1994; 20: 206–212
- 43 Desaint B, Florent C, Levy VG. A randomized trial of triglycyl-lysine vasopressin versus lysine vasopressin in active cirrhotic variceal hemorrhage. In: Lebrec D and Blei AT (Hrsg). *Vasopressin Analogs and Portal Hypertension*. Paris: Libbey Eurotext, 1987: 155–157
- 44 Freeman JG, Cobden I, Lishman AH et al. Controlled trial of terlipressin ('Glypressin') versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. *Lancet* 1982; 2: 66–68
- 45 Freeman JG, Barton JR, Record CO. Haemodynamic responses to 1.25 and 2 mg of terlipressin intravenously in man. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2: 361–367
- 46 Freeman JG, Cobden I, Record CO. Placebo-controlled trial of terlipressin (glypressin) in the management of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 58–60
- 47 Hansen EF, Strandberg C, Hojgaard L et al. Splanchnic haemodynamics after intravenous terlipressin in anaesthetised healthy pigs. *J Hepatol* 1999; 30: 503–510
- 48 Hansen EF, Bendtsen F, Brinch K et al. Endoscopic Doppler ultrasound for measurement of azygos blood flow. Validation against thermodilution and assessment of pharmacological effects of terlipressin in portal hypertension. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 318–325
- 49 Heinemann A, Stauber RE. Effect of terlipressin on in vitro vascular hyporeactivity of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 24: 739–746
- 50 Huang YT, Tsai JF, Lin HC et al. Hemodynamic effects of acute tetrandrine and terlipressin administration on portal hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 1220–1225
- 51 Klein CP. Der Einfluss von Glycylpressin auf Leberzirrhosen. In: Paquet KJ, Denck H, Zöckler CE (Hrsg). *Die Ösophagusvarizenblutung, Diagnose und Therapie*. Bad Oeynhausen: TM Verlag, 1984: 67–68
- 52 Kohaus HM, Kautz G, Spiegel M et al. Die Sauerstoffspannung in der Leber nach Applikation von Glycylpressin beim Hund. In: Sutor AH (Hrsg). *Vasopressin Analogues and Haemostasis*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1981: 126–129
- 53 Kohaus HM, Kautz G, Holzgreve A. Die unterstützende Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung mit dem Vasopressinderivat: Triglycyl-Lysin-Vasopressin (TGLVP). *Intensivmed* 1982; 19: 30–33
- 54 Merkel C, Gatta A, Bolognesi M et al. Hemodynamic changes of systemic, hepatic, and splenic circulation following triglycyl-lysine-vasopressin administration in alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1103–1109
- 55 Nevens F, Van Steenberghe W, Yap SH et al. Assessment of variceal pressure by continuous non-invasive endoscopic registration: a placebo controlled evaluation of the effect of terlipressin and octreotide. *Gut* 1996; 38: 129–134
- 56 Soderlund C, Magnusson I, Torngren S et al. Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding oesophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 622–630
- 57 Staritz M, Rambow A, Meyer zum Buschenfelde KH. [Effect of glycyll-pressin on pressure in esophageal varices in patients with liver cirrhosis and previous hemorrhaging varices]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1292–1295
- 58 Walker S, Stiehl A, Raedsch R et al. Terlipressin in bleeding esophageal varices: a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1986; 6: 112–115
- 59 Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin (glypressin) versus somatostatin in the treatment of bleeding esophageal varices – final report of a placebo-controlled, double-blind study. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 692–698
- 60 Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin vs. somatostatin in bleeding esophageal varices: a controlled, double-blind study. *Hepatology* 1992; 15: 1023–1030
- 61 Bruha R, Marecek Z, Spicak J et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1161–1166
- 62 Gadano A, Moreau R, Vachery F et al. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1229–1234
- 63 Hadengue A, Gadano A, Moreau R et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565–570
- 64 Le Moine O, el Nawar A, Jagodzinski R et al. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 268–270
- 65 Uriz J, Gines P, Cardenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–48
- 66 Ortega R, Gines P, Uriz J et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–948
- 67 Colle I, Durand F, Pessione F et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: A retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 882–888
- 68 Halimi C, Bonnard P, Bernard B et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 153–158
- 69 Pauwels A, Florent C, Desaint B et al. [Terlipressin and somatostatin in the treatment of hemorrhages from rupture of esophageal varices]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 388–389
- 70 D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332–354
- 71 Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E et al. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997; 26: 621–627
- 72 Dimitrov A. [The use of the vasoconstrictor hemostatic Remestyp in surgical obstetrics]. *Akush Ginekol (Sofia)* 1999; 38: 58–60
- 73 Eyraud D, Brabant S, Nathalie D et al. Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg* 1999; 88: 980–984
- 74 Garner WL, Thomson PD, Moore NP et al. Effect of triglycyl-lysine-vasopressin on skin blood flow and blood loss during wound excision in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14: 458–460
- 75 Jelinek J, Huvar I, Roztocil A et al. [Hemostasis using vasopressin analogs during conization of the uterine cervix and minor vaginal operations]. *Ceska Gynekol* 1997; 62: 142–144
- 76 Sönmez G. Zur Beeinflussung von Uteruskontraktion, Blutbild und Laktation bei Wöchnerinnen durch postpartale Applikation von Terlipressin. Dissertation. Medizinische Hochschule Hannover, 1999
- 77 O'Brian A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359: 1209–1210
- 78 Denck H, Paquet KJ. Zur Behandlung der Ösophagusvarizenblutung mit Glypressin (Glycylpressin). In: Paquet KJ and Denck H (Hrsg). *Portale Hypertension*. Basel: Karger, 1982: 55–57
- 79 Moreau R, Cailmail S, Valla D et al. Haemodynamic responses to a combination of terlipressin and octreotide in portal hypertensive rats. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 993–997
- 80 Schneider B. Veränderungen des transhepatisch gemessenen Pfortaderdrucks unter Terlipressin, Terlipressin und Glyceroltrinitrat und Somatostatin beim Leberzirrhotiker mit Pfortaderhochdruck und Zustand nach Ösophagusvarizenblutung. In: Paquet KJ, Schölmerich J (Hrsg). *Pfortaderhochdruck*. Basel: Karger, 1994: 408–411
- 81 Blei AT, Groszmann RJ, Gusberg R et al. Comparison of vasopressin and triglycyl-lysine vasopressin on splanchnic and systemic hemodynamics in dogs. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 688–694
- 82 Oberti F, Veal N, Kaassis M et al. Hemodynamic effects of terlipressin and octreotide administration alone or in combination in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1998; 29: 103–111

- ⁸³ Moller S, Brinch K, Henriksen JH et al. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1026–1033
- ⁸⁴ McCormick PA, Jenkins SA, McIntyre N et al. Why portal hypertensive varices bleed and bleed: a hypothesis. *Gut* 1995; 36: 100–103
- ⁸⁵ Decaux G, Prosper F, Namias B et al. Hyperuricemia as a clue for central diabetes insipidus (lack of V1 effect) in the differential diagnosis of polydipsia. *Am J Med* 1997; 103: 376–382
- ⁸⁶ Duhamel C, Mauillon J, Berkelmans I et al. Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: terlipressin is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalic treatments: precipitating and preventing factors? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2984–2985
- ⁸⁷ Keller U, Sonnenberg GE, Kayasseh L et al. [Dosage dependence of the effect of somatostatin on human splanchnic blood flow]. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109: 595–596
- ⁸⁸ Avgerinos A, Armonis A, Rekoumis G et al. The effect of somatostatin and octreotide on intravascular oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 379–380
- ⁸⁹ Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518–525
- ⁹⁰ Cirera I, Feu F, Luca A et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995; 22: 106–111
- ⁹¹ Eriksson LS, Law DH, Sato Y et al. Influence of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1984; 4: 5–11
- ⁹² Hanisch E, Doertenbach J, Usadel KH. Somatostatin in acute bleeding oesophageal varices. *Pharmacology and rationale for use. Drugs* 1992; 44 (Suppl 2): 24–35
- ⁹³ Kleber G, Sauerbruch T, Fischer G et al. Somatostatin does not reduce oesophageal variceal pressure in liver cirrhotics. *Gut* 1988; 29: 153–156
- ⁹⁴ Mastai R, Bosch J, Navasa M. Effect of a continuous infusion and bolus injections of somatostatin (SMT) on azygos blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3 (Suppl 1): S53
- ⁹⁵ Merkel C, Gatta A, Zuin R et al. Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Digestion* 1985; 32: 92–98
- ⁹⁶ Nevens F, Sprengers D, Fevery J. The effect of different doses of a bolus injection of somatostatin combined with a slow infusion on transmural oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 27–31
- ⁹⁷ Sonnenberg A, West C. Somatostatin reduces gastric mucosal blood flow in normal subjects but not in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 1983; 24: 148–153
- ⁹⁸ Kleber G, Sauerbruch T, Fischer G et al. Erhöhung des transmuralen Ösophagusvarizendruckes unter Somatostatin-, nicht unter Placebo-Infusion. *Z Gastroenterol* 1987; 25: 40
- ⁹⁹ Nishida H, Giostra E, Spahr L et al. Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 24–30
- ¹⁰⁰ Escorsell A, Bandi JC, Andreu V et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161–169
- ¹⁰¹ Avgerinos A, Klonis C, Rekoumis G et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1991; 13: 78–83
- ¹⁰² Jaramillo JL, de la MM, Mino G et al. Somatostatin versus Sengstaken balloon tamponade for primary haemostasis of bleeding esophageal varices. A randomized pilot study. *J Hepatol* 1991; 12: 100–105
- ¹⁰³ Gotzsche PC, Gjørup I, Bonnen H et al. Somatostatin v placebo in bleeding oesophageal varices: randomised trial and meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 1495–1498
- ¹⁰⁴ Gotzsche PC, Gjørup IE, Bonnen H et al. [Randomized trial and meta-analysis of somatostatin versus placebo in bleeding esophageal varices]. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 2393–2396
- ¹⁰⁵ Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology* 1989; 10: 958–961
- ¹⁰⁶ Avgerinos A, Nevens F, Raptis S et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997; 350: 1495–1499
- ¹⁰⁷ Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1990; 99: 1388–1395
- ¹⁰⁸ Avgerinos A, Viazis N, Vlachogiannakos J et al. Two different doses and duration schedules of somatostatin – 14 in the treatment of patients with bleeding oesophageal varices: a non-randomised controlled study. *J Hepatol* 2000; 32: 171–172
- ¹⁰⁹ Gotzsche PC. Somatostatin or octreotide for acute bleeding oesophageal varices (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software
- ¹¹⁰ Bosch J, Lebrech D, Jenkins SA. Development of analogues: successes and failures. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 226: 3–13
- ¹¹¹ Bosch J, Kravetz D, Mastai R et al. Effects of somatostatin in patients with portal hypertension. *Horm Res* 1988; 29: 99–102
- ¹¹² Burroughs AK. Pharmacological treatment of acute variceal bleeding. *Digestion* 1998; 59 (Suppl 2): 28–36
- ¹¹³ Moitinho E, Planas R, Banares R et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712–718
- ¹¹⁴ De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 645–663
- ¹¹⁵ Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur J Pharmacol* 1987; 134: 69–76
- ¹¹⁶ Hou ZY, Lin CI, Chiu TH et al. Somatostatin effects in isolated human atrial fibres. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 177–185
- ¹¹⁷ Gines A, Salmeron JM, Gines P et al. Effects of somatostatin on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1868–1874
- ¹¹⁸ Albillos A, Colombato LA, Lee FY et al. Octreotide ameliorates vasodilatation and Na⁺ retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993; 104: 575–579
- ¹¹⁹ Huang YT, Wu HL, Chern JW et al. Hemodynamic effects of 8-day DL-028 and octreotide administration in rats with portal hypertension. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1303–1309
- ¹²⁰ Jenkins SA, Baxter JN, Corbett WA et al. Effects of a somatostatin analogue SMS 201-995 on hepatic haemodynamics in the pig and on intravascular pressure in man. *Br J Surg* 1985; 72: 1009–1012
- ¹²¹ Jenkins SA, Baxter JN, Corbett WA et al. The effects of a somatostatin analogue SMS 201-995 on hepatic haemodynamics in the cirrhotic rat. *Br J Surg* 1985; 72: 864–867
- ¹²² Eriksson LS, Hagenfeldt L, Mutt V et al. Influence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on splanchnic and central hemodynamics in healthy subjects. *Peptides* 1989; 10: 481–484
- ¹²³ Schiedermaier P, Brensing KA, Goke B et al. Effects of different octreotide dosages on splanchnic hemodynamics and glucagon in healthy volunteers. *Digestion* 1999; 60: 132–140
- ¹²⁴ Besson I, Ingrand P, Person B et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995; 333: 555–560
- ¹²⁵ Burroughs AK. For the International Octreotide Varices Group: Double-blind RCT of 5-day octreotide versus placebo associated with sclerotherapy for trial failures. *Hepatology* 1996; 24: 352A
- ¹²⁶ D'Amico G, Politi F, Morabito A et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998; 28: 1206–1214
- ¹²⁷ Lin HC, Yang YY, Hou MC et al. Hemodynamic effects of a combination of octreotide and terlipressin in patients with viral hepatitis related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 482–487
- ¹²⁸ Sung JJ, Chung SC, Yung MY et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995; 346: 1666–1669
- ¹²⁹ Zironi G, Rossi C, Siringo S et al. Short- and long-term hemodynamic response to octreotide in portal hypertensive patients: a double-blind, controlled study. *Liver* 1996; 16: 225–234
- ¹³⁰ Eriksson LS, Brundin T, Soderlund C et al. Haemodynamic effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 919–925
- ¹³¹ Albillos A, Rossi I, Iborra J et al. Octreotide prevents postprandial splanchnic hyperemia in patients with portal hypertension. *J Hepatol* 1994; 21: 88–94

- ¹³² Ludwig D, Schadel S, Bruning A et al. 48-hour hemodynamic effects of octreotide on postprandial splanchnic hyperemia in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1019–1027
- ¹³³ McCormick PA, Biagini MR, Dick R et al. Octreotide inhibits the meal-induced increases in the portal venous pressure of cirrhotic patients with portal hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 1992; 16: 1180–1186
- ¹³⁴ De Franchis R, Pascal JP, Ancona E et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992; 15: 256–261
- ¹³⁵ McKee R. A study of octreotide in oesophageal varices. *Digestion* 1990; 45 (Suppl 1): 60–64
- ¹³⁶ Hwang SJ, Lin HC, Chang CF et al. A randomized controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Hepatol* 1992; 16: 320–325
- ¹³⁷ Silvain C, Carpentier S, Sautereau D et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 1993; 18: 61–65
- ¹³⁸ Jenkins SA, Shields R, Davies M et al. A multicentre randomised trial comparing octreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal haemorrhage. *Gut* 1997; 41: 526–533
- ¹³⁹ Poo JL, Bosques F, Garduno R et al. Octreotide versus emergency sclerotherapy in acute variceal hemorrhage in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1297A
- ¹⁴⁰ Sung JJ, Chung SC, Lai CW et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342: 637–641
- ¹⁴¹ El-Jackie A, Rowaisha I, Waked I et al. Octreotide vs. Sclerotherapy in the control of acute variceal bleeding in schistosomal portal hypertension: A randomized trial. *Hepatology* 1998; 28: 533A
- ¹⁴² Kravetz D. Group for the Study of Portal Hypertension. Octreotide vs. sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology* 1996; 4 (Suppl 24): 206A
- ¹⁴³ Burroughs AK, Patch D. Therapeutic benefit of vaso-active drugs for acute variceal bleeding: a real pharmacological effect, or a side-effect of definitions in trials? *Hepatology* 1996; 24: 737–739
- ¹⁴⁴ Burroughs AK, Planas R, Svoboda P. Optimizing emergency care of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 226: 14–24
- ¹⁴⁵ Goulis J, Burroughs AK. Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 3): 25–34
- ¹⁴⁶ Corley DA, Cello JP, Adkisson W et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120: 946–954
- ¹⁴⁷ Ottesen LH, Flyvbjerg A, Moller S et al. The organ extraction and splanchnic haemodynamic effects of octreotide in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 657–665
- ¹⁴⁸ Primignani M, Carpinelli L, Vazzoler MC et al. Shortterm effect of octreotide on intraoesophageal varices pressure: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1027–1031
- ¹⁴⁹ Yang YY, Lin HC, Huang YT et al. Adaptive vasodilatory response after octreotide treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G117–G123
- ¹⁵⁰ Jenkins SA, Baxter JN, Snowden S. The effects of somatostatin and SMS 201-995 on hepatic and systemic haemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Fibrinolysis* 1988; 2: 48–50
- ¹⁵¹ McKee RK, Pringle SD, Garden OJ. SMS 201-995 in the management of variceal bleeding. *Gut* 1989; 28: 1380A
- ¹⁵² Wahren J, Eriksson LS. The influence of a long-acting somatostatin analogue on splanchnic haemodynamics and metabolism in healthy subjects and patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 119: 103–108
- ¹⁵³ Schiedermaier P, Goke B, Sauerbruch T. Effects of different octreotide dosages on splanchnic hemodynamics and glucagon in patients with TIPS. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2218–2224
- ¹⁵⁴ Londong W, Angerer M, Kutz K et al. Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. *Gastroenterology* 1989; 96: 713–722
- ¹⁵⁵ Aboud RW, Connolly C, McCormick PA et al. Vascular actions of octreotide in the portal hypertensive rat. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 698–702
- ¹⁵⁶ Sieber CC, Mosca PG, Groszmann RJ. Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992; 262: G274–G277
- ¹⁵⁷ Reikeras O, Gunnes P. Effects of high doses of insulin on systemic haemodynamics and regional blood flows in dogs. *Clin Physiol* 1986; 6: 129–138
- ¹⁵⁸ Rozsa Z, Varro V. Mechanism of “substance P”: on mesenteric blood flow; interactions with opioid peptides. *Neuropeptides* 1987; 10: 275–290
- ¹⁵⁹ Huang YT, Tsai JF, Liu TB et al. Chronic administration of octreotide increases vascular responsiveness in rats with portal hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 601–606
- ¹⁶⁰ Hanisch E, Strasse R, Wenzel M et al. [In vitro contractility behavior of portal veins in normal rats and in rats with liver cirrhosis-effect of calcium antagonists and octreotide]. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 600–604
- ¹⁶¹ Heller J, Schepke M, Neef M et al. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2002; im Druck
- ¹⁶² Uriz J, Gines P, Ortega R et al. Increased plasma levels of neuropeptide Y in hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2002; 36: 349–355
- ¹⁶³ Li J, Dai Z, Cui W et al. A quantitative study on vascular angiotensin II receptors in rats with portal hypertension. *J Tongji Med Univ* 1997; 17: 235–238
- ¹⁶⁴ Sitzmann JV, Wu Y, Aguilera G et al. Loss of angiotensin-II receptors in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 1995; 22: 559–564
- ¹⁶⁵ Jenkins SA, Nott DM, Baxter JN. Pharmacokinetics of octreotide in patients with cirrhosis and portal hypertension; relationship between the plasma levels of the analogue and the magnitude and duration of the reduction in corrected wedged hepatic venous pressure. *HPB Surg* 1998; 11: 13–21
- ¹⁶⁶ Consensus statement: benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. *Acromegaly Therapy Consensus Development Panel. Am J Med* 1994; 97: 468–473
- ¹⁶⁷ Lamberts SW. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rev* 1988; 9: 417–436
- ¹⁶⁸ Fredenrich A, Sosset C, Bernard JL et al. Acute pancreatitis after short-term octreotide. *Lancet* 1991; 338: 52–53
- ¹⁶⁹ Sadoul JL, Benchimol D, Thyss A et al. Acute pancreatitis following octreotide withdrawal. *Am J Med* 1991; 90: 763–764
- ¹⁷⁰ Sternlieb JM, Aronchick CA, Retig JN et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1561–1566
- ¹⁷¹ Lin HC, Hou MC, Lee WC et al. Effects of octreotide on central hemodynamics and systemic oxygen use in patients with viral cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1012–1017
- ¹⁷² Lin CI, Wei J, Cheng KK et al. Electropharmacological effects of sando-statin in human atrial fibers. *Int J Cardiol* 1991; 31: 313–318
- ¹⁷³ McCormick PA, Chin J, Greenslade L et al. Cardiovascular effects of octreotide in patients with hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1255–1260
- ¹⁷⁴ Ottesen LH, Aagaard NK, Kiszka-Kanowitz M et al. Effects of a long-acting formulation of octreotide on renal function and renal sodium handling in cirrhotic patients with portal hypertension: a randomized, double-blind, controlled trial. *Hepatology* 2001; 34: 471–477
- ¹⁷⁵ Camilleri M. Effects of somatostatin analogues on human gastrointestinal motility. *Digestion* 1996; 57 (Suppl 1): 90–92
- ¹⁷⁶ Cales P, Masliah C, Bernard B et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. French Club for the Study of Portal Hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 23–28
- ¹⁷⁷ Mottet C, Sieber C, Nauer A et al. Hemodynamic effects of the somatostatin analog lanreotide in humans. Placebo-controlled, cross-over dose-ranging echo-Doppler study. *Hepatology* 1998; 27: 920–925
- ¹⁷⁸ Schiedermaier P, Harrison P, Arthur M et al. Effect of the somatostatin analogue lanreotide on meal-stimulated portal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Digestion* 2002; 65: 56–60
- ¹⁷⁹ De Franchis R. Longer treatment with vasoactive drugs to prevent early variceal rebleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 1041–1044
- ¹⁸⁰ De Franchis R. Emerging strategies in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 3): 17–24
- ¹⁸¹ De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 439–455

- ¹⁸² Gross M, Zoller WG. Medikamentöse Therapie der akuten Ösophagusvarizenblutung – Ergänzung oder Alternative zur endoskopischen Therapie? In: Zoller WG, Gross M (Hrsg). Ösophagusvarizenblutungen – Neue therapeutische Strategien. Basel: Karger, 1998: 34
- ¹⁸³ Gross M, Schiemann U, Muhlhofer A et al. Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33: 737–746

- ¹⁸⁴ Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995; 109: 1289–1294
- ¹⁸⁵ Moreau R, Barriere E, Tazi KA et al. Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36: 1070–1078