

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.

Therapie mit Terlipressin: Notfall Ösophagusvarizenblutung

Klaus-D. Döhler, Hannover

Ösophagusvarizen entstehen als Folge von Leberzirrhose und portaler Hypertonie. Aufgrund erhöhten intrahepatischen Widerstandes bilden sich portosystemische Umgehungskreisläufe zwischen dem venösen Einzugsgebiet der Pfortader und dem cavalen Abstromgebiet. Die betroffenen Venen sind dünne, oberflächlich gelegene Blutgefäße durch die etwa 60 bis 80 % des mesenterischen Blutes an der Leber vorbei fließt. 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 es treten leicht lebensgefährliche Blutungen auf.

Veränderte Kreislagsituation bei portaler Hypertonie

Bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie führt splanchnische Vasodilatation zu vermindertem vaskulärem Widerstand und erhöht das Blutvolumen in den Gefäßen des Mesenterialbereiches. Die Folge dieses Blutpoolings ist eine relative Hypovolämie im arteriellen System mit

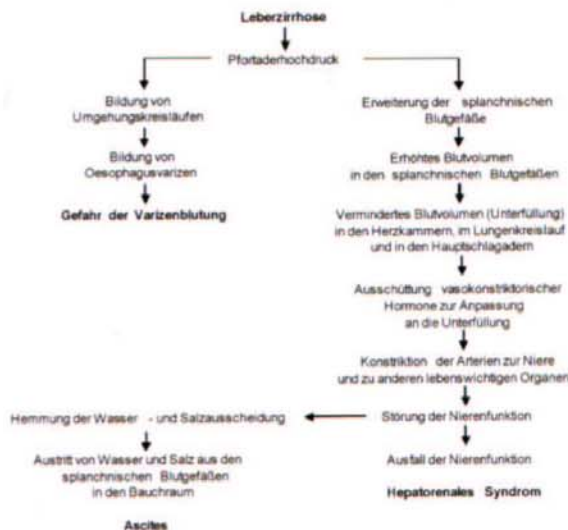
erniedrigtem systolischem und diastolischem Blutdruck. Es kommt zum sogenannten „hyperdynamen Blutkreislauf“ mit erhöhtem Herzzeitvolumen, verringertem vaskulären Widerstand und arterieller Hypotonie. Das zentrale und arterielle Blutvolumen – dies ist das effektive Blutvolumen und umfasst das Blut in den Herzkammern, in der Lunge und in den Hauptschlagadern – wird dabei vermindert. Die hieraus resultierende kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems (SNS) erhöht sowohl den intrarenalen, als auch den intrahepatischen Gefäßwiderstand und verschlimmert damit die portale Hypertonie. Es entwickelt sich ein „circulus vitiosus“ mit kontinuierlicher Verschlimmerung der hämodynamischen Situation bis hin zu Aszites und hepatorenalem Syndrom (Abb. 1).

Therapie der Varizenblutung durch splanchnische Vasokonstriktion

Die Therapie der Ösophagusvarizenblutung sollte mit der Korrektur der splanchnischen Vasodilatation mit Hilfe von Vasokonstriktoren, wie Terlipressin, beginnen. Terlipressin verengt die splanchnischen Gefäße, sodass weniger Blut in die Portalvene fließt. Damit reduziert sich der portalvenöse Druck, die porto-cavalen Umgehungskreisläufe werden entlastet, Blutfluss und Druck in den Varizen werden verringert, die Varizenwand entspannt sich und die Blutung wird gestillt (Abb. 2). Zusätzlich wird die zentrale und arterielle Hypovolämie korrigiert und die Aktivierung des RAAS und des SNS – und somit auch der intrahepatische und intrarenale Gefäßwiderstand – werden verringert. Die Konsequenz ist eine bessere Durchblutung der Organe und eine Verbesserung der hyperdynamen Kreislagsituation. Dieser Therapieansatz, zusammen mit der Applikation von Plasmaexpandern, hat sich bereits beim hepatorenalen Syndrom als sehr erfolgreich erwiesen (Moreau et al. 2002). Auch der jüngste Consensus Workshop zur portalen Hypertonie (Baveno III) empfiehlt bei Verdacht auf Ösophagusvarizenblutung, die Therapie mit Vasokonstriktoren so früh wie möglich anzusetzen, noch vor der diagnostischen Endoskopie (de Franchis 2000).

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

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Klaus-D. Döhler
Karl-Weichert-Allee 76
30625 Hannover



Vorteile der vasokonstriktiven Notfalltherapie

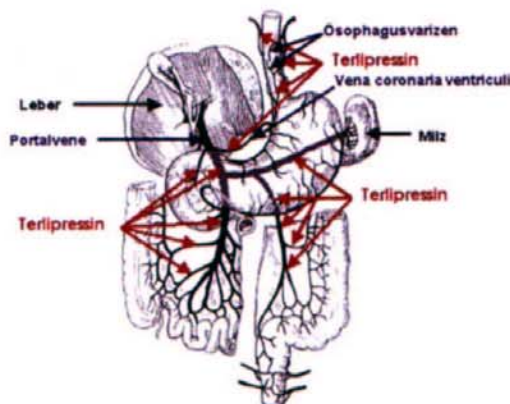
Der therapeutische Erfolg der vasokonstriktiven Notfallbehandlung zeigt sich vergleichbar mit dem der Notfallsklerosierung oder der Ballontampnade, geht aber mit deutlich geringeren Nebenwirkungen einher. Im Gegensatz zur vasokonstriktiven Therapie wird bei der endoskopischen Behandlung blutender Ösophagusvarizen durch Sklerosierung oder Bandligatur weder der Portaldruck reduziert, noch führt sie zur Umverteilung des Blutvolumens. Wird nach Sklerosierung oder nach Ligatur der Ösophagusvarizen der unverändert hohe Druck im Portalgefäß nicht gesenkt, kommt es zur erneuten Ausbildung von Ösophagusvarizen und zum vermehrten Auftreten von portaler hypertensiver Gastropathie.

Die Behandlung mit Portaldruck-senkenden Wirkstoffen, wie Terlipressin, vor, während und nach endoskopischer Therapie vermindert hingegen die erhöhte gastrische Durchblutung und das Auftreten von portaler hypertensiver Gastropathie. Es erscheint deshalb sinnvoll, Sklerotherapie oder Bandligatur von Ösophagusvarizen stets gemeinsam mit einem Portaldruck-senkenden Mittel, wie Terlipressin, durchzuführen.

Der Einsatz von Terlipressin in der Notfalltherapie von Ösophagusvarizenblutungen ist wegen der schnellen Verfügbarkeit und dem geringen organisatorischen Aufwand von entscheidendem Vorteil. Terlipressin wirkt schnell und lang anhaltend und kann als i.v.-Bolus gegeben werden. Durch den Einsatz von Terlipressin kann Leben gerettet werden, wenn die Expertise erfahrener Endoskopiker nicht sofort verfügbar ist.

Neben Terlipressin werden zur Therapie akuter Ösophagusvarizenblutungen auch Somatostatin und Octreotid eingesetzt. Diese beiden Wirkstoffe sind jedoch, im Gegensatz zu Terlipressin, nicht zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen und ihre Wirkmechanismen sind nicht eindeutig geklärt. Während Octreotid bei gesunden Probanden den portalen und mesenterischen Blutfluss mindert und den splanchnischen vaskulären Widerstand erhöht, zeigt es bei Patienten mit portaler Hypertonie und Varizenblutungen unklare hämodynamische Wirkung. Die einzige gesicherte hämodynamische Wirkung von Octreotid bei Patienten ist die Verhinderung der postprandialen splanchnischen Hyperämie. Für Octreotid wurde eine rasche Desensitivierung der Somatostatinrezeptoren gezeigt, was möglicherweise seine unklare hämodynamische Wirkung erklärt.

Die hämodynamische Wirkung von Somatostatin auf Portalgefäß, porto-cavale Umgehungskreisläufe und Ösophagusvarizen erstreckt sich nur über Sekunden bis wenige Minuten. Vermutlich erfolgt auch bei Somatostatin eine rasche Desensitivierung



der Rezeptoren. Auch hat sich die Wirksamkeit von Somatostatin und Octreotid gegenüber Placebo weniger deutlich ergeben, als die von Terlipressin. Die für Terlipressin gezeigten positiven Wirkungen auf die bei zirrhotischen Patienten gestörten Kreislaufverhältnisse sowie auf die Nierenfunktion und die Überlebensrate konnten für Octreotid und Somatostatin nicht gezeigt werden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

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.

Der Einsatz vasokonstriktiver Medikamente ist nicht nur als Erstmaßnahme geeignet, sondern erhöht 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 zweier zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen nicht zugelassener aber dennoch eingesetzter Wirkstoffe – Somatostatin und Octreotid – bislang unklar. Auch hat sich die Wirksamkeit von Somatostatin und Octreotid gegenüber Placebo weniger deutlich ergeben, als die von Terlipressin. Die für Terlipressin gezeigten korrigierenden Wirkungen auf die gestörten zentralen und peripheren Kreislaufverhältnisse und die damit verbundene Umverteilung des Blutes und die Verbesserung der Nierenfunktion sind vermutlich die Gründe, die Terlipressin zu dem einzigen Wirkstoff machen, der die Überlebensrate bei Ösophagusvarizenblutungen und beim hepatorenalen Syndrom signifikant erhöht.

Literatur beim Verfasser

Abb. 2: 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 porto-cavalen Umgehungskreislauf. Hierdurch wird der Druck in den Ösophagusvarizen gesenkt und die Blutung gestillt.

Impressum

Verlag
BMV Berliner Medizinische
Verlagsanstalt GmbH
Lietzenburger Straße 97
10719 Berlin
E-Mail:
info@bmv-berlin.com

Verleger
Dr. Eduard Crosse

Verlagsredaktion
Bettina Baierl
Tel.: 030/88 67 49-15
Fax: 030/88 67 49-99
E-Mail:
baierl@bmv-berlin.com

Druck
AAD TRESKOM GmbH,
Berlin

haemopressin®

Bei Oesophagus-
varizenblutung.



haemopressin®
hilft Leben retten.

Curatls
Pharma GmbH

Meduna

haemopressin®
Trifluoracetat
Injektionslösung

Zusammensetzung: 1 Injektionsflasche mit 11 mg Trifluoracetat enthält 1,0 mg Trifluoracetat 5/10 (5 mg/ml), 1 Injektionsflasche mit 11 mg Trifluoracetat enthält 11 mg Trifluoracetat 10/10 (10 mg/ml). **Anwendungsgebiete:** Oesophagusvarizenblutung. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft, angeborene Nieren- (auch eine Wirkung auf die glomeruläre Filtration des Nieren kann haemopressin® in einem Stadium abnorme Nierenfunktion verursachen) oder andere Nierenfunktionsstörungen, die die Möglichkeit einer Wirkung der Injektionslösung durch Nierenversagen ausschließen könnten.

haemopressin® ist bei folgenden Begleiterscheinungen zu Vorsicht und unter strenger Überwachung der Patienten einzusetzen: Anämie (eisenhaltig), Hypotension, Gelenksbeschwerden (z.B. bei Arteriosklerose, fortgeschrittenen Arterienhärdung, Nierenschwäche, Nierenversagen, Nierenentzündungen bei der Therapie von Oesophagusvarizenblutungen mit haemopressin® 11 mg/ml) und neuereinen signifikante Nebenwirkungen können: erhöhte die kardiovaskuläre Wirkung (siehe Contraindikationen) sowie ein erhöhtes Blutdruckanstieg auf der bei Hypertonikern nicht ausreicht ist, Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen, verlängerte Herzschlag und Kreislaufversagen eingeleitet. Gegenüber keine Stoffwechselstörungen in Enzymbilan (siehe Kontraindikationen) auf. **haemopressin®** führt durch seine kontraktile Wirkung zu einer Erhöhung der Darmmotilität, der gelegentlich abdominale Krämpfe, Übelkeit oder Stühle verursachen kann. Diese Kontraktion der Darmmuskulatur kann zu einer Verstopfung zu führen können. Es können Abgänge der Darmmuskulatur sowie Durchfallbeschwerden der Magen- und Dickdarmtrakt auftreten. **haemopressin®** hat eine nur nicht über 10% der pharmakologischen Wirkung des nativen Trifluoracetat, auch kann es in Einzelfällen zu Hypotensionen und Hypotensionen führen, wenn bei Patienten mit bereits bestehender Störung des Elektrolytgleichgewichts besonders zu achten ist. **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Injektionslösung (1, 2) 1 Injektionsflasche mit je 1,0 mg Trifluoracetat 5/10 und 11 mg/ml als Trifluoracetat und 5 Injektionsflaschen mit je 11 mg als Trifluoracetat 10/10. **Ward bei Informationen August 2011**

Pharmazeutische Unternehmer: Curatls Pharma GmbH, Karl-Platz 10, 30625 Hannover, Tel: 0511 9394911, Fax: 0511 9391135.
Vertrieb: Meduna Arzneimittel GmbH, Ernst-Greif-Strasse 23, D-30876 Hannover, Tel: 0511 9391072, Fax: 0511 9391139