

Obere gastrointestinale Blutung

Pantoprazol i.v. ergänzt das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten

BRÜSSEL – Mit der Hypothese, dass die Säuresuppression bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung von Nutzen sein könnte, liebäugelte die klinische Forschung schon lange. Inzwischen wurde eine Reihe von Studien publiziert, welche den Stellenwert einzelner Massnahmen zur Säuresuppression dokumentieren. Professor Dr. Alan Barkun, McGill University, Montreal (Kanada), erläuterte bei

Inzwischen ist weltweit akzeptiert, dass die endoskopische Blutstillung bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung an erster Stelle im Massnahmenkatalog steht. Die zusätzliche Säuresuppression – ebenso wie die alleinige säuresupprimierende Therapie bei bereits sistierter Blutung – basiert auf in-vitro-Befunden, die in klinischen Studien ihre Bestätigung fanden. Modlin und Sachs¹⁾ haben 1998 ein Schema publiziert, wie bei Patienten mit Verdacht auf peptische Ulkusblutung vorzugehen ist, wobei die unterstützende Gabe von PPI zu den Notfallmassnahmen gehört, die in jedem Fall indiziert sind.

Säure und Gerinnungsfähigkeit des Blutes

Das initial vorliegende Forrest-Stadium ist prognostisch besonders bedeutsam, da man bei einem Forrest-Stadium I – unbehandelt – mit einer Rezidivblutung in bis zu 81 % der Fälle rechnen muss. Daher ist es naheliegend, dass man die Resultate

durch eine medikamentöse, in der Regel säurehemmende Therapie zu verbessern versucht.

Prof. Barkun erläuterte, dass die Blutgerinnung in Gegenwart von Säure gestört ist, denn

- Säure beeinträchtigt die Koagelbildung
- Säure hemmt die Plättchen-Aggregation
- Säure destabilisiert die frisch gebildeten Aggregate
- Säure beschleunigt die Auflösung der Koagel
- Säure kann die Integrität der Mukus-Bikarbonat-Barriere stören.

H₂-Blocker bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung

Als erste Substanzgruppe mit säurehemmender Wirkung wurden die H₂-Blocker in der Akutbehandlung der oberen GI-Blutung eingesetzt. Doch sie enttäuschten bei dieser Indikation, da einerseits die zu geringe säurehemmende Potenz und andererseits das Problem der raschen Toleranzentwicklung den

einem Satelliten Symposium anlässlich der 8th United European Gastroenterology Week (UEGW) im November 2000 in Brüssel, dass intravenös verabreichte Protonenpumpenblocker (PPI) wie Pantoprazol im Management der oberen gastrointestinalen Blutung eine wichtige Rolle spielen. Er belegte diese Aussage mit in-vitro-Daten und der kritischen Analyse aktueller klinischer Studien.

erfolgreichen Einsatz limitierten. Eine entsprechende Metaanalyse zeigte, so Prof. Barkun, dass die H₂-Blocker nur eine bescheidene, klinisch nicht relevante Wirkung entfalteten. So war zwischen der intravenösen Gabe von Famotidin und Placebo kein Unterschied festzustellen bezüglich Rezidivblutungsrate, Häufigkeit chirurgischer Interventionen und Tod infolge von Blutungskomplikationen.

PPI i.v. bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung

Die PPI weisen gegenüber den H₂-Blockern enorme Vorteile auf, indem sie über eine ausgeprägtere, anhaltendere und besser abschätzbare Säuresuppression verfügen und darüber hinaus keine Toleranzphänomene entwickeln (Abbildung 1). Die initialen klinischen Studien mit PPI bei der oberen gastrointestinalen Blutung führten aufgrund der unterschiedlichen, nicht vergleichbaren Studiendesigns zu widersprüchlichen Re-

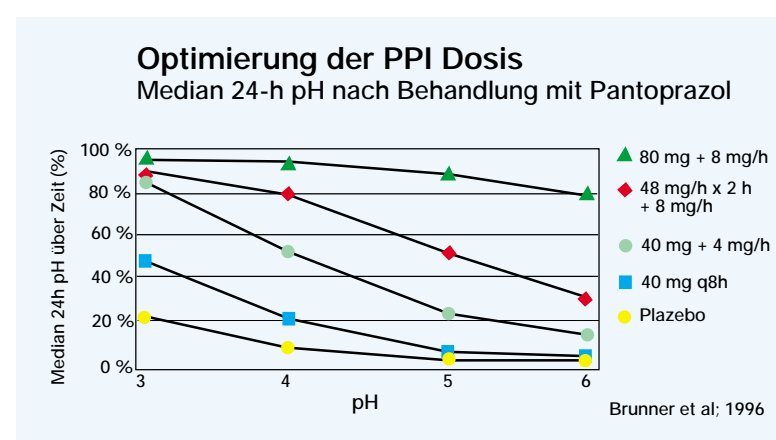


Abbildung 2: Dosis-Wirkungskurven

sultaten. Erst neuere, sorgfältig konzipierte Studien – beispielsweise mit Pantoprazol i.v. – brachten überlegene Resultate, wobei sich folgendes Dosierungsschema als optimal erwies: initiale Bolusgabe von 80 mg und anschliessend 8 mg/h als Dauerinfusion während der ersten drei Tage (Abbildung 2).

Prof. Barkun verwies auf vier randomisierte klinische Studien²⁻⁵⁾ mit insgesamt 927 Patienten: durch den Einsatz von PPI liess sich das Outcome bezüglich

Rezidivblutungen und Notwendigkeit der chirurgischen Intervention statistisch signifikant und klinisch relevant verbessern. Die Häufigkeit der blutenden Läsionen und die Anwendung der endoskopischen Blutstillung variierte bei den einzelnen Studien. Die Kontrollgruppen erhielten in drei Studien ein Placebo und in der vierten Studie wurde intravenöses Cimetidin zum Vergleich herangezogen.

Fazit: Die Akutbehandlung der oberen gastrointestinalen Blutung mit i.v. PPI bietet einen zu-

sätzlichen Benefit für Patienten, die sich wegen peptischer Ulzerationen einer endoskopischen Blutstillung unterziehen müssen. Der optimale Zeitpunkt für die Verabreichung, und die Definition von Patienten-Subgruppen, die am meisten profitieren können, ist Gegenstand von Studien, die noch nicht abgeschlossen sind.

IKS-Zulassung: Pantoprazol i.v. ist inzwischen auch in der Schweiz zugelassen.

Bolus (B) plus Dauerinfusion (D) von Omeprazol und Pantoprazol

Intragastraler pH-Wert (Median % der Zeit):

	>4	>5	>6 (pH-Wert)
Pantoprazol ¹ B 80/D 8 mg/h	99%	94%	84% (von 24 h)
Omeprazol ^{2,3} B 80/D 8 mg/h	93%		91% (von 24 h)

¹ Brunner et al., *Yale J Biol Med* 69:225,1996

² Labenz et al., *Gut* 40:36,1997

³ Killierich et al., *Digestion* 56:25, 1995

Abbildung 1: Mit folgendem PPI-Dosisregime erreichte man ein optimales pH-Profil: 80 mg als Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 8 mg/h.

UEGW-News 2000:

Vergleich der Wirksamkeit von 20 mg Pantoprazol vs. 10 mg Omeprazol MUPS bei Patienten mit endoskopisch bestätigter GERD I (Savary-Miller).

In einer randomisierten multizentrischen Doppelblindstudie⁸⁾ bei insgesamt 519 Patienten mit leichter Refluxösophagitis (endoskopisch objektiviert) wurde die Wirksamkeit von 20 mg Pantoprazol vs. 10 mg Omeprazol MUPS verglichen. Die Heilung war definiert als Fehlen jeglicher Refluxsymptome, Ausbleiben von Rezidiven und komplettes Absetzen von Antazida als Zusatzmedikation.

Resultate: Unter Pantoprazol waren 31 % der Patienten drei Tage nach Therapiebeginn geheilt, was in der Omeprazol-Gruppe nur für 19 % zutrifft. Selbst am Ende der zweiwöchigen Behandlungsperiode waren die Heilungsraten unter 20 mg Pantoprazol mit 68 % gegenüber 58 % unter 10 mg Omeprazol MUPS eindeutig höher.

Fazit: mit 20 mg Pantoprazol erreicht man bei Patienten mit leichter GERD eine raschere Heilung und beständigere Symptombefreiung als mit 10 mg Omeprazol MUPS.

Protonenpumpenblocker

Endlich ein Ende der Dosisdiskussion in Sicht?

BRÜSSEL – Obwohl kritische Gastroenterologen schon seit langem am Konzept der sogenannten PPI-Standarddosierungen rüttelten, konnte man immer wieder lesen: „...wird ein PPI in Standarddosierung (z.B. 40 mg Pantoprazol, 20 mg Omeprazol, 30 mg Lansoprazol) empfohlen“. Das suggerierte dem Leser, dass mit 20 mg Omeprazol dieselbe Wirkung erzielt wird wie mit 40 mg Pantoprazol, was bedeuten würde, dass die PPI über eine unterschiedliche Wirkpotenz verfügen. Kontrollierte Studien mit Pantoprazol haben jedoch inzwischen gezeigt, dass dem nicht so ist: Die PPI sind auf Milligrammbasis äquivalent, daran besteht kein Zweifel mehr.

Am oben erwähnten Satelliten-Symposium im Rahmen der UEGW in Brüssel setzte sich Professor Dr. Gerald Johannes Holtmann, Departement für Ga-

stroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik Essen, mit der Dosisfrage im Zusammenhang mit der Behandlung von Refluxpatienten (mit GERD unterschiedlicher Schweregrade) auseinander. Das entscheidende Wirksamkeitskriterium für Betroffene ist ohne Frage der Beginn der Symptombefreiung. Je rascher die Refluxsymptome verschwinden, desto besser. Prof. Holtmann verwies auf eine Studie⁶⁾ mit Pantoprazol in der Allgemeinpraxis, und betonte, dass die Patienten bereits nach der ersten Dosis eine signifikante Symptombefreiung feststellen konnten. Die Symptombefreiung, so Prof. Holtmann weiter, ist von der verabreichten Dosis und der relativen Wirkpotenz des antisekretorischen Wirkstoffs abhängig. Dementsprechend fanden Scholten et al.⁷⁾ bei Patienten mit schwerem Sodbrennen, dass mit täglich 40 mg Pantoprazol schon nach zwei Tagen jener Grad an Symptombefreiung erreicht war,

für den sich die Patienten mit 20 mg Omeprazol MUPS vier Tage gedulden mussten.

- 1) Modlin, IM., G. Sachs: Acid Related Diseases – Biology and Treatment. Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz, 1998
- 2) Hasselgren, G. et al.: *Gastroenterology* 1997; 32: 872-875
- 3) Lau, JYW et al.: *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 310-316
- 4) Lin HJ et al.: *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 54-58
- 5) De Schaffalitzky Muckadell OB et al.: *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 320-327
- 6) Kleinjans HAJ et al.: UEGW 2000, Brüssel
- 7) Scholten, T. et al.: UEGW 2000, Brüssel
- 8) Holtmann, G. et al: Poster, UEGW 2000, Brüssel.

Pantoprazol ist als Pantozol® und Zurcal® in der Schweiz erhältlich.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Gisela Koller
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.