

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der
Ludwig-Maximilians Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Pharmakotherapie des hepatorenenalen Syndroms – klinische
Ergebnisse der kontinuierlichen Terlipressin-Applikation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Huber
aus
München
2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Veit Gülberg

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. John Davis

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das hepatorenale Syndrom (HRS)	1
1.1.1	Epidemiologie	3
1.1.2	Diagnosekriterien	5
1.1.3	Pathogenese	8
1.1.4	Prognose	14
1.1.5	Therapie	15
1.2	Fragestellung	24
2	Patienten und Methoden	25
2.1	Auswahl des Patientenkollektivs	25
2.2	Datenerhebung	26
2.3	Patientencharakteristik	27
2.4	Statistik	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Terlipressin- und Albuminapplikation	34
3.2	Therapieerfolg	36
3.2.1	Response	36
3.2.2	Verbesserung der Nierenfunktion	39
3.2.3	Hämodynamik	45
3.3	Therapieverlauf	46
3.3.1	Nebenwirkungen	46
3.3.2	Rezidive	47
3.3.3	Überleben	47
3.3.4	Lebertransplantation (LTX)	50
3.3.5	Todesursachen	51
3.3.6	Status zu Ende des Beobachtungszeitraums (End of Follow up)	51
4	Diskussion	53
4.1	Terlipressin- und Albuminapplikation	53
4.2	Therapieerfolg	56
4.2.1	Response	56
4.2.2	Verbesserung der Nierenfunktion	58
4.2.3	Hämodynamik	59
4.3	Therapieverlauf	60
4.3.1	Nebenwirkungen	60
4.3.2	Rezidive	61
4.3.3	Überleben	62
4.3.4	Lebertransplantation (LTX)	64
4.3.5	Todesursachen	65
4.3.6	Status zu Ende des Beobachtungszeitraums (End of Follow up)	66

5	Zusammenfassung	68
6	Literatur	71
7	Publikationen	83
8	Abkürzungsverzeichnis	84

1 Einleitung

Viele Patienten mit chronischen Lebererkrankungen entwickeln im Laufe der Zeit eine Leberzirrhose. Daraus resultieren Störungen der Syntheseleistung der Leber sowie Störungen der Entgiftungsfunktion. Dies hat multiple Symptome und Komplikationen zur Folge. So kann der Mangel an Gerinnungsfaktoren zu einer hämorrhagischen Diathese führen. Durch die Akkumulation von Ammoniak und anderen ZNS-toxischen Stoffen kann eine hepatische Enzephalopathie entstehen. Die verminderte Produktion von Serumproteinen, wie z.B. des Albumins, geht mit einer Senkung des kolloidosmotischen Drucks einher. Durch den knotigen Umbau der Leber steigt auch der Pfortaderdruck. Die portale Hypertension begünstigt die Entstehung von Ösophagusvarizen, peripheren Ödemen und Aszites. Im fortgeschrittenen Stadium kann auch die Lungen- bzw. die Nierenfunktion beeinträchtigt werden. Man spricht dann von einem hepatopulmonalen bzw. hepatorenenalen Syndrom.

1.1 Das hepatorenenale Syndrom (HRS)

Seit mehreren Jahrhunderten ist die Existenz einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Lebererkrankungen bekannt. Ursprünglich wurde der Begriff „hepatorenenales Syndrom“ von Chirurgen geprägt. Damit bezeichneten sie das Auftreten eines Nierenversagens nach biliärer Chirurgie oder einem hepatischen Trauma (Helwig 1932, Orr 1939, Wilensky 1939). In den 1960ern und 70ern beschrieben amerikanische Nephrologen das Nierenversagen bei Zirrhose als „hepatorenenales Syndrom“ (Arroyo 2002). 1996 wurde der Begriff durch den International Ascites Club allgemein akzeptiert für ein funktionelles Nierenversagen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Arroyo 1996). Heute gilt der Begriff neben der kausalen Beziehung zur Leberzirrhose auch für ein funktionelles Nierenversagen, das im Rahmen eines akuten Leberversagens oder einer alkoholischen Hepatitis aufgetreten ist. Charakterisiert ist das hepatorenenale Syndrom (HRS) besonders durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Überaktivität des endogenen vasoaktiven Systems sowie Veränderungen der kardiovaskulären Funktion

(Ginès 2003, Salerno 2007). Vor allem im Gebiet des Splanchnikus kommt es zu einer starken arteriellen Vasodilatation, was zu einer Abnahme des zentralen, effektiven Blutvolumens und zu einem erniedrigten arteriellen Blutdruck führt. In der Niere herrscht dagegen eine deutliche Vasokonstriktion vor, woraus ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) resultiert (Arroyo 1996, Salerno 2007). Bemerkenswert ist, dass das hepatorenale Syndrom (HRS) eine normale Histologie der Niere zeigt ohne tubuläre oder glomeruläre Schädigungen (Angeli 1999). Auch ist die Nierenfunktionsstörung prinzipiell reversibel. Nachdem die Niere eines Patienten mit hepatorenalem Syndrom (HRS) einem Patienten mit chronischem Nierenversagen transplantiert wurde, normalisierte sich die Nierenfunktion (Koppel 1969). Umgekehrt ist es möglich, dass sich die Nierenfunktion bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom (HRS) nach einer Lebertransplantation erholt (Navasa 1993, Gonwa 1995).

Je nach Geschwindigkeit, mit der die Erkrankung fortschreitet, und Schweregrad des Nierenversagens wird das Syndrom in zwei Typen eingeteilt: das hepatorenale Syndrom Typ 1 (HRS Typ 1) und das hepatorenale Syndrom Typ 2 (HRS Typ 2).

HRS Typ 1

Das HRS Typ 1 ist die akute Verlaufsform des HRS. Es geht einher mit einem rapid progressiven Nierenversagen, das durch eine Verdopplung der initialen Serumkreatininkonzentration auf Werte $> 2,5$ mg/dl ($226 \mu\text{mol/l}$) in weniger als zwei Wochen definiert ist (Arroyo 1996, Salerno 2007). Das HRS Typ 1 ist verbunden mit einer schlechten Prognose. Innerhalb von drei Monaten zeigte sich eine Mortalitätsrate von über 90% (Ginès 2003). Oftmals ist die Ursache ein auslösendes Ereignis wie z.B. die spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Aber auch ein spontanes Auftreten ist möglich. Meist entsteht das HRS Typ 1, wenn sich die Kreislauffunktion akut verschlechtert, was durch eine arterielle Hypotonie und eine Aktivierung des endogenen Vasokonstriktorensystems zum Ausdruck kommt. Zusätzlich können eine verschlechterte Herz- oder Leberfunktion sowie eine rasch auftretende hepatische Enzephalopathie vorkommen (Salerno 2007). In einer vorangegangenen Studie (Ruiz-del-Arbol 2005) fanden sich bei Patienten mit HRS Typ 1 im Vergleich zu Patienten mit HRS Typ 2 höhere Werte des Child-Pugh-Turcotte Scores und des MELD-

Scores (Model of end-stage liver disease), eine stärkere Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems (SNS) sowie Reduktionen des Serum Natriums, des hepatischen Blutflusses, des mittleren arteriellen Blutdrucks, des Herzminutenvolumens, des Schlagvolumens und der Schlagarbeit des Herzens. Keine signifikanten Unterschiede zwischen HRS Typ 1 und HRS Typ 2 wiesen der periphere Gefäßwiderstand, die Herzfrequenz und die kardiopulmonalen Drücke auf.

HRS Typ 2

Das HRS Typ 2 ist die chronische Verlaufsform des HRS. Es ist charakterisiert durch ein moderates Nierenversagen mit Serumkreatininkonzentrationen zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl (133 – 226 µmol/l). Der zeitliche Verlauf ist gleichmäßig und langsam. Das HRS Typ 2 entsteht spontan, manchmal ist aber auch ein auslösendes Ereignis vorhanden. Häufig weisen Patienten mit HRS Typ 2 einen refraktären Aszites auf (Salerno 2007). Ähnlich wie bei HRS Typ 1 zeigen Patienten mit HRS Typ 2 Zeichen eines Leberversagens und einer arteriellen Hypotonie, allerdings zu einem geringeren Grad (Arroyo 2002). Hier wurden keine signifikanten Veränderungen der Leberfunktion und der hepatischen Hämodynamik beobachtet, außer einem signifikanten Abfall des hepatischen Blutflusses. Darüber hinaus spricht die Datenlage dafür, dass die kardiale Funktion bei Patienten mit HRS Typ 2 normal ist (Ruiz-del-Arbol 2005). Die Prognose des HRS Typ 2 ist besser als die des Typ 1 mit einer 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50% (O'Beirne 2005). Dennoch sind Patienten mit HRS Typ 2 speziell dafür prädestiniert, infolge einer Infektion oder einer anderen Ursache ein HRS Typ 1 zu entwickeln, welches wiederum mit einer schlechten Prognose verbunden ist (Arroyo 2005).

1.1.1 Epidemiologie

Ein HRS entsteht bei etwa 4 % der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Die kumulative Wahrscheinlichkeit beträgt in einem Jahr 18%. Innerhalb von fünf Jahren werden knapp 40% der zirrhotischen Patienten mit Aszites ein HRS entwickeln (Ginès 1993). Anders formuliert bedeutet dies, dass

die Prävalenz des HRS bei terminaler Leberzirrhose zwischen 7% und 15% liegt (King Han 2006). Eine Studie zur hepatischen Hämodynamik (Ruiz-del-Arbol 2005) demonstrierte, dass dabei die Prävalenz des HRS nicht von der Ätiologie der Leberzirrhose abhängig ist. Auch bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose ist die Prävalenz des HRS bei aktiven Trinkern und Abstinenten recht ähnlich. Ein HRS kann spontan entstehen oder durch ein vorangegangenes Ereignis getriggert („The 2-hit hypothesis“) werden, wie Abbildung 1 darstellt.

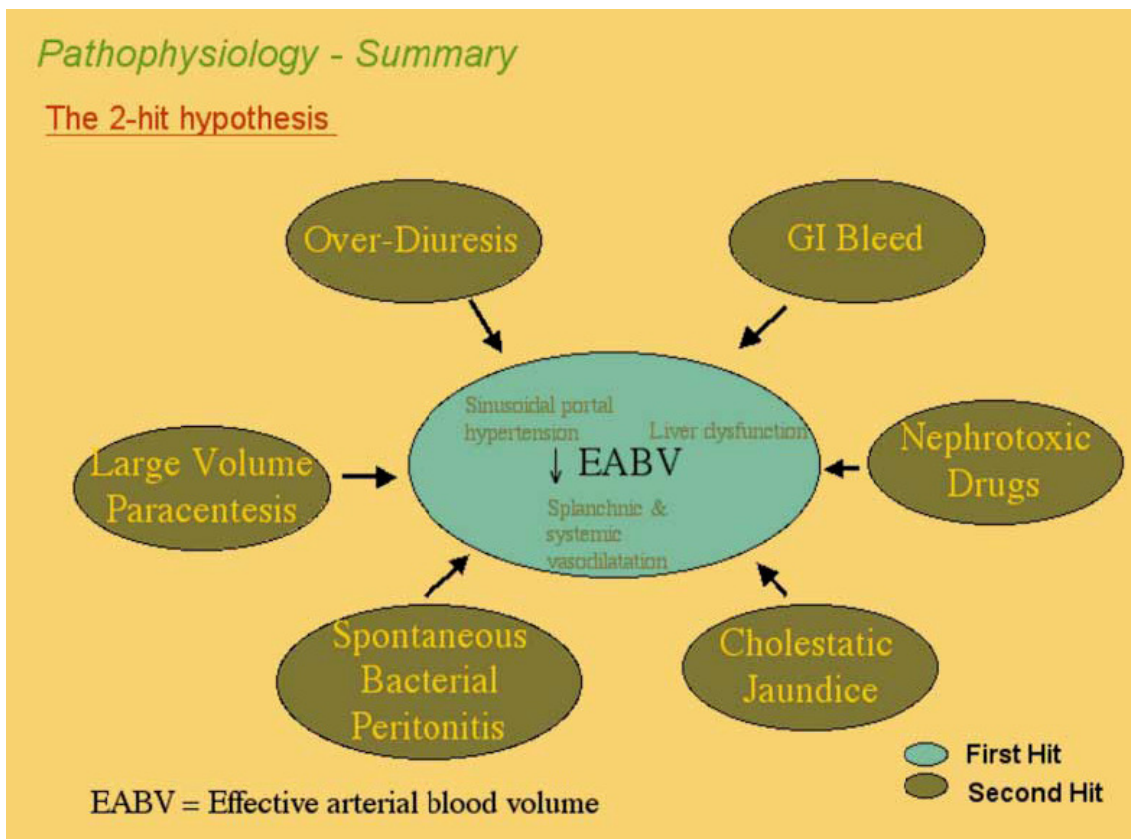


Abb. 1: „The 2-hit hypothesis“ (Wong 2001)

Solche Ereignisse sind beispielsweise schwere bakterielle Infektionen (v.a. SBP), gastrointestinale Blutungen, große Operationen, akute Hepatitiden oder großvolumige Parazentese (> 6 Liter) ohne adäquate Substitution von Plasmaexpandern (Arroyo 2002, Colle 2002, Gerbes 2006, Salerno 2007). Darunter fand sich als häufigster Auslöser eines HRS die spontan bakterielle Peritonitis (SBP): Etwa 30% der Patienten mit SBP entwickeln ein Nierenversagen (Dagher 2001). Andererseits besteht bei Patienten, die eine SBP entwickeln, auch die Möglichkeit, durch die Gabe von Albumin (1,5g/kg KG am ersten Tag und 1g/kg KG am dritten Tag) einem HRS vorzubeugen. So

zeigte sich bei diesen Patienten, eine Reduktion der HRS-Inzidenz um 66% (10% vs 33%) sowie eine signifikante Reduktion der Krankenhaus- und 3-Monats-Mortalität (jeweils 10% vs 29%, $p < 0,01$, und 22% vs 41%, $p < 0,03$). Die Gabe von Albumin und einem Antibiotikum (Cefotaxim) war dabei der alleinigen Antibiotikagabe überlegen. Die Inzidenz eines Nierenversagens und die Mortalitätsrate waren signifikant reduziert (Sort 1999, Gerbes 2007).

Allerdings sind auch seltene Ereignisse, in denen ein HRS auftrat, bekannt. Bei einem Patienten wurde ein HRS in der postoperativen Periode nach einer partiellen Hepatektomie aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms entdeckt (Ruiz-del-Arbol 2005). Ebenso wird manchen Medikamenten zugeschrieben, ein HRS zu triggern. Beispielsweise wurde Propranolol als Auslöser für ein HRS gesehen (Duhamel 2000), was sich allerdings nicht durchwegs bestätigen konnte (Halimi 2002). Auch Diuretika und NSAID stehen im Verdacht, ein HRS zu induzieren (Boyer 1979). So entwickeln ca. 25 – 30% der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, die mit Diuretika behandelt werden, aufgrund des intravaskulären Volumenverlusts eine Verschlechterung der Nierenfunktion (Ginès 1987).

In einigen Fällen ist das Nierenversagen nicht auf einen einzelnen Grund zurückzuführen, sondern vielmehr auf eine Kombination von mehreren möglichen Ursachen. In diesen Fällen multifaktorieller Genese kann es mitunter schwierig sein, die kausalen Faktoren zu identifizieren (Ginès 2003).

1.1.2 Diagnosekriterien

Aufgrund der hohen Mortalitätsrate der Patienten mit HRS ist eine frühzeitige Diagnostik ausschlaggebend (King Han 2006). Da das HRS allerdings funktioneller Natur ist, mangelt es an diagnostischen Markern (Hecker 1956, Guevara 2005 A). Deshalb müssen andere potentielle Ursachen für ein Nierenversagen bei Patienten mit Leberzirrhose vorab ausgeschlossen werden. Dazu zählen das prärenale Nierenversagen infolge einer schweren Dehydratation, einer übermäßigen Diurese, einer gastrointestinalen Blutung oder eines Schocks sowie das parenchymale Nierenversagen nach Gabe von nephrotoxischen Medikamenten (z.B. Aminoglykoside, NSAID, Röntgenkontrastmittel und Vasodilatoren wie Nitrate) (Salerno 2005), infolge

eines Diabetes mellitus sowie einer Glomerulonephritis (Alessandria 2002, Ginès 2003, Wong 2004, Arroyo 2005). Beispielsweise hat die IgA-Nephropathie bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose eine Inzidenz von bis zu 18%. Demgegenüber findet sich bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis B oder C Infektion nicht selten eine kryoglobulinämische, membranproliferative Glomerulonephritis (Bene 1988, Lhotta 2002, O'Beirne 2005).

Wurden keine klinischen, laborchemischen oder histologischen Hinweise auf ein Nierenversagen anderer Genese gefunden, lässt sich von einem HRS sprechen, wenn folgende Kriterien gemäß dem International Ascites Club (Salerno 2007) erfüllt sind: siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Diagnosekriterien des HRS (Nach Salerno et al. 2007)

Neue diagnostische Kriterien für das hepatorenale Syndrom (HRS) bei Zirrhose:

1. Zirrhose mit Aszites
2. Serum Kreatinin > 1,5 mg/dl (> 133 µmol/l)
3. Keine Verbesserung des Serum Kreatinins (Abfall der Werte auf < 133 µmol/l) mindestens zwei Tage nach Absetzen der diuretischen Therapie und Volumenexpansion mittels Albumin. Die empfohlene Dosis an Albumin ist 1g/kg Körpergewicht pro Tag bis zu einem Maximum an 100g/Tag
4. Abwesenheit eines Schocks
5. Keine akute oder kürzlich stattgefundenene Gabe von nephrotoxischen Pharmaka
6. Abwesenheit einer parenchymalen Nierenerkrankung, die durch eine Proteinurie >500mg/Tag, eine Mikrohämaturie (< 50 Erythrozyten pro high power field) und/oder eine abnormale Sonographie der Niere gekennzeichnet ist.

Dabei wird heute im Gegensatz zu den Kriterien des International Ascites Club von 1996 (Arroyo 1996) die Kreatinin Clearance (< 40 ml/min) nicht mehr als diagnostischer Marker herangezogen, da sie für Routinezwecke komplizierter ist als die einfache Messung des Serum Kreatinins und darüber hinaus nicht die Genauigkeit der Bestimmung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht (Sherman 2003, Salerno 2007). Außerdem zählt von nun an das Nierenversagen während einer bestehenden bakteriellen Infektion auch zum HRS, sofern kein septischer Schock vorhanden ist. Des Weiteren wurden

zusätzliche Kriterien (Urinvolumen < 500ml/Tag, Natrium Konzentration im Urin < 10 mEq/l, Urinosmolalität > Plasmaosmolalität, Serum Natrium < 130 mEq/l) aus den Diagnosekriterien für ein HRS herausgenommen. Ferner wurde empfohlen, die Plasmavolumenexpansion mit Albumin statt mit NaCl durchzuführen, da Albumin eine größere und länger anhaltende Expansion des Plasmavolumens verursacht (Salerno 2007).

Doch auch wenn die Diagnosekriterien des International Ascites Club verwendet werden, kann es u. U. schwierig sein, zu erkennen, ob bei den Patienten tatsächlich ein HRS Typ 1 vorliegt oder bereits eine „HRS-induzierte“, ischämische, akute tubuläre Nekrose (ATN). Ein gängiger Laborparameter für tubuläre Schäden ist beispielsweise das β 2-Mikroglobulin im Urin. Wenn ein Wert > 1,5 mg/l vorliegt, kann von einer ATN ausgegangen werden. Die Unterscheidung zwischen HRS und ATN ist insofern relevant, da sich die Nierenfunktion bei Patienten mit ATN nicht durch eine Therapie mit Vasokonstriktoren (z.B. Terlipressin) verbessern lässt (Moreau 2006).

Den diagnostischen Kriterien für das HRS ist zu entnehmen, dass die Diagnosestellung vorwiegend von der Serumkreatininkonzentration abhängt. Doch das führt einige Schwierigkeiten mit sich. Das Serumkreatinin ist zwar hochspezifisch bei der Detektion einer niedrigen glomerulären Filtrationsrate (GFR), hat aber eine geringe Sensitivität (Maroto 1994). Am häufigsten wird zur Bestimmung des Serumkreatinins die kinetische Jaffé-Methode verwendet. Diese kann durch erhöhte Bilirubin-Konzentrationen gestört werden. Patienten mit Leberzirrhose können dadurch oft noch eine normale Serumkreatininkonzentration haben, während die GFR schon signifikant gesunken ist. Ein weiteres Problem besteht darin, dass Patienten mit Leberzirrhose aufgrund der Protein-Malnutrition häufig eine verminderte Skelettmuskelmasse besitzen. Kreatin, welches primär in der Leber gebildet wird, wird im Skelettmuskel gespeichert, um anschließend nach Konversion zu Kreatinin mit dem Harn ausgeschieden zu werden. Deshalb sind die Menge der täglichen Kreatinin-Ausscheidung und die steady-state Serumkreatininkonzentration direkt proportional zu der Menge an Kreatin im Körper. Das kann bei Patienten mit verminderter Skelettmuskelmasse zu erniedrigten Serumkreatininwerten führen und dazu, dass die GFR überschätzt wird (Sherman 2003). Die Gabe von Diuretika kann wiederum mit einem

leichten, aber reversiblen Anstieg des Kreatinins einhergehen (Ginès 2003). All diese Faktoren führen dazu, dass die Kreatininkonzentration oft nicht die aktuelle Nierenfunktion widerspiegelt. Die Harnstoffkonzentration stellt gleichfalls nicht den optimalen Marker für die Nierenfunktion dar, da sie aufgrund einer Leberinsuffizienz vermindert sein kann. Aus diesen Gründen sind falsch-negative Diagnosen eines HRS relativ häufig (Papadakis 1987, Caregaro 1994, Arroyo 2002). Eine Lösung dieses Problems könnte eventuell eine neue Methode zur Einschätzung der GFR darstellen, die basierend auf der Serumkreatininkonzentration entwickelt wurde und auf den Daten der „Modification of diet in renal disease (MDRD)“ aufbaut. Dazu werden Informationen zu Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Harnstoff, Albumin und Kreatinin benötigt (Sherman 2003).

1.1.3 Pathogenese

Das HRS beschreibt nicht einfach nur ein funktionelles Nierenversagen bei Leberzirrhose, sondern ist ein viel komplexeres Syndrom (Arroyo 2005). Über viele Jahre hinweg wurden verschiedene Theorien und Hypothesen über die Pathogenese des HRS entworfen. Momentan unterstützen zahlreiche Forschungsergebnisse und Beobachtungen besonders nach medikamentösem Einsatz in der Therapie des HRS (Guevara 1998, Angeli 1999, Wong 2004) die Aussagen der peripheren, arteriellen Vasodilatationshypothese (Schrier 1988). Dennoch bleiben viele Aspekte der Entstehung des HRS ungeklärt.

Die periphere arterielle Vasodilatationshypothese wurde 1988 mit dem Ziel aufgestellt, die zirkulatorischen Veränderungen der Leberzirrhose bis hin zu der Nierenfunktionsstörung beim HRS zu erklären. Chronologisch gesehen ist die Verschlechterung des renalen Natrium-Metabolismus die erste renale Funktionsabnormalität bei Patienten mit Leberzirrhose. Sie kann sogar schon nachgewiesen werden, wenn die Zirrhose noch kompensiert ist, also wenn kein Aszites vorliegt (Arroyo 2005). Sobald Aszites auftritt und eine Natrium-Retention besteht, spricht man von dekompensierter Leberzirrhose. Sie kann in ein stärkeres Stadium mit spontaner dilutionaler Hyponatriämie übergehen bis hin zum Nierenversagen aufgrund renaler Vasokonstriktion (HRS) (Guevara 2005 B).

Die renale Vasokonstriktion steht am Ende einer Kaskade zirkulatorischer Funktionsstörungen, die im Folgenden beschrieben werden sollen (siehe Abb. 2) (O'Beirne 2005).

Die zugrunde liegende Leberzirrhose führt zu einer sinusoidalen portalen Hypertension (Wong 2001). Über eine lokale Freisetzung von NO und anderen Vasodilatoren (Navasa 1993, Arroyo 2000, Dagher 2001, Ginès 2004 A) wird das Gefäßbett des Splanchnikus dilatiert. Es kommt zur arteriellen splanchnischen Vasodilatation. Damit sinkt das effektive arterielle Blutvolumen. Um das effektive Blutvolumen und den arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten, entsteht als Kompensationsmechanismus eine hyperdynamische Kreislaufsituation, die definiert ist als ein erhöhtes Blutzeitvolumen, welches als Folge eines hohen HMV sehr schnell durch das zentrale Gefäßkompartiment fließt (Arroyo 2002).

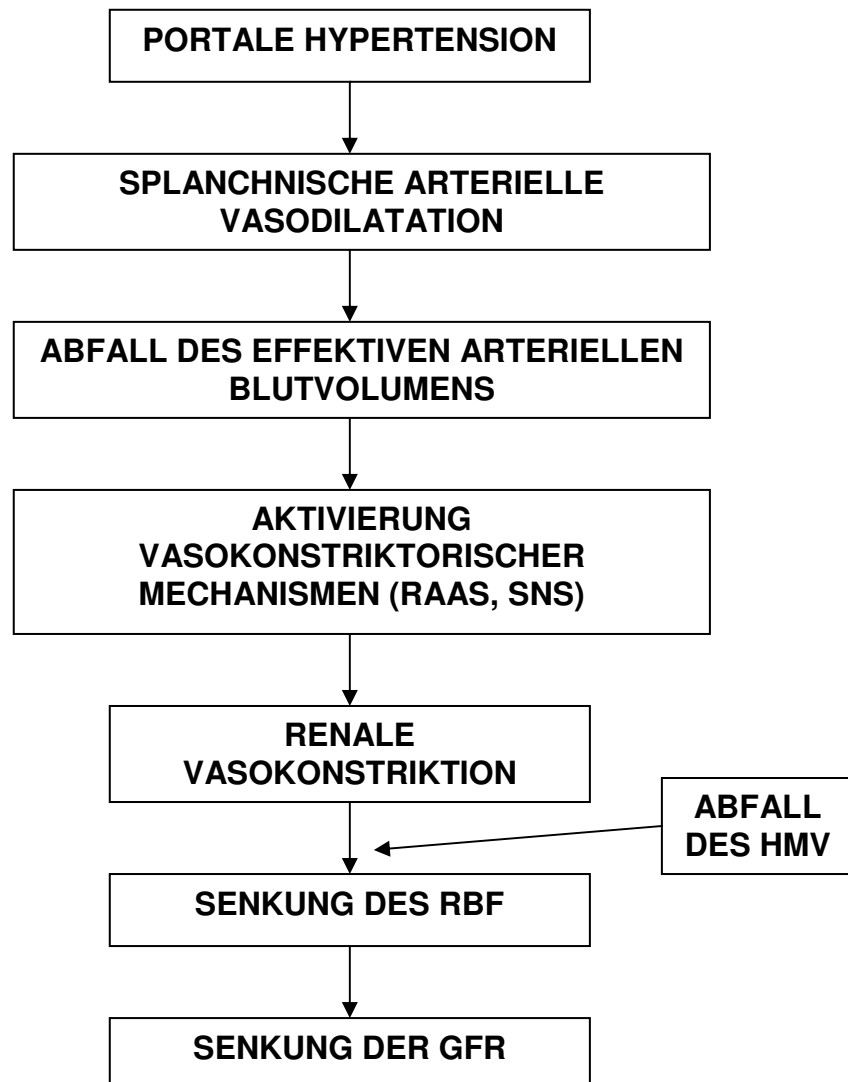


Abb. 2: Die Entstehung des HRS (nach O'Beirne 2005)

Wenn es der hyperdynamen Zirkulation nicht mehr möglich ist, die Kreislaufveränderungen der Vasodilatation auszugleichen, entsteht eine arterielle Hypotension. Diese führt zu einer Aktivierung der Barorezeptoren in der Aorta und des Carotissinus und stimuliert dadurch reflexartig Volumen- und Natrium-retinierende Systeme wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) und das sympathische Nervensystem (SNS) (Arroyo 2005). Darüber hinaus erfolgt eine nicht-osmotische Freisetzung von Arginin-Vasopressin (Bichet 1982, Epstein 1984).

Das RAAS ist von großer Bedeutung bei der Kontrolle des systemischen Blutdrucks und des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Als Indikator für die Aktivität des RAAS wird die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) verwendet (Guevara 2005 B). Es wurde gezeigt, dass eine hohe PRA sowie ein geringes HMV unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines HRS darstellen (Ruiz-del-Arbol 2005). Eine erhöhte Renin-Produktion als Ergebnis renaler Hypoperfusion resultiert in einer erhöhten Synthese von Angiotensin II. Angiotensin II verursacht eine Vasokonstriktion der efferenten Arteriole, wodurch trotz Abfall des renalen Blutflusses (RBF) die GFR erhalten bleibt. Angiotensin II stimuliert weiterhin die Produktion von Aldosteron, welches die renale Natriumreabsorption im proximalen und distalen Tubulus verstärkt (O'Grady 2005). Die Aktivierung des SNS, induziert durch einen Anstieg der Plasmakonzentration von Noradrenalin (Jalan 1997), führt ebenso zu einer renalen, aber afferenten (O'Grady 2005) Vasokonstriktion und erhöht die Natriumretention. Die Nieren werden von sympathischen Nerven aus L1, T11 und T12 über zöliakalische und aortorenale Ganglien innerviert. Die Stimulation des Sympathikus führt über einen Anstieg des renalen Gefäßwiderstands zu einem reduzierten RBF (Jalan 1997). So konnte auch gezeigt werden, dass nach einer Sympathektomie eine bemerkenswerte Verbesserung des RBF auftrat (Solis-Herruzo 1987). Es wird vermutet, dass das Vasopressin zusätzlich zur renalen Vasokonstriktion beiträgt, denn die Plasmaspiegel des Vasopressins korrelieren invers mit dem RBF und der GFR (Ruiz-del-Arbol 2003). Dabei sei erwähnt, dass seit einigen Jahren bekannt ist, dass Patienten mit Leberzirrhose hyporeaktiv auf Effekte von potenten Vasopressoren wie Noradrenalin, Angiotensin II und Vasopressin sind (Polio 1993, Karatapanis 1994, Newby 1998).

Zusammenfassend führt die Aktivierung des RAAS und SNS zu einer renalen Vasokonstriktion und damit zu einem Abfall des RBF. Dabei findet die Vasokonstriktion in der Niere sowohl in den afferenten und efferenten Arteriolen als auch in den intralobulären und arcuaten Arterien statt (Jalan 1997). Die Vasokonstriktion ist jedoch nicht nur in den Nieren nachgewiesen worden, sondern auch in der Leber und im Gehirn. Das könnte einige weitere klinische Auffälligkeiten des Syndroms erklären, wie die rasche Verschlechterung der Leberfunktion und die häufige Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (Arroyo 2002, Salerno 2007). Die Nieren adaptieren sich an die neue Situation, indem sie vasodilatatorische Mediatoren wie das Prostaglandin E₂ freisetzen. Am Ende dieses Circulus vitiosus kann die Kreislauffunktion jedoch nicht mehr aufrechterhalten werden und das HRS manifestiert sich als extremer Ausdruck der zirkulatorischen Dysfunktion (O'Beirne 2005). Charakteristisch dafür ist die verminderte GFR. Der renale Perfusionsdruck (RPP) ergibt sich aus der Differenz zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP) und renal-venösem Druck (RVP). Der RVP ist normalerweise < 5 mmHg. Gewöhnlich entstehen Veränderungen des RBF durch Veränderungen im glatten Muskelzelltonus innerhalb der afferenten Arteriole. Die Autoregulation des RBF tritt solange auf bis der RPP auf Werte < 60-70 mmHg fällt. Darunter ist der RBF direkt proportional zum Perfusionsdruck (siehe Abb. 3).

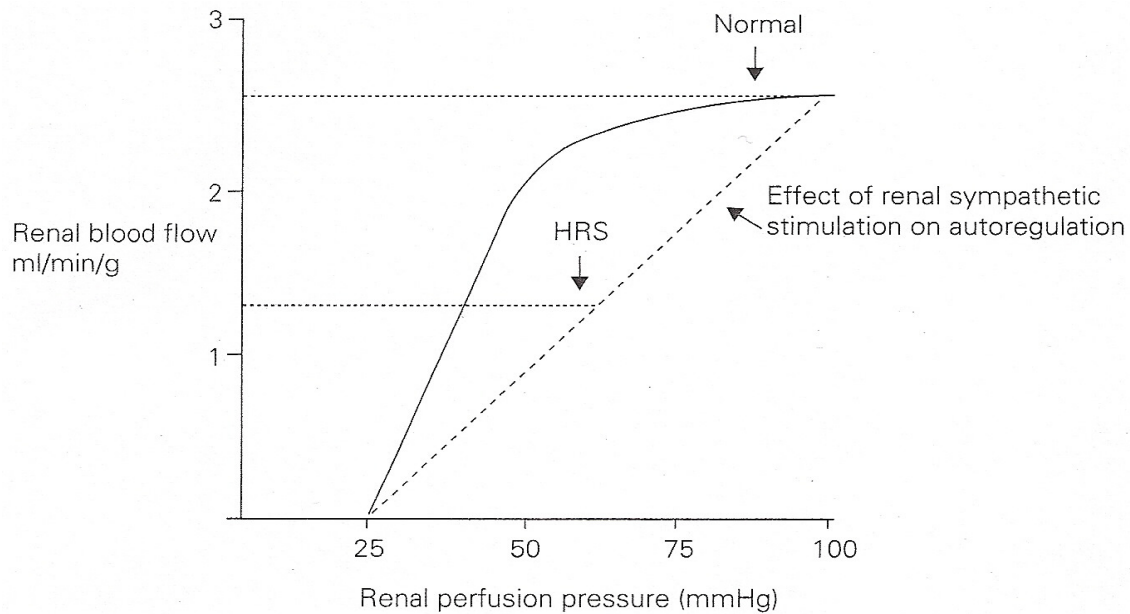


Abb. 3: Die Autoregulation des RBF und der Effekt des SNS bei akutem Leberversagen (O'Grady 2005)

Patienten, die ein HRS entwickeln, zeigen eine Aktivierung des SNS und eine erhöhte Synthese von verschiedenen renalen Vasokonstriktoren. Diese verursachen eine Rechtsverschiebung der autoregulatorischen Kurve, die den RBF viel stärker druckabhängig macht. Folglich können Abfälle des MAP, wie sie beim HRS vorkommen, in einer deutlichen Verminderung des RBF resultieren (Henriksen 1994, Dagher 2001, Jalan 2003, Møller 2005, Stadlbauer 2008).

Die Entwicklung der renalen Hypoperfusion, die zum HRS führt, könnte als das Ergebnis einer maximalen Aktivierung vasokonstriktorischer Faktoren (wie beispielsweise ET-1 (Gülberg 2005)) auftreten, welche nicht durch die verminderte Aktivität von Vasodilatoren unterbrochen werden kann. Tabelle 2 gibt einen Überblick über mögliche involvierte Vasodilatoren und Vasokonstriktoren.

Tabelle 2: Vasodilatatorische und vasokonstriktorische Faktoren der Hämodynamik bei Zirrhose
(Nach Møller et al. 2005)

<u>Vasodilatatorische Faktoren</u>	<u>Vasokonstriktorische Faktoren</u>
Adenosin	Angiotensin II
Adrenomedullin	Endothelin-1 (ET-1)
Atrial natriuretic peptide (ANP)	Epinephrin und Norepinephrin
Bradykinin	Neuropeptid Y
Brain natriuretic peptide (BNP)	RAAS
Calcitonin-gene-related peptide (CGRP)	SNS
Kohlenstoffmonoxid (CO)	Vasopressin (ADH)
Endocannabinoide	
Endotoxin	
Enkephaline	
Glucagon	
Histamin	
Interleukine	
Natriuretic peptide of type C (CNP)	
NO	
Prostacyclin (PGI ₂)	
Substanz P	
Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α)	
Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	

Alternativ wäre es möglich, dass die renale Vasokonstriktion ein Resultat der direkten Beziehung zwischen Leber und Niere ohne irgendeinen Bezug zu den Störungen der Hämodynamik ist. Lang et al. (Lang 1991) vermuteten einen hepatorenen Reflexbogen mit der hepatischen vagalen Innervation als afferentem Schenkel und dem renalen Sympathikus als efferentem Schenkel. Ein Hinweis auf diesen so genannten hepatorenen Reflex ist die Beobachtung, dass ein akuter Anstieg des Pfortaderdrucks (durch Ballonokklusion eines TIPS) zu einer deutlichen Reduktion des RBF führt (Jalan 1997). Dieses wird allerdings kontrovers diskutiert.

Eine weitere umstrittene Ursache, die zu einer renalen Hypoperfusion bei Patienten mit HRS führt, ist das reduzierte HMV, dessen Entstehung allerdings

noch unbekannt ist. In letzter Zeit wurde dafür mehr und mehr die „zirrhotische Kardiomyopathie“ in Betracht gezogen (Krag 2007 A). Dabei handelt es sich um eine Zirrhose-bezogene Kardiomyopathie, die durch abgeschwächte diastolische und systolische Reizantworten, Veränderungen der Repolarisation und eine ventrikulären Hypertrophie gekennzeichnet ist (Salerno 2007). Die zirrhotische Kardiomyopathie ist asymptomatisch, da die systemische Vasodilatation die Nachlast des Ventrikels reduziert. Als pathogenetische Mechanismen wurden eine down-Regulation von α -Rezeptoren, eine verschlechterte α -adrenerge Signaltransduktion, Veränderungen in der myokardialen Plasmamembran und erhöhte Spiegel von kardiodepressiven Substanzen vorgeschlagen (Arroyo 2002, Ruiz-del-Arbol 2003). Morphologische Korrelate der zirrhotischen Kardiomyopathie sind ein erhöhtes Herzgewicht, eine ungleichmäßige Fibrosierung, eine kardiale Hypertrophie sowie ein subendotheliales Ödem (Ma 1996). Diese Veränderungen könnten die Festigkeit der myokardialen Wand beeinträchtigen und damit die Füllung des linken Ventrikels verschlechtern (Møller 2005 B).

Die Pathogenese des HRS basiert also vorwiegend auf hämodynamischen Veränderungen, der Aktivierung neurohormonaler Systeme wie des RAAS und des SNS sowie der erhöhten Synthese vasoaktiver Mediatoren. Die Betonung der einzelnen Faktoren variiert wahrscheinlich von Patient zu Patient sowie von HRS Typ 1 zu HRS Typ 2 (Dagher 2001).

1.1.4 Prognose

Das HRS entsteht typischerweise im späten Stadium der Leberzirrhose, wenn die zirkulatorischen Störungen sehr stark ausgeprägt sind. Es ist die Komplikation der Leberzirrhose mit der schlechtesten Prognose und niedrigsten Lebenserwartung (Guevara 2005 A). Patienten, die an einem HRS erkrankt sind, versterben meist an einem Leber- und Nierenversagen, an bakteriellen Infektionen oder gastrointestinalen Blutungen (Alessandria 2005). Obwohl das HRS prinzipiell reversibel ist, beträgt die Rate der spontanen Erholung der Nierenfunktion weniger als 5% (Papper 1983). Ohne spezifische Therapie zeigen Patienten mit HRS ein mittleres Überleben von 12 Tagen und eine 10-Wochen-Mortalität von über 90% (Ginès 1993). Besonders der rapid-

progressive HRS Typ 1 zeigt eine sehr schlechte Prognose mit einer 80%igen Mortalitätsrate in zwei Wochen (Dagher 2001). Insgesamt wird vermutet, dass das HRS in mehr als 50% der Zirrhose bezogenen Todesfälle involviert ist (Dagher 2001). Gerade Patienten mit schwerem Leberversagen (Child-Pugh-Turcotte Score C) haben eine besonders ungünstige Prognose (im Vergleich zu Patienten mit moderatem Leberversagen und Child-Pugh-Turcotte Score B). Deshalb wurde über viele Jahre hinweg angenommen, der Grad der Leberzirrhose determiniere die Überlebenschancen, wohingegen die Nierenfunktionsstörung in Bezug auf das Überleben keine Rolle spiele (Ginès 2003). In letzter Zeit gaben einige Studien (Moreau 2002, Ortega 2002, Restuccia 2004, Terra 2005) jedoch Anlass zu der Annahme, dass besonders die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose eine wichtige Determinante des Überlebens ist. Dies ist auch ein Grund, warum bei der Listung zur Lebertransplantation der sogenannte MELD-Score eingeführt wurde, durch welchen der Kreatininwert der Patienten besonders stark gewichtet wird.

1.1.5 Therapie

Über viele Jahre hinweg war das HRS die einzige Komplikation der Zirrhose ohne effektive Therapie. Dank eines besseren Verständnisses über die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Entstehung des HRS stehen heute einige Möglichkeiten zur Verfügung, um die Situation von Patienten mit einem HRS zu verbessern. Da die Pathogenese des HRS multifaktoriell ist, ist das Ziel der Therapieansätze, besonders die initialen Ereignisse des Syndroms, wie die zirkulatorische Dysfunktion und die portale Hypertension zu behandeln (Arroyo 2002, Ginès 2002).

Pharmakotherapie

Alle Medikamente, die in Zusammenhang mit HRS untersucht wurden, haben ein überragendes Ziel: den RBF zu erhöhen. Dies kann entweder direkt durch renale Vasodilatoren oder indirekt durch Vasokonstriktoren des Splanchnikus geschehen. Ein Problem dabei ist, dass es momentan kein Medikament gibt, welches eine selektive Vasodilatation in der Nierenzirkulation bewirkt, ohne

dabei einen vasodilatatorischen Effekt in anderen Gefäßbetten wie dem Splanchnikusgebiet zu haben. Eine Alternative besteht in der Gabe von Medikamenten mit vasokonstriktorischer Aktivität in der splanchnischen Zirkulation (Dagher 2001, Ortega 2002). Sie verbessern über eine Vasokonstriktion der extrem dilatierten splanchnischen Gefäße das effektive arterielle Blutvolumen. Dies führt wiederum zu einer Suppression der Aktivität des vasokonstriktorisches Systems und folglich zu einem Anstieg der Nierenperfusion und der GFR (Guevara 1998, Guevara 2005 A).

Es gibt zwei Substanzklassen solcher Vasokonstriktoren: α -adrenerge Agonisten und Vasopressin-Analoga.

Der Gebrauch von α -adrenergen Agonisten mag unlogisch erscheinen, da gerade eine Suppression des SNS erreicht werden soll. Allerdings wird dadurch der arterielle Blutdruck und das zentrale Blutvolumen erhöht (Schmidt 2006). Die α -adrenergen Agonisten finden vorwiegend in Nordamerika Verwendung, da dort Vasopressin-Analoga wie Terlipressin nicht erhältlich sind (Wong 2004). Zu den α -adrenergen Agonisten zählen Midodrine, das in Kombination mit Octreotid gegeben wird, und Noradrenalin.

Bei Patienten mit HRS zeigte die Gabe von Midodrine allein keine Verbesserung der Hämodynamik und Nierenfunktion (Angeli 1998). Auch Octreotid, ein splanchnischer Vasokonstriktor, erwies sich bei alleiniger Gabe als ineffektiv (Pomier-Layrargues 2003). Die Kombination beider Medikamente zeigte jedoch positive Ergebnisse, da sich die Nierenfunktion und die Natriumausscheidung der Patienten mit HRS verbesserten und nur wenige Nebenwirkungen beobachtet wurden (Angeli 1999, Wong 2004). Es wird davon ausgegangen, dass Octreotid die α -adrenergen Effekte potenziert (Pomier-Layrargues 2003).

Ein anderer α -adrenerger Agonist ist Noradrenalin. Gegenüber Midodrine ist es eine preiswerte Alternative mit höherer vasokonstriktorischer Aktivität. Allerdings kann es jedoch nur kontinuierlich intravenös verabreicht werden. In einer Studie von 2002 (Duvoux 2002) konnte das HRS nach Gabe von Noradrenalin, Albumin und Furosemid in 10 von 12 Fällen beseitigt werden. Das Ergebnis wurde in einer Studie 2007 (Alessandria 2007) mit einer Erfolgsquote von 70% bestätigt.

Neben den α -adrenergen Agonisten zählen auch die Vasopressin-Analoga zu den effektiven Vasokonstriktoren, die in der Therapie des HRS zum Einsatz kommen. Normalerweise wirkt Arginin-Vasopressin über zwei verschiedene Rezeptortypen (siehe Abb. 4). Die Aktivierung von V1-Rezeptoren an glatten Gefäßmuskelzellen führt cGMP vermittelt zu einem diuretischen und natriuretischen Effekt. Außerdem wird durch die V1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion induziert. Dagegen bewirkt die Aktivierung von V2-Rezeptoren einen cAMP vermittelten antidiuretischen Effekt, von dem sich auch der Name „antidiuretisches Hormon“ ableitet. Hier kommt es zu einer renal-tubulären Wasserretention in den Sammelrohren. In physiologischen Konzentrationen überwiegt der Effekt an den renalen V2-Rezeptoren (Rector 1986, Chan 1988, Moreau 2006).

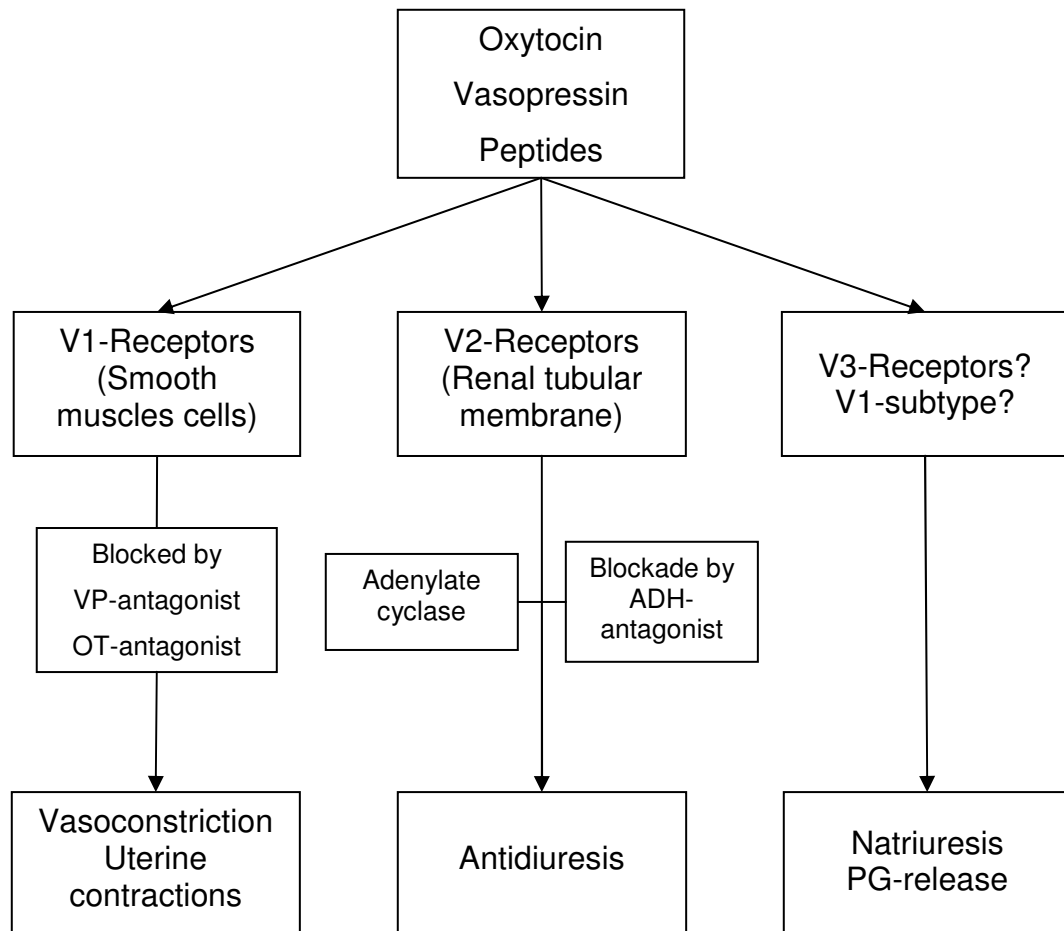


Abb. 4: Vasopressinrezeptoren (nach Chan 1988)

Vasopressin-Antagonisten (Aquaretika), wie sie in letzter Zeit erfolgreich in der Behandlung der Hyponatriämie bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt

wurden (Gerbes 2003), wirken über die V2-Rezeptoren. Dagegen setzt der Wirkmechanismus der Vasopressin-Analoga bei der Therapie des HRS an den V1-Rezeptoren an.

Die synthetischen Vasopressin-Analoga Ornipressin und Terlipressin wurden so modifiziert, dass sie vorwiegend an den vaskulären V1-Rezeptoren ansetzen und somit eine Vasokonstriktion bewirken (Schmidt 2006). Auf den vasokonstriktorisches Effekt reagieren insbesondere die Haut und die splanchnischen Gefäße. Es wurde nachgewiesen, dass die Dichte der V1-Rezeptoren in den mesenterischen Arterien höher als in anderen Gebieten ist. Diese Tatsache spricht für den stärkeren Vasokonstriktionseffekt im Splanchnikusgebiet (Hirasawa 1994).

Verschiedene Studien (Guevara 1998, Gülberg 1999) erbrachten den Nachweis, dass Ornipressin die Nierenfunktion deutlich verbessern konnte und in einigen Fällen das HRS sogar komplett rückgängig machen konnte. Der Nachteil des Ornipressins besteht allerdings in dem häufigen Auftreten von ischämischen Komplikationen. Bei mindestens 30% der Patienten, die über einen längeren Zeitraum hinweg mit Ornipressin behandelt wurden, musste die Therapie aufgrund ischämischer Nebeneffekte abgebrochen werden. Auch aus diesem Grund kommt Ornipressin heute nicht mehr zum Einsatz (Ginès 2004 B).

Terlipressin

Nach derzeitiger Datenlage scheint Terlipressin das am vielversprechendste Medikament in der Therapie des HRS zu sein (Pomier-Layrargues 2003, Guevara 2005 A). Terlipressin ist in Europa als vasoaktives „first-line“ Präparat zur Therapie von Ösophagusvarizenblutungen zugelassen (Halimi 2002). Bei Patienten mit HRS gilt die Anwendung von Terlipressin als „off-label use“. Terlipressin (Triglycyl-8-Lysin-Vasopressin) (vgl. Abb. 5) selbst ist inaktiv. Nach der i.v.-Applikation werden die Glycyl-Überreste von endothelialen Peptidasen abgeschnitten und es wird in seine biologisch aktive Form Lysin-Vasopressin übergeführt, welches langsam freigesetzt wird. Aufgrund dieses Mechanismus hat Terlipressin verglichen mit anderen Vasopressin-Analoga eine verlängerte biologische Halbwertszeit (2-10h), was einen langanhaltenden

vasokonstriktorisches Effekt garantiert (Cort 1975, Forsling 1980, Escorsell 1997, Møller 2000).

Da die alleinige Gabe von Terlipressin keine signifikanten Veränderungen des MAP, der PRA und des Serum Kreatinins zeigte (Ginès 2001, Ortega 2002), wird es in Kombination mit Albumin gegeben. Zwar erzielte die alleinige Gabe von Albumin auch nur einen geringen Effekt auf die zirkulatorische und renale Funktion (Uriz 2000, Martin-Llahi 2007), doch erwiesen sich die additiven Effekte von Albumin und Vasokonstriktoren als erfolgreich (Salerno 2007). (Die zusätzliche Wirkung des Albumins konnte allerdings nicht in allen Studien nachgewiesen werden (Colle 2002, Halimi 2002).)

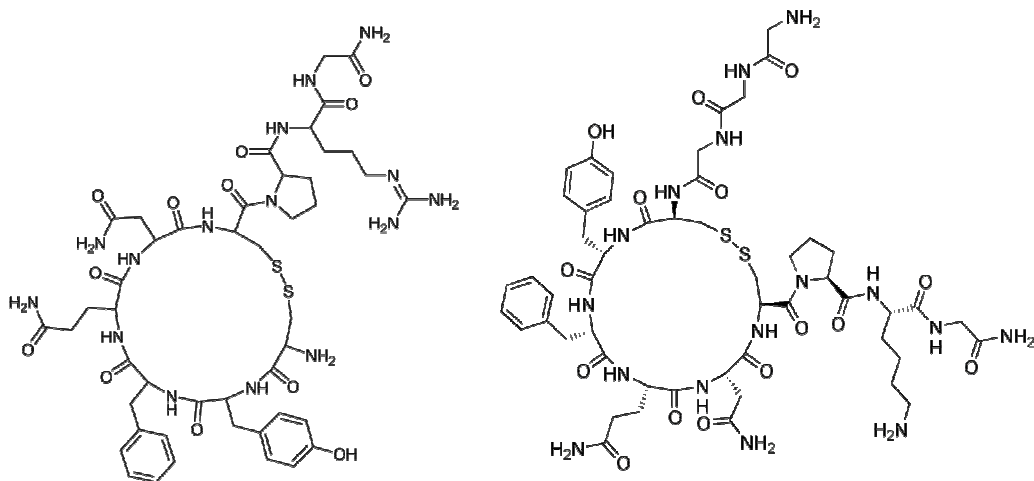


Abb. 5: Molekulare Struktur des Vasopressins (links) und Terlipressins (rechts)

Die Mechanismen, durch die Vasokonstriktoren und Albumin die GFR bei Patienten mit HRS verbessern, sind nur unvollständig verstanden. Es konnten ein reduzierter Pfortaderdruck (Zahurul 2000), ein Blutdruckanstieg, ein signifikanter Abfall der PRA und damit ein Anstieg der GFR beobachtet werden. Indirekt wird dadurch die zirkuläre Dysfunktion korrigiert. Es wird angenommen, dass Vasopressin-Analoga eine Vasokonstriktion im Gebiet des Splanchnikus verursachen, die zu einer Umverteilung des Blutvolumens in zentrale Kompartimente und in die Nieren führt (siehe Abb. 6).

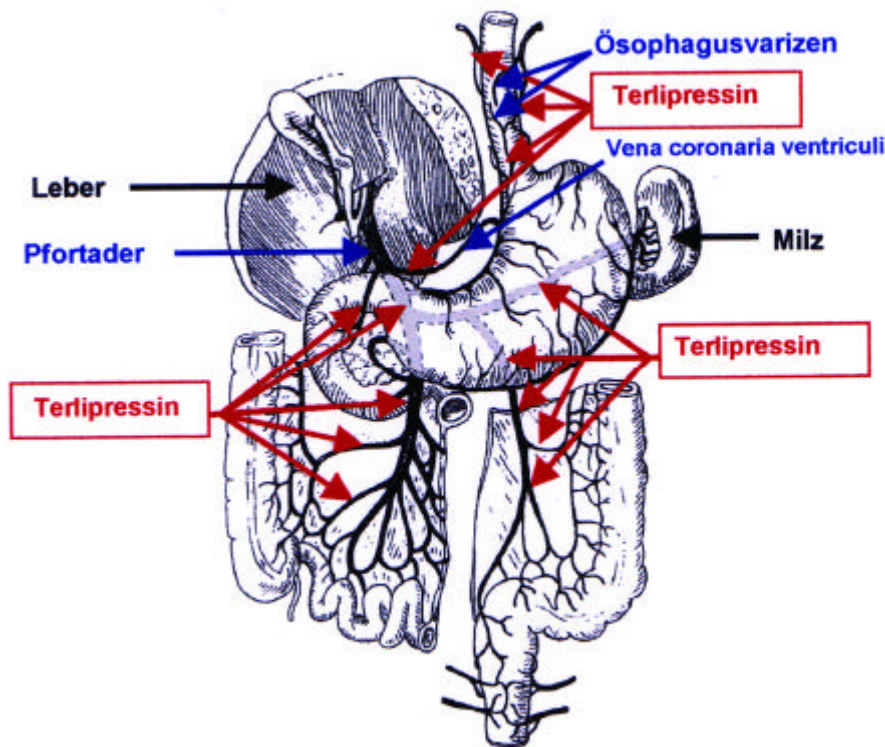


Abb. 6: Die Wirkung von Terlipressin bei der portalen Hypertonie: Terlipressin verengt die Blutgefäße im Magen-Darm-Bereich. Als Folge gelangt weniger Blut in die Pfortader und der Druck in der Pfortader wird gesenkt. Somit verringert sich auch der Rückstau in der Vena coronaria ventriculi und in den Umgehungskreisläufen, und der Druck in den Ösophagusvarizen wird gesenkt. Zusätzlich wird die Unterfüllung in den Herzkammern, im Lungenkreislauf und in den Hauptschlagadern korrigiert und die Aktivität gefäßverengender Hormone wird verringert. Hierdurch wird die Verengung der zur Leber und Nieren führenden Arterien aufgehoben. Die Konsequenz ist eine bessere Umverteilung des Blutes im Kreislauf, eine bessere Durchblutung der Organe – Leber und Nieren eingeschlossen – und eine Besserung der Nierenfunktion. (Döhler 2002)

Dies führt wiederum zu einer Hemmung des SNS und des RAAS, wodurch die autoregulatorische Kurve nach links verschoben wird und der RBF sowie die GFR wieder verstärkt auf Änderungen des Blutdrucks reagieren (Salerno 2007). Mit Terlipressin (2-12mg/Tag) und Albumin (20-40mg/Tag) konnten etwa 60% der Nierenversagen bei HRS behoben werden (Salerno 2007). In den letzten Jahren belegten Studien, dass die Terlipressintherapie bei Patienten mit HRS nicht nur die Funktion der Niere verbesserte, sondern auch mit einem Überlebensvorteil assoziiert war (Moreau 2002, Wong 2002, Moreau 2006, Schmidt 2006). Dabei war die Frequenz ischämischer Nebenwirkungen,

aufgrund derer die Therapie abgebrochen werden musste, geringer (5-10%) als bei Ornipressin (30-50%) (Ginès 2003). Ein anderer Vorteil des Terlipressins liegt darin, dass es im Gegensatz zu einer TIPS-Anlage auch bei Patienten mit schwerem Leberversagen anwendbar ist (Gülberg 2002 B). Obwohl die meisten Studien mit Terlipressin bei Patienten mit HRS ein HRS Typ 1 betrafen, gibt es Hinweise darauf, dass auch Patienten mit einem HRS Typ 2 von Terlipressin durch eine Verbesserung der Nierenfunktion profitieren können (Ginès 2003). Kontraindikationen bestehen dagegen besonders bei Patienten mit Asthma bronchiale, arterieller Hypertonie, Koronarinsuffizienz, Arteriosklerose, Herzrhythmusstörungen und Niereninsuffizienz (Ferring Arzneimittel 2001). Auch sollte Terlipressin bei Patienten > 70 Jahre mit Vorsicht angewendet werden (Halimi 2002). Die hauptsächlichsten Nachteile einer Terlipressintherapie sind die eingeschränkte Verfügbarkeit (keine Lizenz in Nordamerika) und die hohen Kosten (ca. 20x höher als für Noradrenalin) (Ginès 2003).

TIPS

Abgesehen von der Pharmakotherapie kommt heute für Patienten mit HRS in einigen Fällen die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) infrage. Bislang liegen nur wenige Studien zu TIPS-Anlagen bei Patienten mit HRS vor (Michl 2000, Rössle 2000, Gülberg 2002 B, Senzolo 2006 u.a.). Diese sind meist prospektiv, aber unkontrolliert. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein TIPS die portale Hypertension reduziert und über eine verspätete Reduktion der RAAS-Aktivität auch ein Anstieg des zentralen Volumens stattfindet (Senzolo 2006). In Folge dessen kommt es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion. Eine Studie erbrachte auch den Beweis, dass die TIPS-Anlage eine bessere Aszites-Kontrolle erlaubt als eine reguläre Parazentese (Rössle 2000, Gerbes 2005). Häufige Komplikationen eines TIPS sind Shuntverschlüsse und das Auftreten einer Hepatoenzephalopathie. Ausschlusskriterien für die Anlage eines TIPS sind ein Child-Pugh-Score > 12, eine Bilirubin-Konzentration > 5 mg/dl und das Vorliegen einer schweren Hepatoenzephalopathie (Gülberg 2002 A, Salerno 2007). Ein Ansatz für ein verbessertes Überleben von Patienten mit HRS wird in der stufenweisen Behandlung mit Vasokonstriktoren und Albumin und anschließenden Anlage eines TIPS gesehen (Salerno 2007).

MARS

Eine umstrittene Alternative zur Behandlung eines HRS besonders bei Patienten mit hohen Bilirubinwerten und Child-Pugh-Scores ist MARS (molecular absorbent recirculating system). Es handelt sich dabei um eine extrakorporale Albumin-Dialyse, die selektiv Albumin-gebundene Substanzen (aromatische Aminosäuren, Gallensäuren, Phenole, kurz- und mittelkettige Fettsäuren, Kupfer etc.) und wasserlösliche Stoffe wie Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff entfernt (Mitzner 2000). Allerdings sind momentan zu MARS nur wenige Daten vorhanden und diese zeigen sich widersprüchlich. So wird zwar eine Senkung des Kreatinins verzeichnet, aber es bleibt unklar, ob es sich dabei um eine wahre Verbesserung der Nierenfunktion oder lediglich um einen Filtrationseffekt handelt. Deshalb wird die Anwendung von MARS bislang nur im Rahmen experimenteller Studien empfohlen (Gerbes 2006, Salerno 2007).

Lebertransplantation (LTX)

Vor der Einführung von Vasokonstriktoren und TIPS galt die orthotope Lebertransplantation (LTX) als die einzig kurative Behandlung eines HRS und ist immer noch die Methode der Wahl (Salerno 2007). Deshalb sollte die LTX bei geeigneten Patienten bereits bei erstmaligem Auftreten eines Aszites diskutiert werden (Gerbes 2004).

Obwohl ein Teil der Patienten mit HRS auch nach der Transplantation noch eine Langzeitdialyse benötigt und das Nierenversagen meist infolge der Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) zur Immunsuppression bestehen bleibt, verschwinden die hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen des HRS innerhalb der ersten Monate. Daraufhin erlangen die Nieren die Fähigkeit zur Diurese und Natriurese wieder (Navasa 1993). Allerdings haben Patienten mit HRS, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, postoperativ häufiger Komplikationen (wie Nierenversagen, intraabdominale Blutungen, Infektionen und akute Abstoßungsreaktionen) als Patienten ohne vorbestehendes HRS. Das zeigt sich anhand der längeren Hospitalisationsdauer, des längeren Aufenthalts auf Intensivstationen und der höheren Krankenhaus-Mortalität (Gonwa 1991, Gonwa 1995).

Limitiert ist die Lebertransplantation bei Patienten mit HRS durch häufige Kontraindikationen wie Infektionen, aktiven Alkoholismus oder ein hohes Alter

(Ginès 2003). Problematisch ist auch der Mangel an Spenderorganen und die extrem kurzen Überlebenszeiten der Patienten mit HRS (Salerno 2007). Ein Lösungsansatz wurde in der Einführung des MELD-Scores (model of end-stage liver disease) im Februar 2002 gesehen. Sie führte dazu, dass LTX-gelistete Patienten mit Nierenversagen eine höhere Priorität bei der Organverteilung bekamen, da das Kreatinin bei der Berechnung des MELD-Scores stark gewichtet wird (Ruiz 2006). Mit der Höhe des MELD-Scores steigt die Mortalitätsrate und damit die Dringlichkeit zur LTX. Beispielsweise haben Patienten mit einem MELD-Score von 30 eine 3-Monats-Mortalität von 49% (Bundesärztekammer 2007). Die MELD-orientierte Organverteilung soll u.a. die Überlebenschancen für Patienten mit HRS verbessern.

Theoretisch gesehen liegen in der Lebendspende und in der kombinierten Leber- und Nierentransplantation (CLKT) weitere Optionen für die Therapie des HRS. Beide erwiesen sich jedoch nicht als Methode der Wahl. Die Lebendspende kommt nur selten zustande, da nur wenige Patienten einen geeigneten Lebendspender haben und dieser sich einem signifikanten Risiko unterzieht (Ginès 2003). Die CLKT ergab wiederum bei Patienten mit HRS keinen Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Lebertransplantation (Ruiz 2006).

Ferner wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Zeit bis zur LTX zu überbrücken. Hierzu wurde insbesondere versucht, die Nierenfunktion zu bessern, da bekannt ist, dass die Nierenfunktion maßgeblich das Überleben nach der Transplantation bestimmt (Rimola 1987, Nair 2002). Gute Resultate wurden mit Vasokonstriktoren wie dem Terlipressin erzielt. Es zeigte sich, dass Patienten, die vor der Lebertransplantation mit Terlipressin behandelt worden waren, ein besseres postoperatives Outcome hatten, welches sich nicht nur in einer geringeren Inzidenz von Komplikationen, sondern auch in signifikant verbesserten Überlebenschancen widerspiegelte. So war die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit HRS, die vor der LTX mit Vasopressin-Analoga behandelt wurden, ähnlich der von transplantierten Patienten ohne HRS (100% vs 83%). Im Vergleich dazu zeigten Patienten mit einem unbehandelten HRS nach der LTX eine 3-Jahres-Überlebensrate von 60% (Restuccia 2004).

1.2 Fragestellung

Nachdem bei der Therapie des HRS gute Resultate mit Vasokonstriktoren wie dem Terlipressin erzielt wurden, beschäftigte sich vorliegende retrospektive Studie mit folgenden Fragen:

- Bietet die kontinuierliche Applikation von Terlipressin Vorteile?
- Wie fallen dabei die Therapiedauer, die Dosierung von Terlipressin und Albumin sowie das Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen aus?
- Wie verändern sich die Nierenfunktionsparameter?
- Gibt es Prädiktoren für das Therapieansprechen?
- Verlängert das Ansprechen auf die Therapie das Überleben?

2 Patienten und Methoden

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Anhand des ICD Schlüssels K76.7 (= hepatorenales Syndrom) wurden 202 HRS-Episoden von 154 Patienten gefunden, die in den Jahren 2000-2006 im Klinikum Großhadern behandelt wurden. Mit Hilfe der Arztbriefe wurden die Daten der Patienten herausgesucht, die mit Terlipressin behandelt wurden. In den Jahren 2000-2002 zeigte sich keine Terlipressinbehandlung. Fünf Patienten, die in den Jahren 2005 und 2006 im Rahmen einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie (Sanyal 2008) behandelt wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Danach ergaben sich 39 Fälle von 2003-2006. Fünf Patienten wurden aufgrund unvollständiger Datensätze ausgeschlossen. Ein Patient wurde ebenfalls aus der Studie genommen, da er noch am Tag 0 infolge eines septischen Schocks verstarb. Da die Studie das Ziel verfolgt, die kontinuierliche Terlipressin-Applikation über einen Perfusor zu untersuchen, wurde ein weiterer Patient ausgeschlossen, da er Terlipressin als Bolus erhielt.

Insgesamt ergab sich dadurch ein Kollektiv von 32 Patienten, die in den Jahren 2003–2006 am Klinikum Großhadern aufgrund der Diagnose eines hepatorenalen Syndroms mit Terlipressin behandelt wurden. Dabei handelte es sich in 26 Fällen um ein hepatorenales Syndrom Typ 1 und in 6 Fällen um ein hepatorenales Syndrom Typ 2 (vgl. Abb. 7).

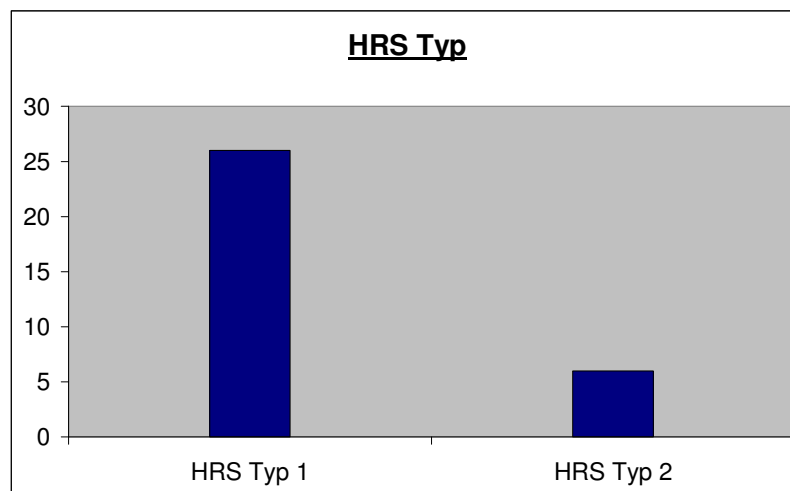


Abb. 7: HRS Typ

2.2 Datenerhebung

Für die retrospektive Analyse der Daten wurden Angaben zu Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, bestehendem Diabetes mellitus, Typ des HRS und der Ätiologie erfasst. Zusätzlich wurde das Idealgewicht der Patienten berechnet. Um die Leberfunktion vor Therapiebeginn zu erfassen, wurden das Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, die Prothrombinzeit sowie der Grad des Aszites und der hepatischen Enzephalopathie aufgezeichnet. Aus diesen Parametern wurde der Child-Pugh-Turcotte-Score berechnet. Aus den Baseline-Werten des Serum Kreatinins, des Serum Bilirubins und des INR wurde der MELD-Score (Model for end-stage liver disease) (<http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98>) ermittelt.

Am Tag 0 wurden die Werte des Serum Natriums, Serum Kaliums, Serum Kreatinins, Serum Harnstoffs, Serum Albumins, die Kreatinin-Clearance und das Natrium im 24-h-Sammelurin bestimmt. Dieselben Parameter wurden auch am Tag nach Ende der Therapie erfasst. Zur genaueren Abschätzung der GFR wurden die MDRD 4 (Modification of Diet in Renal Disease) und MDRD 6 berechnet. Dabei wurden folgende Formeln verwendet (Levey 1999):

$$\begin{aligned} \text{MDRD 4} &= 186 \times (\text{S Crea})^{-1,154} \times (\text{age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ if female}) \times (1,210 \text{ if black}) \\ \text{MDRD 6} &= 170 \times (\text{S Crea})^{-0,999} \times (\text{age})^{-0,176} \times (0,762 \text{ if female}) \times (1,180 \text{ if black}) \times \\ &(\text{SUN})^{-0,170} \times (\text{Alb})^{+0,318} \end{aligned}$$

Des Weiteren wurden die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck vor Beginn der Therapie, am Tag 0, nach einer Dosiserhöhung und nach Therapieende ermittelt. Um später den Therapieerfolg beurteilen zu können, wurden der Therapiestart, das Therapieende, die Therapiedauer, die Terlipressindosis am Tag 0 sowie am Ende der Therapie, die durchschnittliche Albuminmenge, die Begleitmedikation, das Vorhandensein eines ZVKs, die Anlage eines TIPS, das Auftreten von Komplikationen und Nebenwirkungen sowie die Kreatininwerte 48 h nach Therapieende und am Schluss des Follow ups aufgezeichnet. Das Follow up wurde ab Therapiebeginn erfasst. Es wurde entweder anhand von Arztbriefen oder Informationen der jeweiligen Hausärzte bis zum letzten dokumentierten Datum verfolgt. Der Status am Ende des Follow

ups wurde in „Entlassung“, „Lebertransplantation“ und „Tod“ eingeteilt. Ferner wurde, falls nötig, das Todesdatum und die Todesursache festgehalten. Auch bei Auftreten eines Rezidivs wurden die oben genannten Parameter bestimmt.

2.3 Patientencharakteristik

Unter den 32 Patienten befanden sich 13 Frauen und 19 Männer (vgl. Abb. 8).

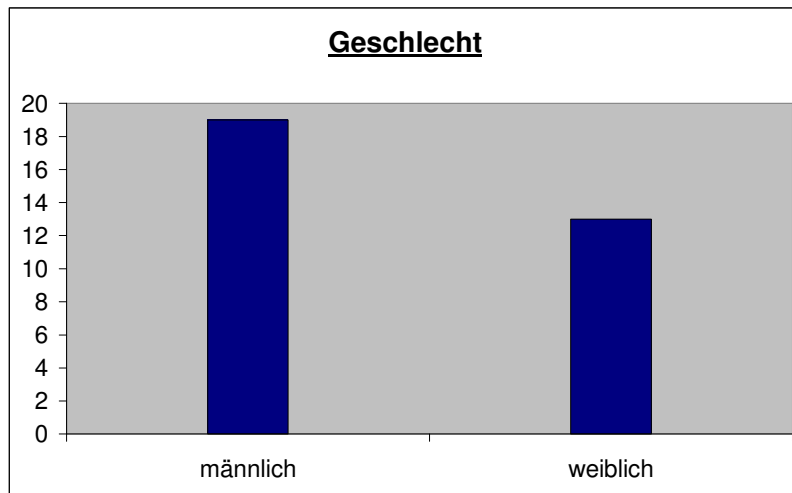


Abb. 8: Geschlecht

Das durchschnittliche Alter lag bei 53 ± 2 Jahren. Die jüngste Patientin war 22 Jahre alt, der älteste Patient 70 (vgl. Abb. 9).

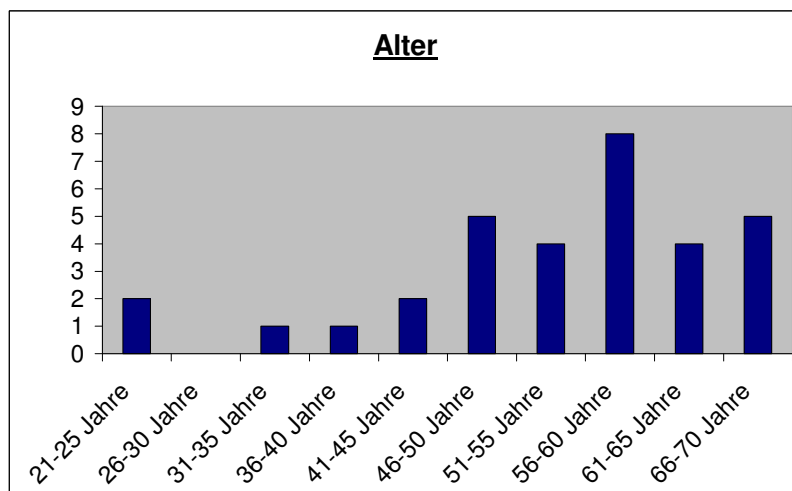


Abb. 9: Alter

Die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose war mit 17 Fällen die äthyltoxische Genese (vgl. Abb. 10). In 7 Fällen war die Leberzirrhose bedingt durch eine Hepatitis C, in 2 Fällen durch eine Kombination aus C2-Abusus und einer Hepatitis B und in 2 weiteren Fällen durch eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Bei zwei Patienten trat die Leberzirrhose als Folge einer chronischen Transplantatabstoßung auf. In einem anderen Fall präsentierte sich die Ätiologie als Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und bei einem Patient fand sich als Auslöser der Leberzirrhose eine kryptogene Hepatitis. Bei drei Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt.

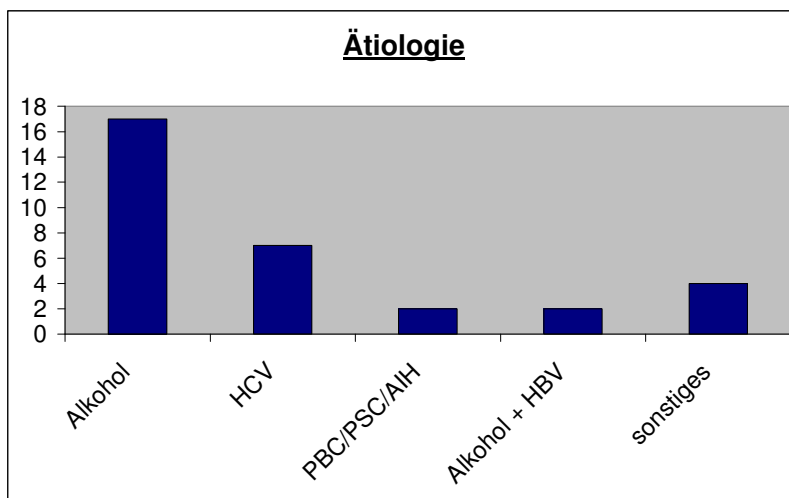


Abb. 10: Ätiologie

In 12 Fällen konnten als triggernde Faktoren für das HRS folgende mögliche Auslöser gefunden werden (vgl. Abb. 11): 2 Patienten mit Cholestasezeichen, 4 Patienten mit gastrointestinalen Blutungen und 6 Patienten, bei denen eine SBP auftrat.

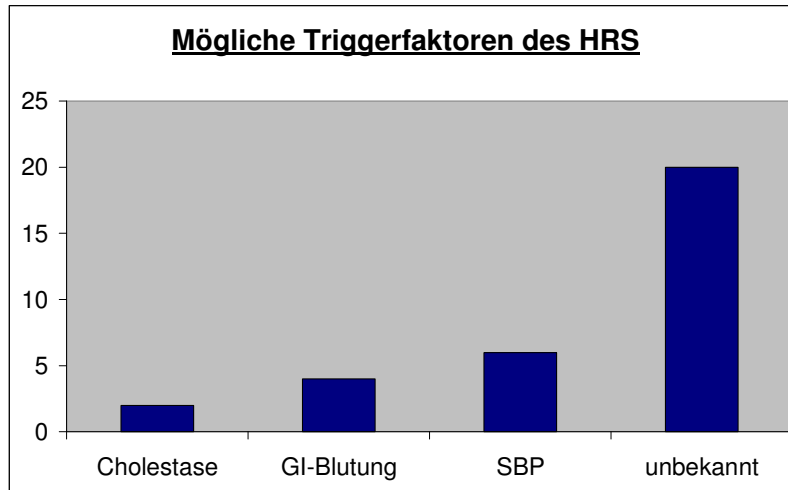


Abb. 11: Mögliche Triggerfaktoren des HRS

Gemäß den Kriterien des International Ascites Club von 2007 (Salerno et al. 2007) wird das HRS in zwei Typen unterteilt. Das HRS Typ 1 ist definiert als eine Verdopplung des Serum Kreatinins auf Werte $> 2,5$ mg/dl in weniger als zwei Wochen. Das HRS Typ 2 ist durch Serumkreatininwerte zwischen $1,5 - 2,5$ mg/dl charakterisiert. Wie bereits erwähnt, befanden sich in dieser Studie 26 Patienten mit HRS Typ 1 und 6 Patienten mit HRS Typ 2.

Das durchschnittliche Serum Kreatinin lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den HRS Typ 1 Patienten bei $3,5 \pm 0,2$ mg/dl, bei den HRS Typ 2 Patienten bei $2,0 \pm 0,8$ mg/dl und insgesamt bei $3,2 \pm 0,2$ mg/dl (vgl. Abb. 12).

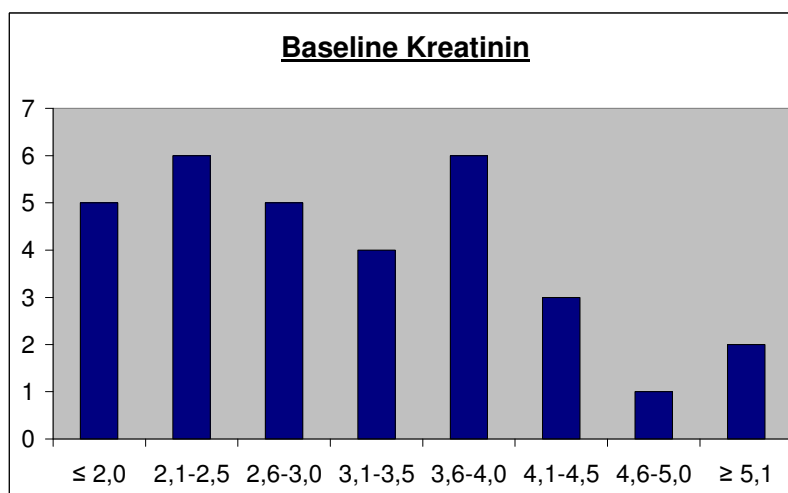


Abb. 12: Baseline Kreatinin

Für das Gesamtkollektiv zeigte die Kreatinin-Clearance einen Wert von $14 \pm 1,8$ ml/min. Die HRS Typ 1 Patienten hatten eine Kreatinin-Clearance von $11 \pm 1,5$ ml/min, die HRS Typ 2 Patienten $25 \pm 2,3$. Das Natrium im 24h Sammelurin entsprach bei HRS Typ 1 $19 \pm 11,4$ mmol/l, bei HRS Typ 2 $7 \pm 1,5$ mmol/l und insgesamt $17 \pm 9,4$ mmol/l. Die mittlere Harnstoff-Konzentration war bei den HRS Typ 1 Patienten $125 \pm 11,0$ mg/dl, bei den HRS Typ 2 Patienten $78 \pm 16,1$ mg/dl und insgesamt $116 \pm 9,9$ mg/dl. Für die MDRD 4 und MDRD 6 wurden jeweils insgesamt Werte von $22,1 \pm 1,6$ bzw. $18,1 \pm 1,6$ berechnet. Bei den HRS Typ 1 Patienten ergab der Mittelwert für die MDRD 4 $19,5 \pm 1,5$, bei den HRS Typ 2 Patienten $33,4 \pm 1,7$. Die MDRD 6 lag für HRS Typ 1 bei $16,6 \pm 1,6$ bzw. bei HRS Typ 2 bei $25,2 \pm 1,4$.

Die Serumalbuminwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lagen bei $3,2 \pm 0,2$ g/dl, die Serumbilirubinwerte bei $15,5 \pm 3,4$ mg/dl und die Prothrombinzeit bei $48 \pm 2,8$ % bzw. $2,0 \pm 0,1$ Punkten nach INR. Der Grad des Aszites wurde in 3 Fällen als mittelgradig, in 29 Fällen als stark eingestuft. Der Grad der hepatischen Enzephalopathie erwies sich gemäß der Westhaven-Klassifikation in 8 Fällen als Grad 0, in 22 Fällen als Grad I + II und in 2 Fällen als Grad III + IV. Daraus ergaben sich für die Einteilung des Schweregrades der Zirrhose im Mittel folgende Child-Pugh-Werte: Die Patienten mit einem HRS Typ 1 hatten einen Child-Pugh-Score von $11,7 \pm 0,3$ Punkten, die Patienten mit einem HRS Typ 2 hatten ein Wert von $12,7 \pm 0,3$ Punkten. Insgesamt wiesen die Patienten einen Child-Pugh-Score von $11,8 \pm 0,3$ Punkten auf (vgl. Abb. 13).

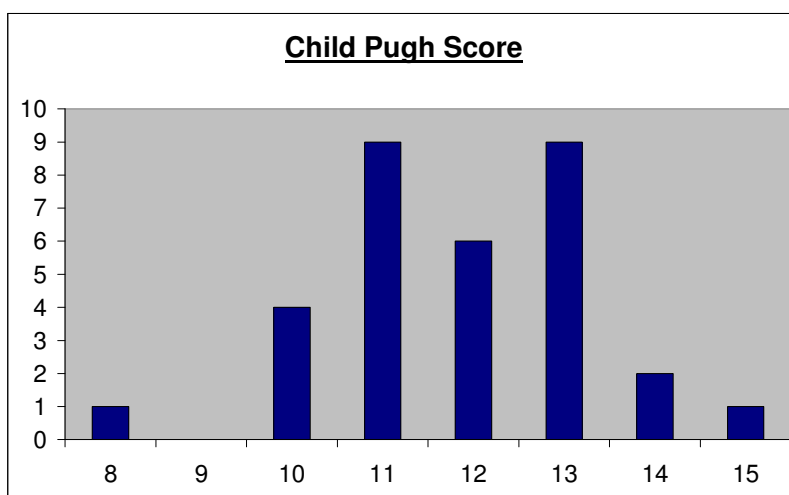


Abb. 13: Child-Pugh-Score

Für den MELD-Score ergab sich insgesamt ein Mittelwert von $30 \pm 1,2$ Punkten. Die Patienten mit HRS Typ 1 hatten hier einen Wert von $30 \pm 1,5$, die Patienten mit HRS Typ 2 einen Wert von $29 \pm 1,4$ Punkten (vgl. Abb. 14).

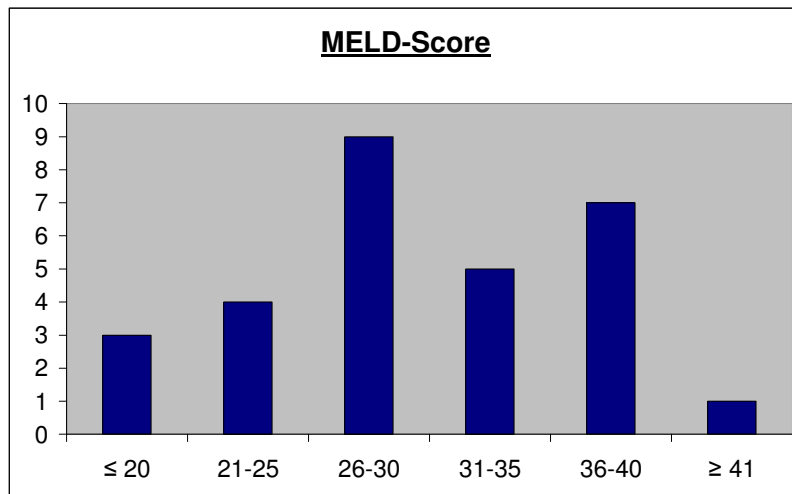


Abb. 14: MELD Score

Zu Beginn der Therapie lagen die durchschnittlichen Serumnatriumwerte bei $130 \pm 1,2$ mol/l, die durchschnittlichen Serumkaliumwerte bei $4,5 \pm 0,1$ mmol/l. Zu diesem Zeitpunkt lag der systolische arterielle Blutdruck bei $105 \pm 2,5$ mmHg, der diastolische arterielle Blutdruck bei $63 \pm 1,7$ und die Herzfrequenz bei $79 \pm 2,6$ /min.

Einen Überblick über das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Baseline Charakteristik von HRS Typ 1 + 2 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Variable	HRS Typ1 + 2 N=32
Alter	53 (2,2)
Geschlecht M/W	19/13
Diabetes mellitus	3
Äthyloxische Zirrhose	17
Aszites	32
Hepatoenzephalopathie	24
Serum Bilirubin (mg/dl)	15,5 (3,4)
Serum Albumin (g/dl)	3,2 (0,2)
Prothrombin (%)	48 (2,8)
INR	2,0 (0,1)
Child-Pugh-Score	11,8 (0,3)
MELD-Score	30 (1,2)
Serum Kreatinin (mg/dl)	3,2 (0,2)
Kreatinin Clearance (ml/min)	14 (1,8)
Natrium im 24h Sammelurin (mmol/l)	17 (9,4)
SUN (mg/dl)	116 (9,9)
MDRD 4	22,1 (1,6)
MDRD 6	18,1 (1,6)
Systolischer arterieller Blutdruck (mmHg)	105 (2,5)
Diastolischer arterieller Blutdruck (mmHg)	63 (1,7)
Herzfrequenz (Schläge/min)	79 (2,6)
Serum Natrium (mmol/l)	130 (1,2)
Serum Kalium (mmol/l)	4,5 (0,1)

Anmerkung: Mittelwerte (Standardfehler des Mittelwerts)

2.4 Statistik

Die Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS für Windows Version 14.0 durchgeführt. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts angegeben.

Die Mittelwerte der normalverteilten Laborparameter vor und nach der Therapie wurden mit dem T-Test für gepaarte Stichproben verglichen. Für die Mittelwerte der nicht-normalverteilten Daten wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Ob eine Normalverteilung vorlag oder nicht, wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft.

Bei Fragen nach Unterschieden zwischen den Respondern und den Non Respondern wurde der T-Test für unverbundene Stichproben angewendet.

Um die Frage beantworten zu können, ob das Response-Verhalten von verschiedenen Variablen abhängt, wurden Häufigkeitstabellen und der χ^2 -Test bzw. der exakte Test nach Fisher untersucht.

Zusätzlich wurden Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier erstellt und das Überleben der Responder gegenüber den Non-Respondern mit dem Logrank-Test verglichen.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Terlipressin- und Albuminapplikation

Bei den 32 Patienten mit HRS erfolgte die Terlipressingabe kontinuierlich über einen Perfusor. Am Tag 0 betrug die Dosis des Terlipressins für das Gesamtkollektiv $2,8 \pm 0,2$ mg/Tag (range 1-4), für die Patienten, die auf die Terlipressintherapie ansprachen (= Responder) (siehe 3.2), $2,7 \pm 0,2$ mg/Tag (range 1-4) und für die Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen (= Non-Responder), $2,9 \pm 0,2$ mg/Tag (range 1,5-4) (kein signifikanter Unterschied). Am Ende der Therapie belief sich die Dosierung des Terlipressins auf $4,2 \pm 0,3$ mg/Tag (range 1-9) insgesamt, auf $4,3 \pm 0,5$ mg/Tag (range 1-9) bei den Respondern und auf $4,0 \pm 0,3$ mg/Tag (range 3-6) bei den Non-Respondern (kein signifikanter Unterschied). Die Therapie dauerte 12 ± 2 Tage. Dabei wurden die Responder 13 ± 2 Tage lang und die Non-Responder 7 ± 2 Tage lang mit Terlipressin behandelt (kein signifikanter Unterschied). Abbildung 15 zeigt die Verläufe der durchschnittlichen Terlipressindosis für die Responder und Non-Responder während der Behandlungsdauer.

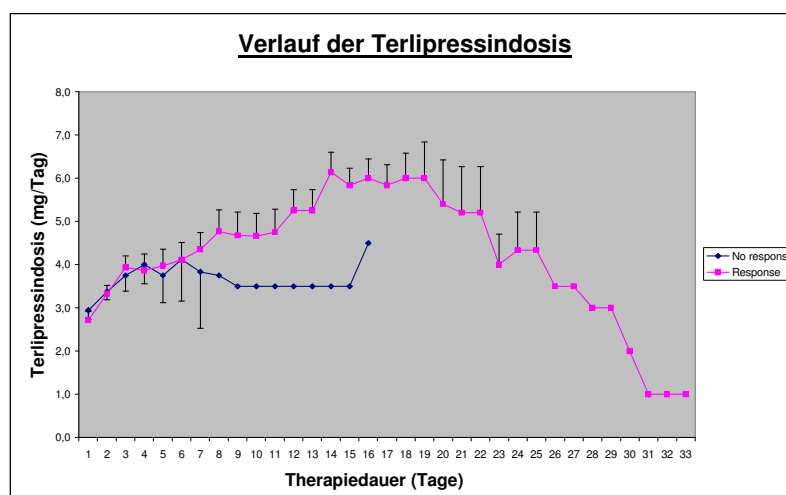


Abb. 15: Verlauf der Terlipressindosis

Zusätzlich zur Terlipressintherapie wurde Albumin appliziert. In 23 Fällen (71,9%) wurde dieses ZVD-kontrolliert gegeben. Die durchschnittliche Dosis betrug hier $24 \pm 1,9$ g/Tag für das Gesamtkollektiv, $24 \pm 2,3$ g/Tag für die Responder und $23 \pm 3,5$ g/Tag für die Non-Responder (kein signifikanter Unterschied).

5 Patienten besaßen bereits vor der Terlipressin-Therapie einen TIPS, wohingegen 5 weiteren Patienten nach der Terlipressin-Therapie ein TIPS implantiert werden konnte (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Therapiedaten

	Gesamt N=32	Response N=23	No response N=9
Therapiedauer (Tage)	12 (1,6)	13 (2,0)	7 (1,9)
Dosis_0 (mg/Tag)	2,8 (0,2)	2,7 (0,2)	2,9 (0,2)
Dosis_E (mg/Tag)	4,2 (0,3)	4,3 (0,5)	4,0 (0,3)
Albuminmenge gesamt (g/Tag)	24 (1,9)	24 (2,3)	23 (3,5)
Albuminmenge (g/Tag) (ZVD-kontrolliert)	24 (2,3)	24 (2,9)	23 (3,9)
Albuminmenge (g/Tag) (nicht ZVD-kontrolliert)	23 (3,7)	23 (4,2)	25
ZVD-kontrollierte Albumingabe	23 (71,9%)	15 (65,2%)	8 (88,9%)
TIPS vorbestehend	5 (15,6%)	5 (21,7%)	0 (0,0%)
TIPS nach der Terlipressintherapie	5 (15,6%)	3 (13,0%)	2 (22,2%)

3.2 Therapieerfolg

3.2.1 Response

Definiert wurde der Therapieerfolg als das Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung mit Terlipressin (= Response). Als Indikator wurden hierzu die Veränderungen des Serumkreatininwertes verwendet. Diese wurden in folgende Kategorien eingeteilt:

- „Complete Response“: Serum Kreatinin < 1,5 mg/dl
- „Partial Response“: Reduktion des Serum Kreatinins um $\geq 30\%$
- „No Response“: Keine Reduktion des Serum Kreatinins um $\geq 30\%$ bzw. Anstieg des Serum Kreatinins

Tabelle 5: Response

	HRS Typ 1+2 N=32 n (%)	HRS Typ 1 N=26 n (%)	HRS Typ 2 N=6 n (%)
Complete Response	13 (40,6)	11 (42,3)	2 (33,3)
Partial Response	10 (31,3)	9 (34,6)	1 (16,7)
Any Response	23 (71,9)	20 (76,9)	3 (50,0)
No Response	9 (28,1)	6 (23,1)	3 (50,0)

Für das HRS Typ 1 konnten 11 Patienten mit „Complete Response“, 9 Patienten mit „Partial Response“ und 6 Patienten ohne Response festgestellt werden. Die Patienten mit HRS Typ 2 erreichten in 2 Fällen einen „Complete Response“, in einem Fall einen „Partial Response“ und in 3 Fällen keinen Response (siehe Tabelle 5 und Abb. 16).

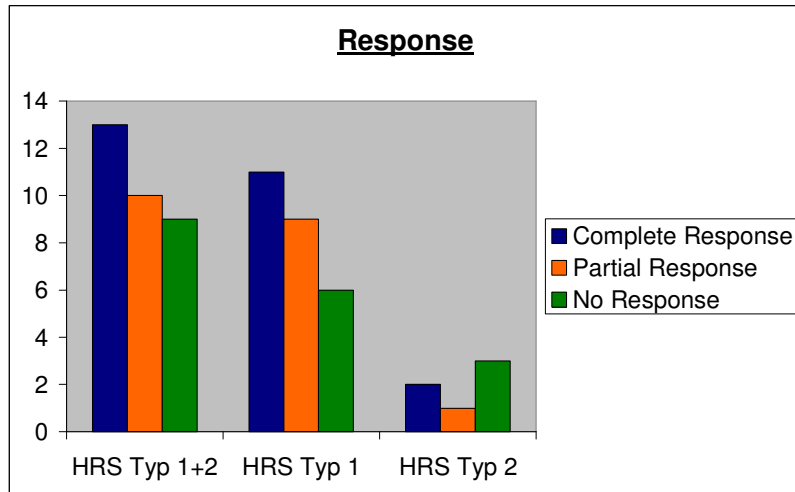


Abb. 16: Response

Im Gesamtkollektiv zeigten sich also 13 Patienten mit „Complete Response“ (40,6%), 10 Patienten mit „Partial Response“ (31,3%) und 9 Patienten ohne Response (28,1%). In Summe bedeutet das, dass 23 (71,9%) der insgesamt 32 Patienten nach Behandlung mit Terlipressin einen Abfall des Serumkreatininwertes $\geq 30\%$ aufwiesen (= Responder). Dabei fiel der Serumkreatininwert im Mittel um 51,8%. Für die Gruppe der Complete Responder konnte eine Reduktion des Serum Kreatinins um durchschnittlich 58% erreicht werden. Bei den Non Respondern stieg hingegen das Serum Kreatinin um 23,9% (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Kreatinin-Abfall abhängig vom Response-Verhalten

	Complete Response N=13	Response N=23	No Response N=9
Kreatinin-Abfall	58,0% (4,4)	51,8% (3,3)	-23,9% (16,1)

Besonders deutlich zeigte sich der Abfall des Serumkreatininwertes bei den Patienten mit HRS Typ 1. Hier fanden sich 76,9% „Responder“ (vs 50,0% in der Gruppe des HRS Typ 2) (siehe Tabelle 5). Dabei belief sich der Abfall des Kreatinin-Werts der Patienten mit HRS Typ 1 im Durchschnitt auf 39,5%. Für das Gesamtkollektiv lag die durchschnittliche Reduktion des Kreatinins bei 30,5%. Die Patienten mit HRS Typ 2 wiesen dagegen einen medianen Kreatinin-Anstieg um 8,4% auf (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Kreatinin-Abfall für HRS Typ 1, HRS Typ 2 und das Gesamtkollektiv

	HRS Typ 1+2 (SEM) N=32	HRS Typ 1 N=26	HRS Typ 2 N=6
Kreatinin-Abfall	30,5% (7,9)	39,5% (6,1)	- 8,4% (29,1)

Die Gruppe der Responder setzt sich zu 87,0% (N=20) aus Patienten mit HRS Typ 1 und zu 13,0% (N=3) aus Patienten mit HRS Typ 2 zusammen. Die Gruppe der Non Responder setzt sich dagegen zu 66,7% (N=6) aus Patienten mit HRS Typ 1 und zu 33,3% (N=3) aus Patienten mit HRS Typ 2 zusammen (siehe Abb. 17).

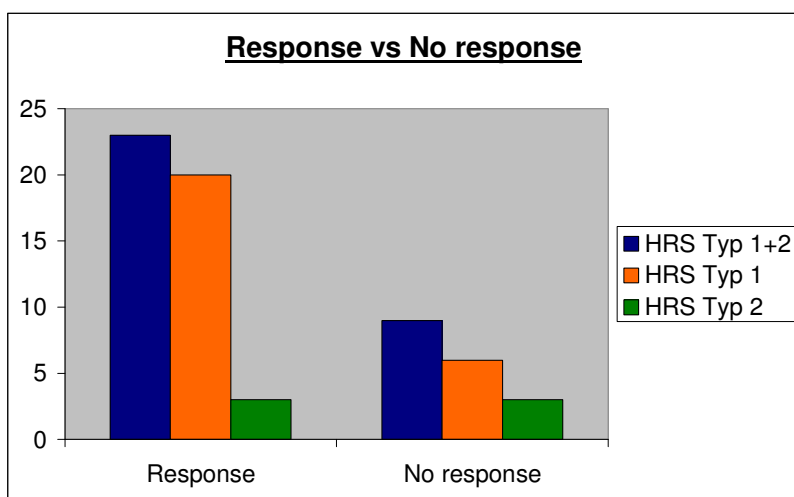


Abb. 17: Response vs No response

In Abb. 18 wird das zeitliche Auftreten der „Complete Response“ bzw. der allgemeinen „Response“ (Kreatinin-Abfall $\geq 30\%$) dargestellt. Bis zu Tag 19 der Therapiedauer steigt die Kurve der „Responder“ und sowie die der „Complete Responder“. Am Ende der Therapiedauer des Gesamtkollektivs zeigen sich in 24 Fällen „Responder“, davon in 16 Fällen „Complete Responder“. Der Unterschied zu dem Endergebnis (23 „Responder“, davon 13 „Complete Responder“) liegt darin begründet, dass ein endgültiger „Non Responder“ während der Therapiedauer kurzzeitig einen Kreatinin-Abfall um $\geq 30\%$ hatte (\approx Response) und dass 3 der endgültigen „Partial Responder“ zwischenzeitlich einen „Complete Response“ (Kreatinin $< 1,5$ mg/dl) zeigten.

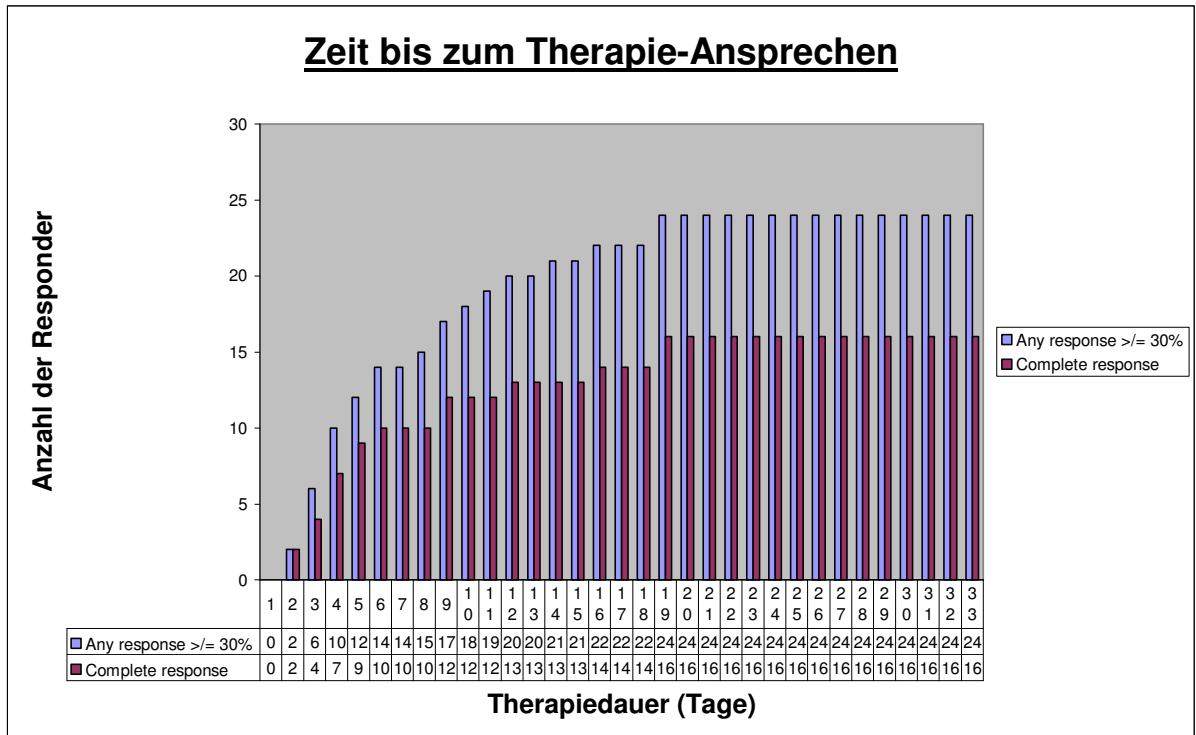


Abb. 18: Zeit bis zum Therapie-Ansprechen

In der univariaten Analyse ergab als einziger Parameter die Therapiedauer einen p-Wert < 0,10, so dass auf eine Multivarianzanalyse verzichtet wurde.

3.2.2 Verbesserung der Nierenfunktion

Die Kreatininwerte des Gesamtkollektivs fielen von 3,2 mg/dl vor Therapiebeginn auf 2,2 mg/dl unmittelbar nach Therapieende (p=0,001) (siehe Tabelle 8 und Abb. 19). 48 Stunden nach Therapieende sank der mittlere Kreatininwert auf 2,1 mg/dl. Der letzte bekannte Kreatininwert zu Ende des Follow ups liegt gemittelt bei 2,3 mg/dl.

Tabelle 8: Kreatininwerte vor und nach der Terlipressintherapie

	Krea_0	Krea_E	Krea_48h	Letztes Krea
HRS 1 + 2	3,2 (0,2)	2,2 (0,3)	2,1 (0,3)	2,3 (0,3)
Response	3,1 (0,2)	1,4 (0,1)	1,4 (0,1)	1,9 (0,3)
No Response	3,5 (0,4)	4,2 (0,6)	3,6 (0,5)	3,3 (0,7)

Bei den Patienten, die als Responder klassifiziert wurden, sank das Kreatinin durch die Terlipressintherapie von anfänglichen 3,1 mg/dl auf 1,4 mg/dl

($p=0,000$), blieb 48 Stunden nach Ende der Therapie bei 1,4 mg/dl und stieg gegen Ende des Follow ups wieder auf 1,9 mg/dl an. Bei den Patienten, die nicht auf die Terlipressintherapie ansprachen, stieg das durchschnittliche Kreatinin von 3,5 mg/dl auf 4,2 mg/dl (kein signifikanter Unterschied) und sank 48 Stunden nach Absetzen des Terlipressins – meist durch Einsatz von Dialyseverfahren – auf 3,6 mg/dl. Gegen Ende des Follow ups lag der Kreatininwert hier bei 3,3 mg/dl.

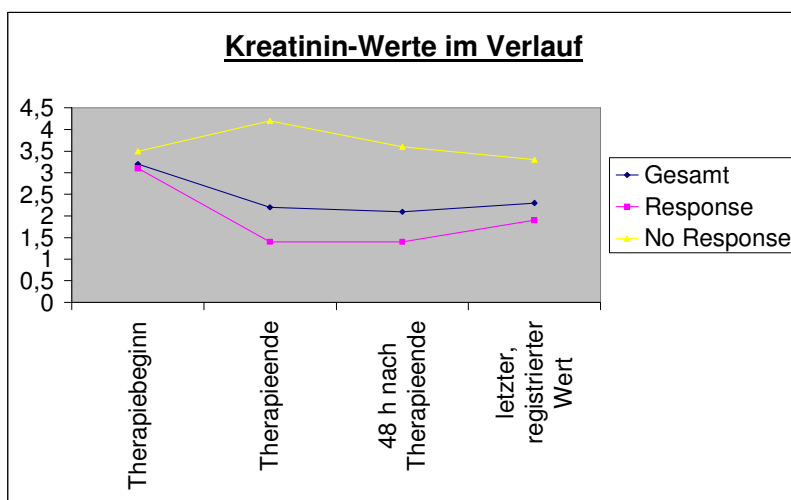


Abb. 19: Kreatinin-Werte im Verlauf

Die individuellen Kreatinin-Werte vor und nach der Terlipressintherapie sind in Abb. 20 dargestellt.

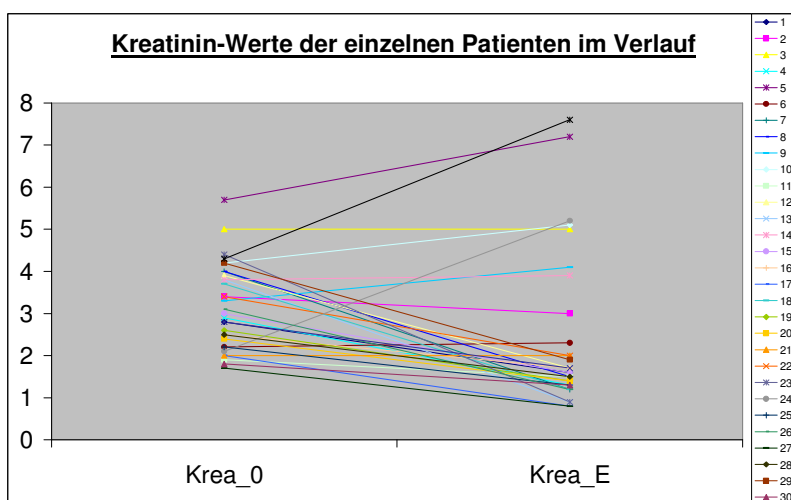


Abb. 20: Kreatinin-Werte der einzelnen Patienten im Verlauf

Abb. 21 zeigt die Entwicklung des Δ Kreatinins über den Therapieverlauf. Es lässt sich ein deutliches Absinken der Kreatininwerte der Responder erkennen, während die Kreatininwerte der Non Responder ansteigen.

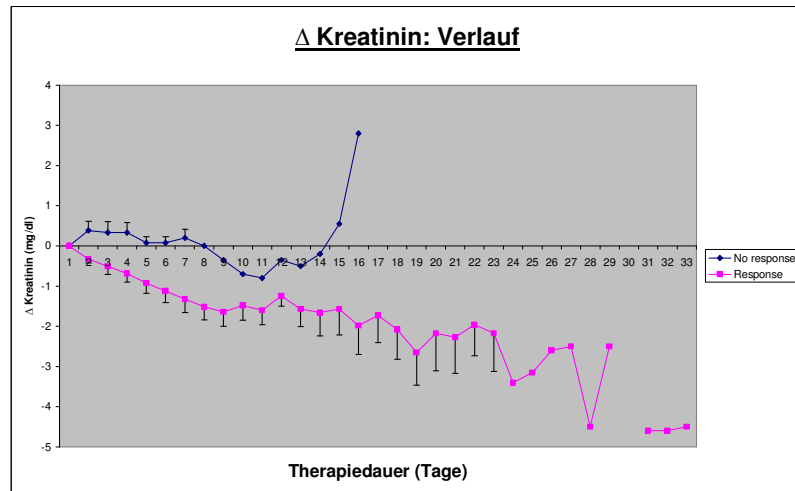


Abb. 21: Δ Kreatinin im Verlauf

Zur genaueren Abschätzung der Nierenfunktion wurden ebenso die Parameter zur Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie die Natriumkonzentrationen im 24h-Sammelurin und die Harnstoffkonzentrationen zu Therapiebeginn und -ende festgehalten (siehe Tabelle 9). Dabei ist zu beachten, dass aufgrund mangelnder Werte nicht immer die gleiche Anzahl an Fällen (N) vorliegt.

Die Kreatinin-Clearance stieg im Gesamtkollektiv von anfänglich $14 \pm 1,8$ ml/min auf $35 \pm 4,4$ ml/min ($p=0,001$; $N=10$) (vgl. Abb. 22). Dabei stieg sie bei den Respondern von $14 \pm 1,7$ ml/min auf $39 \pm 3,9$ ml/min ($p=0,001$; $N=8$) und bei den Non Respondern von $13 \pm 5,4$ ml/min auf $22 \pm 13,8$ ml/min ($p=0,000$; $N=2$).

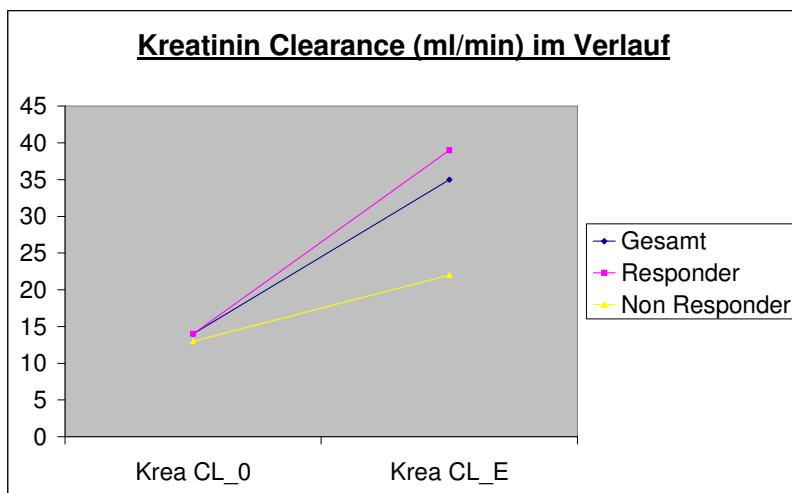


Abb.22: Kreatinin-Clearance im Verlauf

Nach dem Modell der „Modifikation of diet in renal disease“ wurden die MDRD 4 und die MDRD 6 berechnet.

Hier lässt sich ein Anstieg der MDRD 4 von $22,1 \pm 1,6$ ml/min auf $44,9 \pm 4,7$ ml/min ($p=0,000$; $N=31$) im Gesamtkollektiv erkennen. Darunter stieg die MDRD 4 bei den Respondern von $22,5 \pm 1,9$ ml/min auf $55,6 \pm 4,8$ ml/min ($p=0,000$; $N=22$), während sie bei den Non Respondern von $21,1 \pm 3,0$ ml/min auf $17,5 \pm 2,7$ ml/min (kein signifikanter Unterschied; $N=9$) fiel (vgl. Abb. 23 und 24).

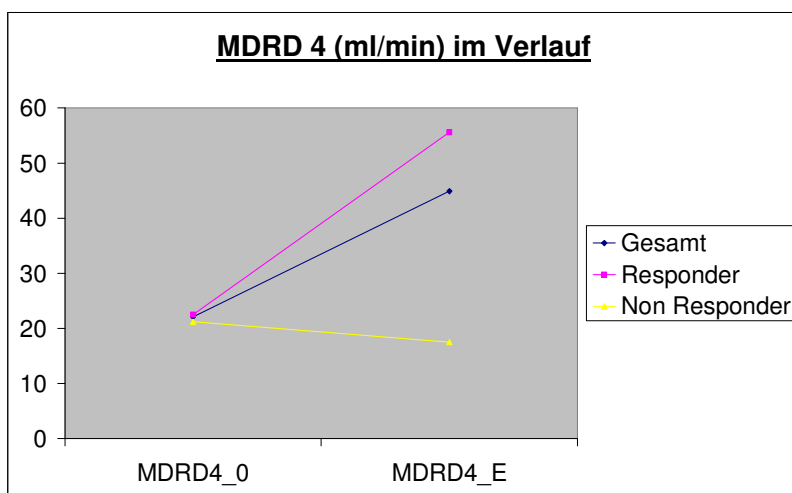


Abb. 23: MDRD 4 im Verlauf

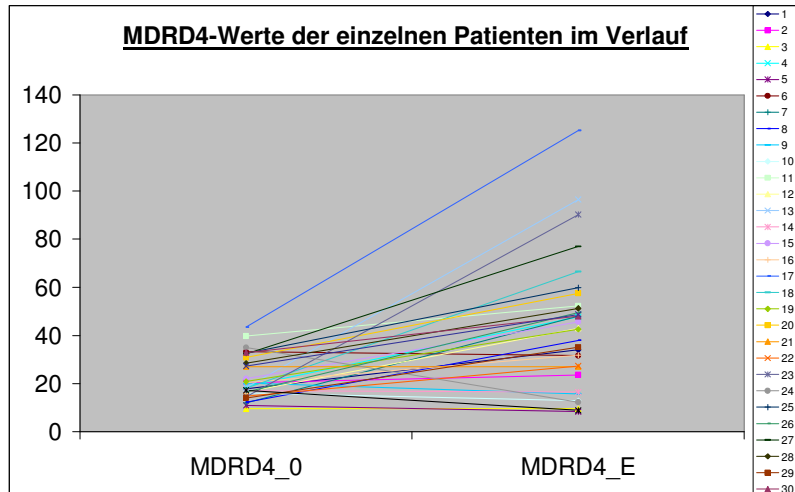


Abb. 24: MDRD4 -Werte der einzelnen Patienten im Verlauf

Dagegen stieg die MDRD 6 von $18,1 \pm 1,6$ ml/min auf $28,1 \pm 5,2$ ml/min (kein signifikanter Unterschied; N=5) im Gesamtkollektiv. Auf die Responder entfiel dabei ein Anstieg der MDRD 6 von $18,4 \pm 1,9$ ml/min auf $37,4 \pm 7,3$ ml/min ($p=0,043$; N=3), auf die Non Responder eine Abnahme der MDRD 6 von $17,4 \pm 3,2$ ml/min auf $16,8 \pm 3,6$ ml/min ($p=0,000$; N=2) (vgl. Abb. 25).

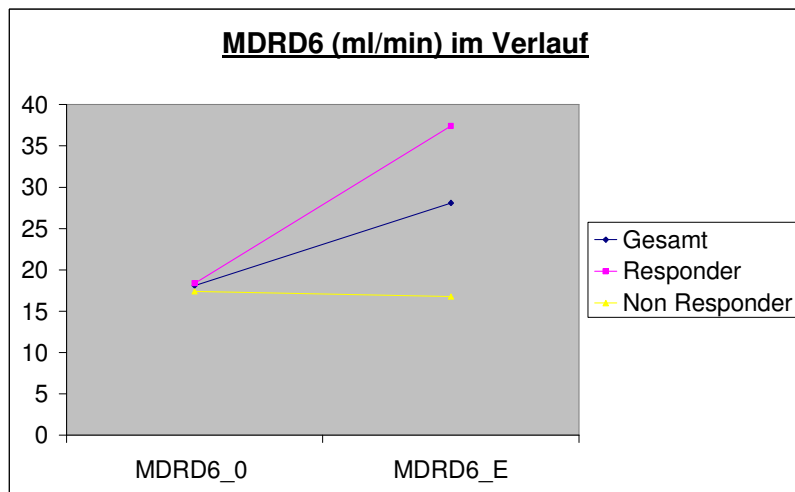


Abb.25: MDRD 6 im Verlauf

Des Weiteren konnte ein leichter Anstieg der Natriumausscheidung im 24h-Sammelurin beobachtet werden. Im Gesamtkollektiv stieg die das Natrium im 24h-Sammelurin von $17 \pm 9,4$ mmol/24h auf $21 \pm 8,9$ mmol/24h ($p=0,038$; N=10). Bei den Respondern änderte sich die Natriumkonzentration von $20 \pm 13,2$ mmol/24h auf $25 \pm 11,4$ mmol/24h ($p=0,017$; N=8), bei den Non

Respondern von $8 \pm 2,9$ mmol/24h auf $9 \pm 0,7$ mmol/24h (kein signifikanter Unterschied; N=2) (vgl. Abb. 26).

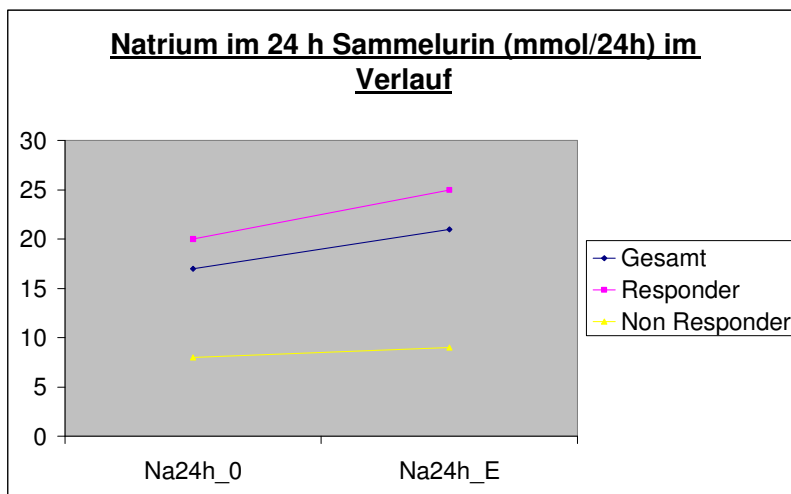


Abb.26: Natrium im 24h Sammelurin im Verlauf

Die Harnstoffkonzentration im Serum des Gesamtkollektivs sank während der Terlipressintherapie von $116 \pm 9,9$ mg/dl auf $88 \pm 8,6$ mg/dl ($p=0,015$; N=27). Bei den Respondern wurde ein Abfall der Harnstoffkonzentration von $113 \pm 12,2$ mg/dl auf $69 \pm 6,0$ mg/dl ($p=0,000$; N=19) verzeichnet, während sie bei den Non Respondern von $124 \pm 17,4$ mg/dl auf $136 \pm 16,6$ mg/dl ($p=0,014$; N=8) stieg (vgl. Abb. 27).

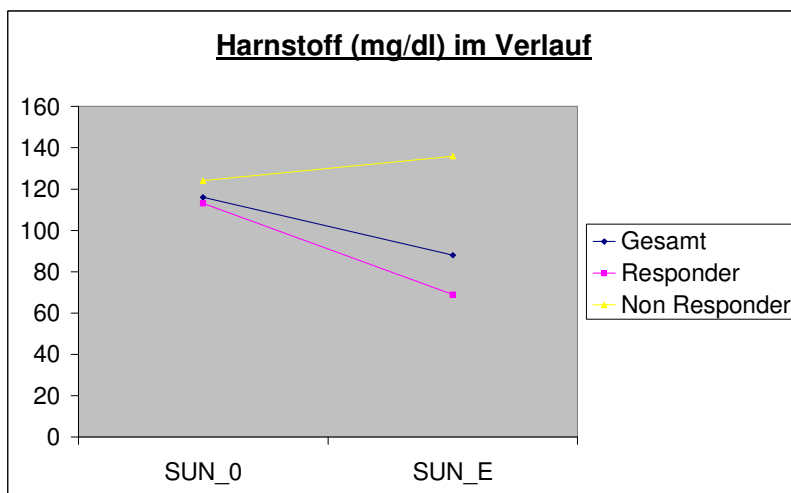


Abb. 27: Harnstoff im Verlauf

Tabelle 9: Nierenfunktionsparameter im Verlauf

	Krea- Clearance_0	N	Krea- Clearance_E	N
Gesamt	14 (1,8)	19	35 (4,4)	15
Response	14 (1,7)	14	39 (3,9)	12
No Response	13 (5,4)	5	22 (13,8)	3
	MDRD 4_0	N	MDRD 4_E	N
Gesamt	22,1 (1,6)	32	44,9 (4,7)	31
Response	22,5 (1,9)	23	55,6 (4,8)	22
No Response	21,1 (3,0)	9	17,5 (2,7)	9
	MDRD 6_0	N	MDRD 6_E	N
Gesamt	18,1 (1,6)	17	28,1 (5,2)	11
Response	18,4 (1,9)	12	37,4 (7,3)	6
No Response	17,4 (3,2)	5	16,8 (3,6)	5
	Na-24h- Sammelurin_0	N	Na-24h- Sammelurin_E	N
Gesamt	17 (9,4)	17	21 (8,9)	14
Response	20 (13,2)	12	25 (11,4)	11
No Response	8 (2,9)	5	9 (0,7)	3
	SUN_0	N	SUN_E	N
Gesamt	116 (9,9)	30	88 (8,6)	28
Response	113 (12,2)	21	69 (6,0)	20
No Response	124 (17,4)	9	136 (16,6)	8

Mittelwerte (Standardfehler des Mittelwerts)

3.2.3 Hämodynamik

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) des Gesamtkollektivs lag zu Therapiebeginn bei $77 \pm 1,7$ mmHg (siehe Tabelle 10). Die Responder hatten zu Therapiebeginn einen MAP von $76 \pm 2,0$ mmHg, die Non Responder von $78 \pm 3,0$ mmHg. Am Ende der Therapie lag der MAP bei $77 \pm 2,2$ mmHg für das Gesamtkollektiv, bei $79 \pm 2,6$ mmHg für die Responder und bei $73 \pm 3,8$ mmHg

für die Non Responder. Dabei konnten keine signifikanten RR-Anstiege oder RR-Abfälle nachgewiesen werden.

Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede durch Änderungen der Herzfrequenz. Das Gesamtkollektiv zeigte von Therapiebeginn bis Therapieende einen leichten Anstieg der Herzfrequenz von $79 \pm 2,6$ /min auf $83 \pm 3,1$ /min (kein signifikanter Unterschied). Die Responder wiesen auch eine leichte Zunahme der Herzfrequenz von $79 \pm 3,3$ /min auf $86 \pm 3,5$ /min auf (kein signifikanter Unterschied). Bei den Non respondern verringerte sich die Herzfrequenz geringfügig von $79 \pm 3,6$ /min auf $76 \pm 5,9$ /min (kein signifikanter Unterschied).

Tabelle 10: Hämodynamik

	Gesamtkollektiv	Responder	Non responder
MAP_Tag 0 (mmHg)	$77 \pm 1,7$	$76 \pm 2,0$	$78 \pm 3,0$
MAP_Ende (mmHg)	$77 \pm 2,2$	$79 \pm 2,6$	$73 \pm 3,8$
HF_Tag 0 (Schläge/min)	$79 \pm 2,6$	$79 \pm 3,3$	$79 \pm 3,6$
HF_Ende (Schläge/min)	$83 \pm 3,1$	$86 \pm 3,5$	$76 \pm 5,9$

3.3 Therapieverlauf

3.3.1 Nebenwirkungen

Insgesamt wurden bei 3 Patienten (9,4%) relevante Nebenwirkungen in Form von kardialen Arrhythmien beobachtet. 2 dieser Patienten waren Responder, 1 war Non Responder. Ein Therapieabbruch war nur in einem Fall notwendig; bei den beiden anderen Patienten konnte die Therapie mit einer reduzierten Dosis (2mg/Tag) fortgeführt werden. Nebenwirkungen in Form von abdominalen Schmerzen wurden bei 5 Patienten (15,6%) verzeichnet. Darunter befanden sich 4 Responder und 1 Non Responder. (vgl. Tabelle 11)

Tabelle 11: Nebenwirkungen

	Response N=23 n (%)	Non Response N=9 n (%)
Kardiale Arrhythmien (= SAE = severe adverse effects)	2 (8,7)	1 (11,1)
Bauchschmerzen (= AE = adverse effects)	4 (17,4)	1 (11,1)

3.3.2 Rezidive

Rezidive traten in 5 Fällen auf (17,4% der Responder). Alle 5 Patienten hatten ein HRS Typ 1. Im Durchschnitt entwickelte sich das Rezidiv dabei nach 28 (\pm 13) Tagen. Bei 3 Patienten war eine erneute Behandlung mit Terlipressin erfolgreich. Bis Ende des Follow up starben 4 dieser Patienten mit Rezidiv (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Rezidive

	Rezidive N=5
HRS Typ 1/HRS Typ 2	5/0
Rezidiv nach x Tagen	28 \pm 13
Retreatment Response/No response	3/2
Outcome: Tod/Überleben	4/1

3.3.3 Überleben

In Hinsicht auf das Überleben der Patienten zeigte sich ein Unterschied zwischen den Patienten, die auf die Terlipressintherapie ansprachen und denen, die kein Benefit durch die Therapie hatten (vgl. Tabelle 13 und Abb. 28). Die Responder zeigten im Mittel ein Gesamtüberleben von 324 \pm 81 Tagen, wohingegen die Non Responder 190 \pm 98 Tage nach Therapieende überlebten. Die LTX-freie Überlebenszeit belief sich bei den Respondern auf 157 \pm 57 Tage und bei den Non Respondern auf 98 \pm 48 Tage.

Der Median des Gesamtüberlebens betrug bei den Respondern 125 Tage gegenüber 46 Tagen bei den Non Respondern. Das LTX-freie Überleben war im Median bei den Respondern mit 52 Tagen gegenüber 46 Tagen bei den Non Respondern erhöht.

Tabelle 13: Überleben

	Response	No Response
Gesamtüberleben (Tage)	324 ± 81	190 ± 98
LTX-freies Überleben (Tage)	157 ± 57	98 ± 48
(Mittelwerte + Standardfehler)		
Gesamtüberleben (Tage)	125	46
LTX-freies Überleben (Tage)	52	46
(Median)		

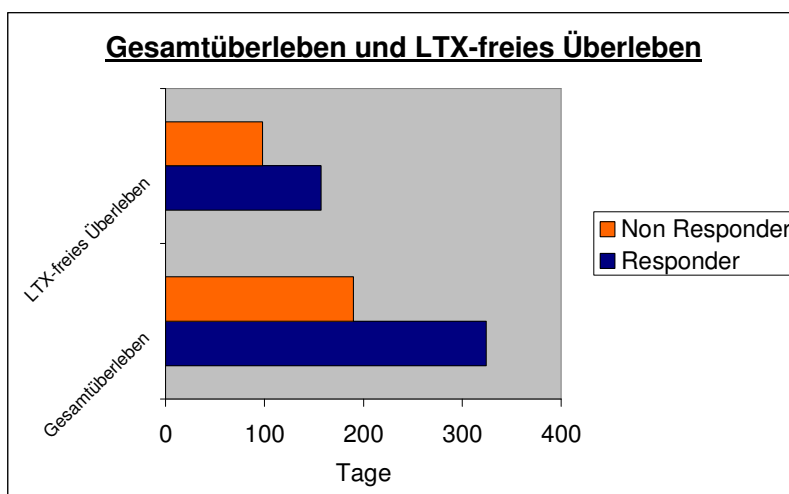


Abb. 28: Gesamtüberleben und LTX-freies Überleben

Deutlich wird der Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Respondern und Non Respondern auch bei der 4-Wochen-Überlebenswahrscheinlichkeit (vgl. Tabelle 14 und Abb. 29). Der Unterschied erwies sich hierbei als statistisch signifikant ($p < 0,05$; χ^2 -Test).

Nach 4 Wochen lebten noch 20 der 23 Responder (87%), während von den 9 Non Respondern noch 5 Patienten lebten (56%).

Tabelle 14: 4-Wochen-Überleben

	Response N=23 n(%)	No response N=9 n(%)
4 Wochen Überleben	20 (87,0)	5 (55,6)

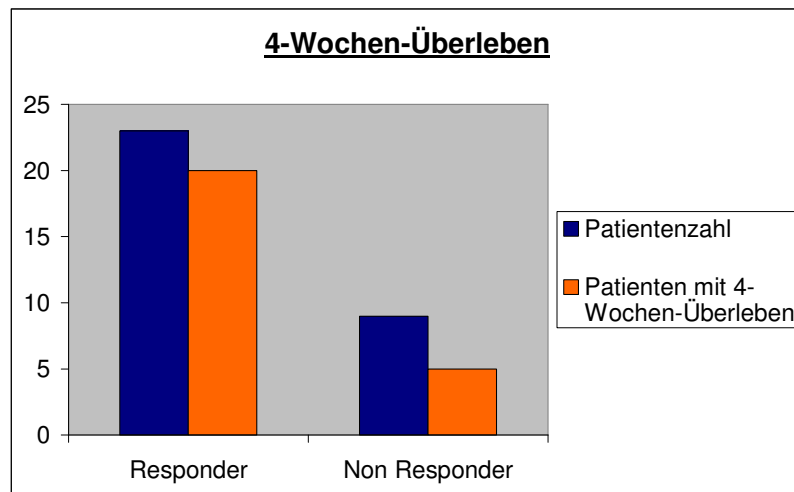


Abb. 29: 4-Wochen-Überleben

In Abb. 30 sind die Überlebenskurven der Responder und Non Responder bis zu 800 Tage nach Therapieende nach Kaplan-Meier aufgetragen. Im Log Rank-Test ist der Unterschied allerdings nicht signifikant.

Gesamtvergleiche

	Chi- Quadrat	Freiheits grade	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	2,414	1	,120

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von r_nr.

Überlebensfunktionen

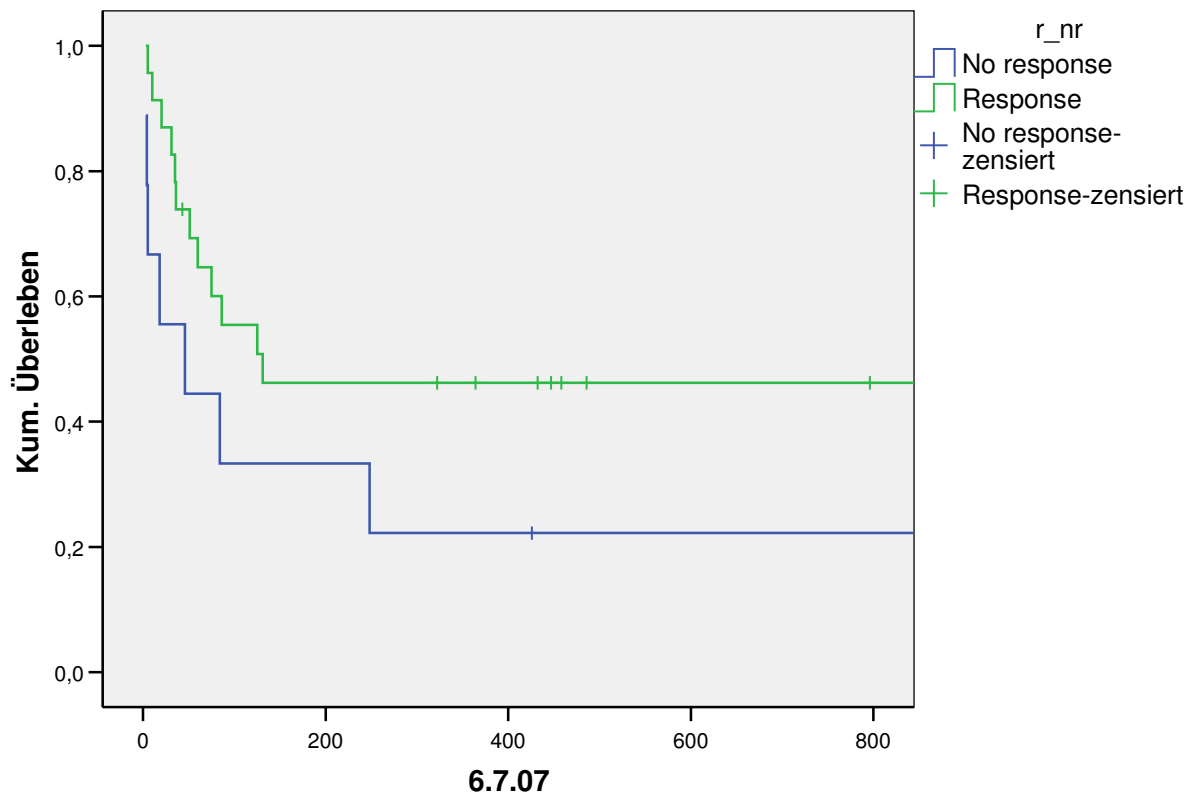


Abb. 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurve

3.3.4 Lebertransplantation (LTX)

Bei 8 Patienten (25%) ermöglichte die Terlipressin-Therapie eine Lebertransplantation (vgl. Abb. 31). 7 dieser Patienten waren Responder, 1 Patient war Non-Responder. Dies bedeutet, dass nach erfolgreichem Ansprechen auf die medikamentöse Vorbehandlung der Anteil der Lebertransplantierten von 11,1% (Non Responder) bis auf 30,4% (Responder) erhöht werden konnte. Die Lebertransplantation konnte dabei im Durchschnitt 58 Tage nach Ende der Terlipressintherapie durchgeführt werden.

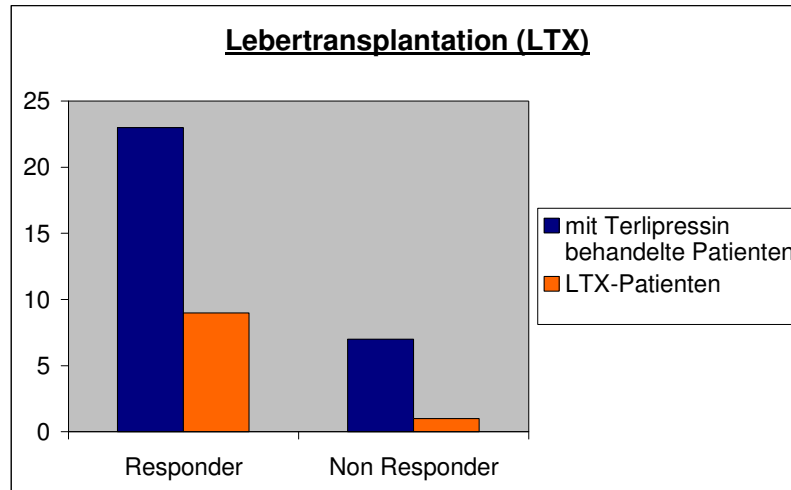


Abb. 31: Lebertransplantation (LTX)

3.3.5 Todesursachen

Von den 32 Patienten verstarben 19 Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Durchschnittlich starben die Patienten 43 Tage nach Therapieende.

Als Todesursachen sind bekannt: 3x gastrointestinale Blutungen, 3x Nierenversagen, 2x Sepsis, 2x nicht näher bezeichnete Folgen der Leberzirrhose, 1x Leberkoma, 1x SBP, 1x Multiorganversagen, 1x Blutungsanämie nach TIPS-Anlage, 1x Hirnblutung nach Lebertransplantatversagen, 1x AIDS im Stadium C3. Bei 3 Patienten gelang es nicht, die Todesursache zu eruieren.

3.3.6 Status zu Ende des Beobachtungszeitraums (End of Follow up)

Am Ende des Beobachtungszeitraums ergab sich folgendes Ergebnis (vgl. Tabelle 15, Abb. 32 und 33):

Tabelle 15: Status zu Ende des Beobachtungszeitraums

	Responder N=23 n(%)	Non Responder N=9 n(%)
Überleben ohne LTX	5(21,7)	1(11,1)
LTX	7(30,4)	1(11,1)
Tod	12(52,2)	7(77,8)

Von den 23 Patienten, die auf die Terlipressintherapie ansprachen, überlebten 5 Patienten ohne Lebertransplantation (22%). Bei 7 Patienten wurde eine Lebertransplantation durchgeführt (30%), wobei einer dieser Patienten nach LTX gegen Ende des Follow up verstorben war. Insgesamt starben 12 der 23 Responder innerhalb des Beobachtungszeitraums (52%).

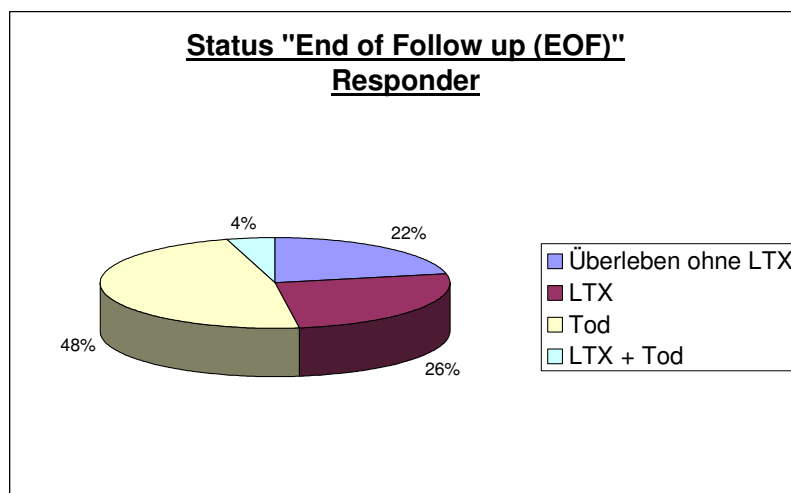


Abb. 32: Status "End of Follow up": Responder

Von den 9 Non Respondern überlebte ein Patient den Beobachtungszeitraum ohne Lebertransplantation, ein anderer mit Lebertransplantation. Die restlichen 7 Patienten aus der Gruppe der Non Responder starben bis Ende des Follow ups (78%).

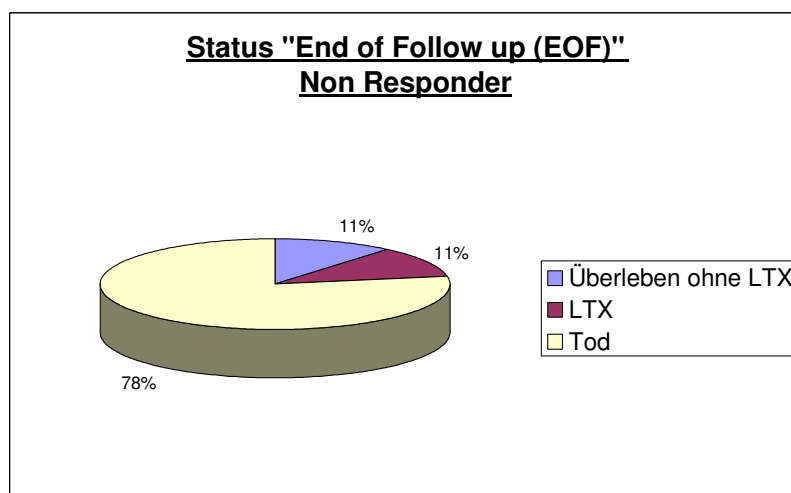


Abb. 33: Status „End of Follow up“: Non Responder

4 Diskussion

Eine Vielzahl vorangegangener Studien konnte die Wirksamkeit von Terlipressin in Kombination mit Albumin bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom nachweisen (Ganne-Carrie 1996, Bonnard 1998, Hadengue 1998, Le Moine 1998, Duhamel 2000, Uriz 2000, Mulkay 2001, Colle 2002, Halimi 2002, Moreau 2002, Ortega 2002, Abulfutuh 2003, Danalioglu 2003, Solanki 2003, Angeli 2006, Sanyal 2006, Alessandria 2007, Testro 2007, Neri 2008, Sanyal 2008). Dabei war es üblich, Terlipressin mehrmals täglich als Bolus zu verabreichen. Wichtige Fragen, wie beispielsweise nach der Dosierung, der Therapiedauer und des Ausmasses an schweren ischämischen Nebenwirkungen blieben allerdings bislang nur unvollständig geklärt.

Eine neuere Placebo-kontrollierte Untersuchung (Bröking 2008) konnte zeigen, dass Schafe mit Endotoxämie von einer kontinuierlichen Terlipressin-Infusion profitierten. Gegenüber der Bolusgabe verbesserte die kontinuierliche Gabe von Terlipressin die Hämodynamik und Herzleistung im Tiermodell ohne Nebenwirkungen wie Tachykardien oder einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand hervorzurufen, wie sie bei der Bolusgabe beobachtet wurden. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Effekte der kontinuierlichen Terlipressinapplikation hinsichtlich der Nierenfunktion als auch möglicher Nebenwirkungen bei Patienten mit HRS zu analysieren.

4.1 Terlipressin- und Albuminapplikation

Terlipressin, ein synthetisches 12-Aminosäure-Vasopressin-Analogon (Sanyal 2008), ist in Deutschland bislang nur für die Indikation der Varizenblutung zugelassen. Es wird aber aufgrund klinischer Erfolge seit 2003 am Klinikum Großhadern bei Patienten mit HRS eingesetzt, nachdem die Herstellung von Ornipressin, welches zuvor bei HRS verwendet wurde, eingestellt worden war. Seitdem wurden bis zum Jahr 2006 32 Patienten gefunden, die Terlipressin kontinuierlich über einen Perfusor appliziert bekamen.

Üblicherweise wird hier mit einer Dosierung von 3mg/Tag begonnen und diese dann stufenweise gesteigert.

In unserer Studie erhielten die Patienten zu Therapiebeginn $2,8 \pm 0,2$ mg als Tagesdosis. Gegen Ende der Therapie betrug die Dosis $4,2 \pm 0,3$ mg/Tag.

Dabei variierte die Dosierung zwischen $2,7 \pm 0,2$ mg/Tag – $4,3 \pm 0,5$ mg/Tag bei den Respondern und zwischen $2,9 \pm 0,2$ mg/Tag - $4,0 \pm 0,3$ mg/Tag bei den Non Respondern. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,468$ und $0,822$). In einer Studie von Moreau (Moreau 2002) fand sich hierzu ein anderes Ergebnis: Die Responder bekamen – wenn auch nicht statistisch signifikant – niedrigere Mengen an Terlipressin als die Non responder.

Insgesamt lag die Höchstdosis bei unseren Patienten bei 9 mg/Tag in der Gruppe der Responder.

Verglichen mit den bisherigen Studien, die Terlipressin als Bolus gaben, wurden etwa die gleichen Tagesdosierungen verwendet. Während in den Studien von Hadengue (Hadengue 1998) und Solanki (Solanki 2003) eine Tagesdosis von 2 mg/Tag verwendet wurde, stiegen die Dosierungen bei den meisten anderen publizierten Daten (Uriz 2000, Colle 2002, Halimi 2002, Moreau 2002, Ortega 2002, Danalioglu 2003, Sanyal 2006, Sanyal 2008) auf durchschnittliche 3-4 mg/Tag an. Höhere Dosierungen von bis zu 6 mg/Tag wurden bei Ganne-Carrie (Ganne-Carrie 1996), Dosierungen von bis zu 8 mg/Tag bei Testro (Testro 2007) und Alessandria (Alessandria 2007) verabreicht. Die Höchstdosierung von bis zu 12 mg/Tag fand sich bei Angeli (Angeli 2006), wobei hier eine stufenweise Aufdosierung stattfand, wenn sich keine Kreatinin-Abnahme um $> 30\%$ zeigte. Hinsichtlich dieser Daten liegt unsere Dosierung also im Mittelfeld. Daraus lässt sich folgern, dass durch die kontinuierliche Gabe von Terlipressin gegenüber der Bolusgabe einerseits keine Einsparungen in den Dosismengen möglich waren, andererseits auch keine höheren Dosierungen benötigt wurden. Die Hypothese, ein höherer Child-Pugh-Score erfordere eine höhere Terlipressin-Dosis, um einen „response“ zu erreichen (Ortega 2002), ließ sich in unserer Gruppe der Responder nicht verifizieren (kein signifikanter Unterschied).

Bisher wird in der Literatur davon ausgegangen, dass für eine Verbesserung der Nierenfunktion eine Therapiedauer von mindestens 3 Tagen notwendig ist (Uriz 2000, Colle 2002, Arroyo 2004, Sanyal 2008). Insgesamt wurden in unserer Studie die Patienten 12 ± 2 Tage lang mit Terlipressin behandelt. Dabei erhielten die Responder das Medikament 13 ± 2 Tage lang, die Non responder

erhielten es dagegen nur für 7 ± 2 Tage. Der Unterschied hierbei erwies sich als nicht signifikant. Allerdings konnte in der Univariat-Analyse die Therapiedauer als einzige Variable, die mit einem Therapieansprechen assoziiert war, identifiziert werden.

Zusätzlich zur Therapiedauer und Terlipressindosis wurde auch die Dosierung des Albumins aufgezeichnet.

Eine Untersuchung von 2002 (Ortega 2002) zeigte, dass Terlipressin allein keine signifikanten Änderungen der Hämodynamik und der Nierenfunktion hervorruft.

Da bei Patienten mit HRS das Plasmavolumen vermindert ist, sollten deshalb zusätzlich zur Therapie mit Vasokonstriktoren Plasmaexpander zum Einsatz kommen (Döhler 2002). Hierunter versprach Albumin den größten Erfolg (Moreau 2002). Dabei scheinen gerade die additiven Effekte von Albumin und Terlipressin bei der Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit HRS eine Rolle zu spielen. So konnte auch die alleinige Gabe von Albumin die Nierenfunktion und Hämodynamik beim HRS nur bedingt verändern (Uriz 2000).

Nach Angaben des International Ascites Club (Salerno 2007) liegt die empfohlene Tagesdosis an Albumin bei 1 g/kg Körpergewicht am ersten Tag (bis zu einem Maximum von 100 g) und anschließend bei 20-40 g/Tag. Allerdings liegen bisher keine Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung vor. Die Albumingabe kann bei einer Serumalbuminkonzentration von > 45 g/l pausiert werden und sollte im Falle eines Lungenoedems ganz abgebrochen werden. Da aber Komplikationen durch Albumin selten sind, ist eine ZVD-kontrollierte Gabe nicht zwingend notwendig. Gründliche klinische und radiologische kardiopulmonale Kontrollen werden als ausreichend erachtet. Dennoch wurde in unserer Studie Albumin in 23 von 32 Fällen (72%) ZVD-kontrolliert gegeben. Hierbei lag die Dosis des Albumins bei $24 \pm 1,9$ g/Tag. Die Responder und Non responder erhielten ähnliche Dosismengen ($24 \pm 2,3$ g/Tag vs $23 \pm 3,5$ g/Tag, kein signifikanter Unterschied), so dass in unserer Studie der Therapieerfolg nicht von der zugeführten Menge an Albumin abzuhängen scheint.

Allerdings erreichte eine italienische Studie (Alessandria 2007) mit einer höheren Dosierung des Albumins (56 ± 4 g/Tag in der Noradrenalin-Gruppe

bzw. 46 ± 10 g/Tag in der Terlipressin-Gruppe) auch höhere Erfolgsraten (Response: 70% vs 83%).

4.2 Therapieerfolg

Eine Untersuchung über das Zeitprofil von Terlipressin (Escorsell 1997) gab Anlass zu der Annahme, dass eine kontinuierliche Infusion ein stabileres Profil der hämodynamischen Effekte garantieren könnte. Die Langzeitwirkung der vasokonstriktorisches Antwort stehe dabei eng mit der langsamen, prolongierten Freisetzung von Lysin-Vasopressin durch die enzymatische Abspaltung seiner Glycylreste in Verbindung. Dabei war allerdings fraglich, ob die kontinuierliche Gabe auch denselben klinischen Benefit einer Bolustherapie erreichen könnte.

4.2.1 Response

Um den Therapieerfolg quantifizieren zu können, wurde das Patientenkollektiv in 3 Gruppen aufgeteilt. Ein „Complete Response“ wurde erreicht, wenn das Serum Kreatinin am Tag nach Ende der Terlipressintherapie unter den Wert von 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) gefallen war (gemäß den Kriterien des International Ascites Club) (Salerno 2007). Patienten, deren Kreatininwert um mindestens 30% gesunken war, dabei aber nicht unter 1,5 mg/dl fiel, wurden in die Gruppe der „Partial Responder“ eingeteilt. Dagegen entsprachen Patienten, deren Kreatinin-Konzentration um weniger als 30% sank oder sogar anstieg, der Gruppe der „Non Responder“. Ein „Response“ konnte dabei bei 23 (72%) Patienten verzeichnet werden, davon bei 13 (41%) Patienten ein „Complete Response“. Eine Analyse von 14 Studien (Salerno 2007), die sich mit dem Effekt von Terlipressin bei Patienten mit Zirrhose und HRS Typ 1 auseinandersetzten, ermittelte eine Erfolgsrate von 54% (154 von 284 Patienten). Ein ähnliches Resultat lieferte ein systematischer Review mit einer Meta-Analyse von 10 klinischen Trials (Fabrizi 2006). Hier konnte festgestellt werden, dass das HRS durchschnittlich bei 52% ($p=0,0001$) der Patienten zurückgegangen war. Präzise lässt sich das Ergebnis unserer Untersuchung allerdings nur nach Studium der jeweiligen Definitionskriterien der Erfolgsrate

mit anderen Studien vergleichen. So definierten beispielsweise Testro et al. (Testro 2007) den Response als Kreatinin-Abfall auf einen Wert $< 133 \mu\text{mol/l}$ oder als einen Abfall um mindestens 20% und erreichten damit eine Erfolgsrate von 59%. Ortega et al. (Ortega 2002) definierten ihren Partial Response dagegen strenger als einen Kreatinin-Abfall um mindestens 50%, auf einen Wert $> 1,5 \text{ mg/dl}$ und erzielten damit insgesamt ein Therapieansprechen von 67%. In einer neueren Studie (Alessandria 2007) sahen Alessandria et al. einen „Complete response“ in einer Kreatinin-Abnahme von mindestens 30% auf einen Wert unter $1,5 \text{ mg/dl}$ und wiesen dadurch in ihrer Terlipressin-Gruppe einen Response von 83% (10 von 12 Patienten) nach. Auffallend war allerdings der kleine Unterschied, dass die meisten Studien den letzten Therapietag als das Ende der Untersuchung festlegten, während bei uns der Tag nach Beendigung der Therapie das Ende der Untersuchung darstellte.

Bei der Analyse der Ansprechraten stellt sich die Frage, ob es Prädiktoren für den Response gibt. Moreau et al. (Moreau 2002) beschrieben, nachdem sie bei 58% der Patienten einen Response (Kreatinin $< 130 \mu\text{mol/l}$ bzw. eine Senkung um $\geq 20\%$) erkannt hatten, dass die Responder signifikant jünger als die Non responder waren, öfter an einer alkoholtoxisch-bedingte Leberzirrhose erkrankt waren und seltener einen Child-Pugh-Score von mehr als 13 aufwiesen. Demnach wäre Terlipressin besonders für jüngere Patienten mit relativ geringerer Leberschädigung geeignet. Das Alter der Patienten könnte bei der Therapie insofern eine Rolle spielen, da sich die Nierenfunktion mit dem Alter verändert und die GFR sinkt, so dass sie sich auch nach medikamentöser Interaktion nicht normalisiert (Wong 2002). Dies konnten unsere Daten allerdings mit keiner statistischen Signifikanz belegen: Alter der Responder: 52 Jahre, Alter der Non responder 57 Jahre (kein signifikanter Unterschied).

Die Tatsache, dass die Responder in der Studie von Moreau et al. (Moreau 2002) seltener einen Child-Pugh-Score von mehr als 13 hatten, könnte mit folgender Beobachtung zusammenhängen: Seit längerem ist bekannt, dass ein schweres Leberversagen sich gegenüber exogenen Vasokonstriktoren hyporeaktiv verhält (Moreau 2006). Doch auch hierfür ergab unsere Studie keinen Beleg. Zwischen Schweregrad des Leberversagens und Ansprechrate bestand kein signifikanter Unterschied. Auch in der Studie von Testro et al.

(Testro 2007) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Respondern und den Non respondern hinsichtlich des Child-Pugh-Scores.

Die Ätiologie des HRS spielte ferner in unserer Studie ebenfalls keine Rolle in Hinblick auf die Ansprechrate (kein signifikanter Unterschied).

Als einziger Prädiktor für den Response ließ sich in unserer Studie die Therapiedauer finden. Nochmals sei aber auch erwähnt, dass der Erfolg der Terlipressintherapie eng mit der zusätzlichen Gabe von Albumin einhergeht (Moreau 2002).

In einer großen Multicenter Studie (Sanyal 2008), in der 56 Patienten mit Terlipressin (4mg/Tag als Bolusgabe) und 56 Patienten mit einem Placebopräparat behandelt worden waren, ergab sich eine Responserate von 25% vs 13%. Allerdings wurde der Erfolg hier definiert als ein Absinken der Kreatinin-Konzentration auf Werte $< 1,5$ mg/dl für mindestens 48 Stunden am Tag 14. Bis dahin durfte kein Responder eine Dialyse erhalten oder ein Rezidiv erlitten haben.

4.2.2 Verbesserung der Nierenfunktion

Die Wirkung von Terlipressin lässt sich durch die Aktivierung der Vasopressin V1-Rezeptoren erklären. Diese vermitteln den vasokonstriktorisches Effekt (Rector 1986). Da V1-Rezeptoren besonders in den Blutgefäßen des Splanchnikusgebiets und der Haut lokalisiert sind (Hirasawa 1994), liegt der Effekt von Vasopressin-Analoga bevorzugt in der Wirkung auf die splanchnische Vasodilatation. Nebenbei bemerkt, erklärt die Lokalisation der Rezeptoren das gehäufte Auftreten ischämischer intestinaler und kutaner Nebenwirkungen (Schmidt 2006).

Es konnte nachgewiesen werden, dass der vasokonstriktorisches Effekt auf die Splanchnikusgefäße über eine Umverteilung des Blutvolumens zu einer verbesserten Nierenfunktion führt. So konnten in vorangegangenen Studien nach erfolgreichem Ansprechen auf die Therapie zusätzlich zu einer Abnahme der Serumkreatininkonzentration ein Anstieg der Kreatinin-Clearance sowie der Natrium- und Harnexkretion erzielt werden (Ganne-Carrie 1996, Solanki 2003, Alessandria 2007 u.a.). Ebenso wurde eine Suppression des RAAS und des

SNS erreicht, da die Serumspiegel der PRA, des Aldosterons und des Norepinephrins sanken (Hadengue 1998, Uriz 2000 Ortega 2002).

In unserer Studie konnten wir die Verbesserung der Nierenfunktion gleichfalls an mehreren Parametern nachvollziehen. So zeigte sich bei den Respondern eine Abnahme der Harnstoffkonzentration von $113 \pm 12,2$ mg/dl auf $69 \pm 0,6$ mg/dl (bei den Non Respondern dagegen ein Anstieg von $124 \pm 17,4$ mg/dl auf $136 \pm 16,6$ mg/dl).

Ferner konnte bei den Respondern eine Erhöhung der Kreatinin-Clearance von $14 \pm 1,7$ ml/min auf $39 \pm 3,9$ ml/min gemessen werden (gegenüber den Non Respondern von $13 \pm 5,4$ ml/min auf $22 \pm 13,8$ ml/min). Als weitere Parameter zur Einschätzung der GFR dienten die MDRD 4 und die MDRD 6. Hier wurde ein Anstieg der MDRD 4 von $22,5 \pm 1,9$ ml/min auf $55,6 \pm 4,8$ ml/min bei den Respondern erfasst (im Gegensatz zu den Non Respondern von $21,1 \pm 3,0$ ml/min auf $17,5 \pm 2,7$ ml/min). Die MDRD 6 änderte sich dagegen bei den Respondern von $18,4 \pm 1,69$ ml/min auf $37,4 \pm 7,3$ ml/min (gegenüber den Non Respondern von $17,4 \pm 3,2$ ml/min auf $16,8 \pm 3,6$ ml/min).

Auch zeigte sich ein leichter Anstieg der Natriumkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin von $20 \pm 13,2$ mmol/24h auf $25 \pm 11,4$ mmol/24h (im Gegensatz zu den Non Respondern von $8 \pm 2,9$ mmol/24h auf $9 \pm 0,7$ mmol/24h).

4.2.3 Hämodynamik

Die systemische und splanchnische Vasodilatation stellt die wichtigste hämodynamische Veränderung bei portaler Hypertension dar. Die Vasodilatation löst einen vermehrten Zustrom des regionalen Blutflusses in den Splanchnikus-Kreislauf aus. Dies führt zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP). Der arterielle Blutdruck ist dabei der beste Vorhersagewert für das Überleben bei Zirrhose und Aszites (Dagher 2001). Dabei ist ein niedriger arterieller Blutdruck mit einer schlechten Prognose und einer erhöhten HRS-Inzidenz assoziiert. Patienten, die wiederum bereits ein HRS entwickelt haben, weisen eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems auf sowie eine gesteigerte Synthese von renalen Vasokonstriktoren. Diese verursachen eine Rechtsverschiebung der autoregulatorischen Kurve der Niere, die den RBF viel mehr druckabhängig macht. Folglich können sogar

mittelmäßige Abfälle des MAP in einem deutlichen Abfall des RBF resultieren. Daraus lässt sich erkennen, welche Bedeutung der Aufrechterhaltung bzw. Steigerung des arteriellen Blutdrucks bei Patienten mit HRS zukommt.

In der Literatur finden sich viele Hinweise darauf, dass Terlipressin den Blutdruck bei Patienten mit HRS steigert (Uriz 2000, Colle 2002, Ortega 2002, Solanki 2003, Alessandria 2007). Interessanterweise konnte der Blutdruckanstieg aber nicht durchwegs nachgewiesen werden (Halimi 2002).

Auch unsere Daten konnten das nicht belegen. Bei uns konnten hinsichtlich der hämodynamischen Parameter vor und nach der Terlipressintherapie keine Unterschiede ausgemacht werden. Der mittlere arterielle Blutdruck blieb im Gesamtkollektiv, bei den Respondern und Non respondern weitgehend konstant ($p=0,551$, $p=0,297$, $p=0,325$). Auch die Änderungen der Herzfrequenz erwiesen sich in den jeweiligen Gruppen als statistisch nicht signifikant.

Angemerkt sei hier allerdings, dass die Blutdruck- und Herzfrequenz-Parameter unabhängig von Tageszeit, Begleitmedikation oder Vorerkrankungen aus den Patientenakten ausgewählt wurden und nicht standardisiert gemessen wurden.

4.3 Therapieverlauf

4.3.1 Nebenwirkungen

Aufgrund der vasokonstriktorisches Wirkung der Vasopressin-Analoga bleibt die Therapie oftmals nicht ohne unerwünschte Nebenwirkungen. Als solche wurden insbesondere ischämische Komplikationen beschrieben. In vorangegangenen Studien traten Fingerischämien (Ortega 2002, Colle 2002, Abulfutih 2003), eine skrotale Nekrose (Halimi 2002), kutane Nekrosen an der Infusionsstelle (Ganne-Carrie 1996, Halimi 2002), ischämische Thoraxschmerzen (Testro 2007) sowie ein Myokardinfarkt (Sanyal 2008) während der Therapie auf. In einem Case Report von 2008 (Di Micoli 2008) entwickelte sich bei einer Patientin mit Hepatitis C-induzierter Leberzirrhose und hepatorenalem Syndrom bei einer Terlipressindosis von 9 mg/Tag eine Zyanose der Brusthaut. Nach Therapieabbruch regenerierte die Haut innerhalb von wenigen Tagen. Die Inzidenz ischämischer Nebenwirkungen, die einer Unterbrechung der Therapie bedürfen, liegt etwa bei 13% (Ginès 2004 B). Hierbei ist es wichtig, Hochrisiko-

Patienten mit Kontraindikationen für eine Terlipressin-Therapie wie eine vorbestehende KHK, eine Kardiomyopathie oder eine arterielle Verschlusskrankheit im Voraus von der Behandlung mit Vasopressin-Agonisten auszuschließen. Als weitere Nebenwirkungen wurden zudem kardiale Arrhythmien (Solanki 2003) sowie ein Bronchospasmus mit Todesfolge (Halimi 2002) verzeichnet. Am häufigsten wurden gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen angegeben (Duhamel 2000, Solanki 2003, Krag 2007 B), die aber meist selbstlimitierend waren (Alessandria 2007). Ein systematischer Review mit einer Meta-Analyse von 10 klinischen Studien erfasste eine Nebenwirkungsrate von insgesamt 29% ($p < 0,0001$) (Fabrizi 2006). In einer Untersuchung von Moreau et al. (Moreau 2002) wurden bei 23 von 99 mit Terlipressin behandelten Patienten möglicherweise therapieassoziierte Nebenwirkungen beobachtet. Interessanterweise traten hierbei die meisten Nebenwirkungen bei der niedrigsten Dosierung (< 3 mg/Tag) auf.

Für die kontinuierliche Terlipressintherapie wurden besonders in Hinblick auf kutane Ischämien der Infusionsstelle Befürchtungen geäußert (Halimi 2002). In einem solchen Fall von 1996 (Ganne-Carrie 1996) erfolgte die Therapie allerdings über einen Zeitraum von zwei Monaten. In unserer Untersuchung trat keine kutane Ischämie auf. Kardiale Arrhythmien wurden bei drei Patienten (9,4%) festgestellt, wovon in einem Fall ein Therapieabbruch erforderlich war. In den beiden anderen Fällen konnte die Therapie in einer reduzierten Dosierung (2mg/Tag) fortgeführt werden. Leichtere Nebenwirkungen in Form von Bauchschmerzen gaben in unserer Untersuchung fünf Patienten (15,6%) an. Soweit scheint die kontinuierliche Gabe ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen, was jedoch durch prospektive, kontrollierte Studien belegt werden müsste.

4.3.2 Rezidive

Trotz des oftmaligen Benefits durch eine Behandlung mit Terlipressin, wurde beschrieben, dass es in einigen Fällen zu einem erneuten Anstieg des Serum Kreatinins kommen kann. Solche Rezidive treten mit unterschiedlicher Häufigkeit in den einzelnen Studien auf, was meist an den verschiedenen

Definitionen für ein HRS-Rezidiv liegen dürfte. So sprechen nicht alle Untersuchungen von einem Rezidiv, wenn ein erneuter Kreatinin-Anstieg $> 1,5$ mg/dl vorliegt, wodurch wir in unserer Studie eine Rezidivrate von 17% verzeichneten. In einer kürzlich veröffentlichten Studie (Alessandria 2007), in der die unterschiedlichen Effekte von Noradrenalin versus Terlipressin untersucht wurden, trat bei 6 der 10 mit Terlipressin behandelten Patienten ein Rezidiv auf (60%). Allerdings wurde hier das Rezidiv als eine erneute Erhöhung des Serum Kreatinins um $\geq 50\%$ von niedrigsten Wert nach „Complete Response“ bis auf einen Wert $> 1,5$ mg/dl während des Follow ups definiert. Ein weiterer Grund, weshalb die Rezidivraten enorm variieren, ist der unterschiedlich lange Beobachtungszeitraum nach Therapieende (= Follow up). So trat bei Sanyal et al. (Sanyal 2008) lediglich ein Rezidiv unter den 56 Patienten, die mit Terlipressin behandelt wurden, auf, dieses allerdings während der ersten 14 Tage. In unserer Studie entstanden die Rezidive dagegen im Durchschnitt nach 28 ± 13 Tagen, so dass kein direkter Vergleich gezogen werden kann. Unabhängig von den Definitionskriterien eines Rezidivs und den unterschiedlichen Follow up Zeiten wurde in einem systematischen Review mit einer Meta-Analyse von 10 klinischen Studien (Fabrizi 2006) eine Rezidivrate von 55% ($p=0,00001$) errechnet. Hier lässt sich womöglich ein Vorteil der kontinuierlichen Applikation von Terlipressin gegenüber der Bolusgabe erkennen.

Der gemeinsame Tenor der Terlipressin-Studien besteht allerdings in der guten Therapierbarkeit eines HRS-Rezidivs. So erreichten auch bei uns 3 der 5 Patienten mit Rezidiv durch eine wiederholte Terlipressintherapie einen erneuten Response. Allerdings lebte gegen Ende des Follow up nur noch einer dieser Patienten.

4.3.3 Überleben

Das hepatorenale Syndrom gilt als die Komplikation der Leberzirrhose mit der schlechtesten Prognose und der geringsten Lebenserwartung (Guevara 2005 A, Nguyen 2007). Unbehandelt ist die Entwicklung eines HRS mit einem mittleren Überleben von 12 Tagen und einer 10-Wochen-Mortalität von über 90% assoziiert (Schmidt 2006). Die Prognose ist bei Patienten mit einem HRS

Typ 2 etwas besser mit einer 6-Monats-Überlebensrate von 50% (O'Beirne 2005). Daher erscheint die rasche Einleitung einer adäquaten Therapie dringlich.

Bislang wurde aber bezweifelt, ob eine medikamentöse HRS-Therapie neben der Überbrückung bis zur Lebertransplantation auch für Patienten, für die diese nicht in Frage kam, einen Überlebensvorteil bieten könnte (Blendis 2003).

Obwohl nicht in allen Studien der Nachweis über eine lebensverlängernde Wirkung durch Terlipressin erbracht werden konnte (Sanyal 2006), mehren sich die Hinweise, dass die durch Terlipressin verbesserte Nierenfunktion - auch trotz der zugrunde liegenden schweren Lebererkrankung - einen Effekt auf das Überleben zeigt (Ortega 2002, Danaglioglu 2003, Solanki 2003, Angeli 2006, Alessandria 2007, Neri 2008 u.a.). Moreau et al. beschrieben in ihrer Studie (Moreau 2002) eine mittlere Überlebenszeit von 21 Tagen und eine 1-Monats-Überlebensrate von 40% nach Behandlung mit Terlipressin. Testro et al. (Testro 2007) errechneten in ihrer Untersuchung ein medianes Überleben von 48 Tagen bei den Patienten mit HRS Typ 1 gegenüber 28 Tagen bei den Patienten mit HRS Typ 2. Als Prädiktoren für eine verbesserte Überlebensrate wurden neben der verbesserten Nierenfunktion bisher folgende identifiziert: Child-Pugh-Score, MELD-Score (King Han 2006), Mangel an Triggerfaktoren, eine Dosierung des Terlipressins $> 3\text{mg/Tag}$ (Colle 2002) und der HRS-Typ (Alessandria 2005). In der Multicenter-Studie von Sanyal et al. (Sanyal 2008) ergab sich zwischen der Terlipressin- und der Placebogruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des LTX-freien Überlebens kaum ein Unterschied. Nach erfolgreicher Therapie des HRS verbesserte sich dennoch am Tag 180 das Überleben der Patienten. Für das Gesamtüberleben bis zum Tag 60 konnten mittels univariater Regressionsanalyse folgende Prädiktoren gefunden werden: Alkoholische Hepatitis, MELD-Score, Child-Pugh-Score und das basale Serum Kreatinin. In unserer Studie war keiner dieser weiteren Faktoren mit einem signifikant besserem Überleben assoziiert. Dennoch liefert auch unsere Studie einen weiteren Beleg für den Stellenwert der verbesserten Nierenfunktion auf die Überlebenszeit. Für Patienten, deren Kreatininwert abfiel, belief sich das mittlere Gesamtüberleben auf 324 ± 81 Tage gegenüber den Patienten ohne Therapieerfolg mit 190 ± 98 Tagen Überlebensdauer. Auch was die LTX-freie Überlebenszeit betrifft, war ein Unterschied zwischen den

Gruppen zu erkennen (157 ± 57 Tage vs 98 ± 48 Tage). Der Median des Gesamtüberlebens verdeutlicht zusätzlich den Therapieerfolg: 125 Tage bei den Respondern gegenüber 46 Tage bei den Non Respondern. Im Vergleich zu der oben erwähnten 1-Monats-Überlebensrate von 40% bei Moreau et al. (Moreau 2002) zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine 4-Wochen-Überlebenswahrscheinlichkeit von insgesamt 78%. Bei den Respondern allein betrug sie dabei 87% (gegenüber 56% bei den Non Respondern).

4.3.4 Lebertransplantation (LTX)

Vor einigen Jahren konnte gezeigt werden, dass sich die Nierenfunktion bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom (HRS) nach einer Lebertransplantation erholt (Navasa 1993, Gonwa 1995). Dies ist insofern von Bedeutung, da es den funktionellen Charakter des Nierenversagens bestätigt. Obwohl es zwar für den Krankheitsverlauf günstiger wäre, den Patienten die Lebertransplantation noch vor Auftreten eines HRS zukommen zu lassen, besteht also auch nach Diagnosestellung die Chance auf Heilung. Allerdings ergeben sich hierbei einige Probleme. Es wurde beobachtet, dass sich die GFR kurze Zeit nach LTX verschlechtert (Salerno 2007). Etwa 35% der Patienten mit einem zuvor bestehendem HRS benötigen dann eine Langzeit-Dialyse. Patienten mit HRS haben gegenüber solchen ohne HRS eine erhöhte Komplikationsrate, einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und eine höhere Krankenhaus-Mortalität. Zudem kann die Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus) aufgrund der Nephrotoxizität die Regeneration der Nierenfunktion verhindern. Dennoch erreichen Patienten mit HRS nach einer Transplantation eine 3-JÜR von ca. 60%, so dass es sinnvoll erscheint, eine LTX anzustreben. Zusätzlich steigt seit Einführung des MELD-Scores bei der Organverteilung (durch die Berücksichtigung des Kreatininwerts) das Verhältnis der Patienten mit HRS, die es bis zur Lebertransplantation schaffen. Um die Überlebenschancen noch weiter zu verbessern, ist es hilfreich, die Nierenfunktion vor LTX zu optimieren. Als Grundlage für diese Einschätzung dient die Beobachtung, dass die präoperative Nierenfunktion als hauptsächlicher Prädiktor für das postoperative Überleben identifiziert wurde (Restuccia 2004). Diese Untersuchung, die das Outcome nach LTX bei einer

Gruppe ohne HRS und einer Gruppe mit erfolgreich behandeltem HRS verglichen, kam zu folgendem Ergebnis: Patienten mit HRS, die vor der LTX mit Vasopressin-Analoga (+ Albumin) behandelt worden waren, hatten nach der Transplantation ein ähnliches Langzeitüberleben wie transplantierte Patienten mit vormals unauffälliger Nierenfunktion. Darüber hinaus war in dieser Studie bei keinem Patient mit vorbehandeltem HRS eine Hämodialyse im Anschluss an die LTX erforderlich. In einer Studie von Moreau et al. (Moreau 2002) konnte eine LTX bei 13 von 99 Patienten mit HRS durchgeführt werden. Unter diesen 13 Patienten befanden sich 10 Responder und 1 Non-Responder (bei zwei Patienten waren die Daten über das Therapieansprechen nicht verfügbar). Die Zeit zwischen Therapiebeginn und Datum der LTX lag hier im Durchschnitt bei 92 ± 95 Tagen. Ebenso war in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung (Alessandria 2007) eine LTX bei 8 von 12 mit Terlipressin behandelten Patienten möglich sowie bei 7 von 10 mit Noradrenalin behandelten Patienten. In unserer Studie gelang es, 8 Patienten (25%) nach vorangegangener Terlipressintherapie eine Lebertransplantation zu ermöglichen. 7 dieser Patienten waren Responder, 1 Patient war Non-Responder. Das heißt, nach erfolgreichem Ansprechen auf die medikamentöse Vorbehandlung konnte der Anteil der Lebertransplantierten von 11% (Non Responder) auf 30% (Responder) gesteigert werden. Dabei wurde die LTX im Durchschnitt 58 Tage nach Therapieende durchgeführt.

4.3.5 Todesursachen

Das HRS geht als eine Folge terminaler Lebererkrankungen mit einer sehr schlechten Prognose einher (HRS Typ 1: 80%ige Mortalitätsrate in zwei Wochen) (Dagher 2001). Viele Patienten sterben innerhalb der ersten Wochen nach der Diagnosestellung. Dabei sind als Todesursachen nicht nur das Leberversagen zu nennen, sondern insbesondere limitiert auch die eingeschränkte Nierenfunktion das Überleben. Weitere Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen oder bakterielle Infektionen stellen darüber hinaus eine häufige Todesursache dar. In dieses Spektrum fielen auch die meisten Todesursachen in unserer Studie. Allerdings wurden drei Fälle erfasst, in denen der Tod nicht unmittelbar mit dem HRS in Zusammenhang steht und deswegen

hier auch keine Aussage über die mögliche Einschränkung der Therapie mit Terlipressin gemacht werden kann. So sind als iatrogene Komplikationen zum einen eine Blutungsanämie nach TIPS-Anlage und zum anderen eine Hirnblutung nach Transplantatversagen zu nennen. Eine weitere Patientin verstarb an ihrer Grunderkrankung – AIDS im Stadium C3.

4.3.6 Status zu Ende des Beobachtungszeitraums (End of Follow up)

Wie bereits weiter oben erläutert, besteht die Chance einer Therapie mit Terlipressin bei Patienten mit HRS darin, die Zeit bis zur Lebertransplantation zu überbrücken, die Komplikationsrate nach der LTX zu verringern und auch unabhängig davon das Überleben der Patienten zu verlängern.

Zusammengefasst lebten in unserer Studie gegen Ende des Follow ups 11 (48%) Patienten aus der Gruppe der Responder. 6 hatten davon eine Lebertransplantation bekommen. Die restlichen 12 Responder (52%) verstarben während des Beobachtungszeitraums. Von den Non Respondern überlebten zwei Patienten (22%), einer davon nach erfolgreicher Lebertransplantation. Die restlichen 7 (78%) Non Responder verstarben.

Interessanterweise treten die Wirkungen des Terlipressins dabei ein, ohne die Biochemie der Leber zu beeinflussen (Halimi 2002). Unabhängig von der Verbesserung der Nierenfunktion führte die Therapie zu keiner Veränderung der Leberfunktionstests oder des Child-Pugh-Scores. Dennoch konnte beobachtet werden, dass auch noch nach Absetzen der Therapie bei einigen Patienten die Verbesserung der Kreislauffunktion bestehen blieb und das HRS nicht wieder auftrat (Arroyo 2000). Dies geschieht allerdings, ohne dass die GFR - durch die Therapie mit Vasokonstriktoren – wieder im Referenzbereich liegt (Uriz 2000, Ortega 2002, Ginès 2003). Trotz der deutlich verbesserten Nierenfunktion erreichen der RBF und die GFR bei den meisten Patienten nicht das normale Niveau, was auf ein persistierendes Nierenversagen hindeutet. Diese Beobachtung wurde auch nach anderen Therapieformen des HRS gemacht wie der TIPS-Anlage, der Albumin-Dialyse und sogar der Lebertransplantation (wobei hier v.a. auch die nephrotoxischen Immunsuppressiva eine Rolle spielen) (Gonwa 1991, Guevara 1998, Mitzner

2000, Ginès 2002). Es ist unklar, ob aus diesen Beobachtungen geschlossen werden sollte, dass die Therapie nicht komplett effektiv ist oder dass das HRS eine unbekannte, irreversible Komponente enthält, welche nicht auf Kreislaufveränderungen reagiert. Möglich wäre auch, dass das effektive, arterielle Blutvolumen durch eine medikamentöse Therapie zwar verbessert, nicht aber normalisiert werden kann (Arroyo 2005).

Neben der Therapie des hepatorenenalen Syndroms zeigte kürzlich eine Studie (Krag 2007 B), dass Terlipressin auch bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites die Nierenfunktion verbesserte, wenn noch kein HRS vorlag. Des Weiteren wird die Anwendung von Terlipressin heute auch bei folgenden Indikationen diskutiert (Moreau 2006): Prävention der hämodynamischen Veränderungen durch großvolumige Parazentesen (paracentesis-induced circulatory dysfunction PICD) oder Prävention arterieller Hypotonie durch Lipopolysaccharide, einem Nebenprodukt Gram-negativer Bakterien. So erwies sich Terlipressin nicht nur zur Schocktherapie endotoxämischer Schafe (Bröking 2008) als auch bei einem 3jährigen Kind mit Meningokokken-Sepsis (Michel 2007) als hilfreich. Weitere Therapieversuche mit Terlipressin wurden bei Catecholamin-resistenter Intoxikation mit trizyklischen Antidepressiva (Zuidema 2007) und zur Behandlung des hämorrhagischen Schocks (Lange 2007) unternommen.

5 Zusammenfassung

Jahrelang galt die orthotope Lebertransplantation als die einzig kurative Therapieform für Patienten mit einem HRS. Nach genaueren Erkenntnissen über die pathophysiologischen Zusammenhänge des HRS - insbesondere nach Aufkommen der peripheren, arteriellen Vasodilatationshypothese - stehen nun auch pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung. So sollen beispielsweise Vasopressin-Analoga wie das Terlipressin über eine Vasokonstriktion des Splanchnikus-Gebietes zu einem erhöhten effektiven arteriellen Blutvolumen und damit zu einer verbesserten Nierenperfusion mit Anstieg der glomerulären Filtrationsrate führen. Frühere Studien konnten einen Vorteil der Terlipressin-Behandlung bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom nachweisen. Dieser Vorteil zeigte sich anhand einer verbesserten Nierenfunktion, die teilweise auch mit einer besseren Überlebenschance korrelierte. Dabei traten zudem seltener ischämische Nebenwirkungen auf als mit dem Vorgängerpräparat Ornipressin. Terlipressin ist momentan in Deutschland nur für die Indikation einer Ösophagusvarizenblutung zugelassen; für die Verwendung bei Patienten mit HRS wird es im off-label-use gegeben.

Ziel dieser Studie war es, das Therapieschema, den Therapieerfolg und eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Perfusorthherapie mit Terlipressin zu erfassen und gegenüber Studien mit Bolusgabe zu vergleichen. Dabei wurde in unserer Studie die Terlipressintherapie von 32 Patienten (davon 26 mit einem HRS Typ 1, 6 mit einem HRS Typ 2), die in den Jahren 2003-2006 am Klinikum Großhadern wegen eines HRS behandelt wurden, untersucht. Das Patientenkollektiv hatte zu Beginn der Therapie einen durchschnittlichen Child-Pugh Score von $11,8 \pm 3$ sowie einen MELD Score von $30 \pm 1,2$. Die Patienten erhielten im Durchschnitt eine Dosis von $2,8 \pm 0,2$ mg/Tag Terlipressin zu Beginn der Behandlung, die sich bis Therapieende auf $4,2 \pm 0,3$ mg/Tag steigerte. Insgesamt lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei $12 \pm 1,6$ Tagen. Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, wurden die Patienten je nach Entwicklung des Serum Kreatinins in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der „Complete Responder“ war definiert als ein Abfall des Serum Kreatinins auf einen Wert $< 1,5$ mg/dl. Die Gruppe der „Partial Responder“ zeigte eine Reduktion des

Serum Kreatinins um $\geq 30\%$. Zur Gruppe der „Non responder“ wurden schließlich jene Patienten zugeordnet, bei denen kein Abfall des Serum Kreatinins nachgewiesen werden konnte bzw. jene, bei denen das Serum Kreatinin unter der Therapie anstieg.

In unserer Studie erreichten 13 Patienten (41%) einen Complete Response und 10 Patienten (31%) einen Partial Response. Insgesamt zeigte sich also eine deutlich verbesserte Nierenfunktion bei 72% der Patienten, die mit Terlipressin behandelt worden waren. Die Responder wiesen hierbei eine 4-wöchige Überlebensrate von 87% (gegenüber 55% bei den Non respondern) auf. Das mediane Überleben lag bei 131 versus 46 Tagen.

Dabei sank der Kreatininwert des Gesamtkollektivs von initialen 3,2 mg/dl auf 2,2 mg/dl nach Therapieende.

Bei den Patienten, die einen Response zeigten, fiel das Serum Kreatinin durch die Terlipressintherapie von anfänglichen 3,1 mg/dl auf 1,4 mg/dl.

In der Univariat-Analyse konnte als einziger Prädiktor für das Responseverhalten die Therapiedauer identifiziert werden; die Responder wurden im Durchschnitt 13 ± 2 Tage gegenüber 7 ± 2 Tagen bei den Non respondern behandelt.

Neben dem Rückgang der Kreatininkonzentration konnten als weitere Indikatoren für eine verbesserte Nierenfunktion eine gesunkene Harnstoffkonzentration sowie anhand höherer Werte der Kreatinin-Clearance, der MDRD4 und MDRD6 eine verbesserte glomeruläre Filtrationsrate beobachtet werden. Das Natrium im 24-Stunden-Sammelurin stieg allerdings nur geringfügig. Ebenso zeigten die hämodynamischen Parameter kaum eine Veränderung. Schwere Nebenwirkungen in Form kardialer Arrhythmien wurden insgesamt bei 3 Patienten (9%) beobachtet. Dabei musste bei einem Patient die Therapie abgebrochen werden; bei den beiden anderen konnte die Behandlung nach einer Dosisreduktion des Terlipressins (2 mg/24h) fortgesetzt werden.

Rezidive traten in 5 Fällen auf (17% der Responder), dabei im Durchschnitt nach 28 ± 13 Tagen. In 3 Fällen war eine erneute Terlipressingabe erfolgreich.

Bei 8 Patienten (25%) konnte im Anschluss an die Terlipressin-Therapie eine Lebertransplantation erfolgen. 7 dieser Patienten waren Responder, 1 Patient war Non-Responder. Daraus lässt sich folgern, dass nach erfolgreichem Ansprechen auf die medikamentöse Vorbehandlung der Anteil der

Lebertransplantierten von 11% (Non-Responder) auf 30% (Responder) erhöht werden konnte. Ohne Lebertransplantation überlebten 5 Responder (22%) das Ende des Follow up, gegenüber einem Non-Responder (11%).

Diese retrospektive Untersuchung stützt die Beobachtung, dass Patienten mit einem hepatorenalem Syndrom von einer kontinuierlichen Terlipressintherapie profitieren können und dass dabei möglicherweise eine niedrigere Rate an Nebenwirkungen auftritt. Zur exakteren Beurteilung des Nebenwirkungsspektrums sind allerdings prospektive, kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich, in denen die kontinuierliche Applikation von Terlipressin mit der Bolusgabe verglichen werden müsste.

6 Literatur

1. Abulfutuh AR, Morsy M, El Ghany Solyman A, El Hendawy S, El Desouky M, El Hadad S, Kamel M. Study of terlipressin administration with and without albumin in hepatorenal syndrome (HRS). *Gastroenterology* 2003;124:A777.
2. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Torrani Cerenzia M, Martini S, Balzola F, Morgando A, Rizzetto M, Marzano A. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47:499-505.
3. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-1289.
4. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368.
5. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, del Piccolo F, Antona C, Brollo L, Franchin M, Cillo U, Merkel C, Gatta A. Switch therapy with ciprofloxacin vs. Intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75-84.
6. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, Finucci GF et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an α -adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937-943.
7. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, Amodio P, Sticca A, Caregaro L, Maffei-Faccioli A, Gatta A. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-1697.
8. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy. *Aliment Pharmacol Therapy* 2004;20:49-54.
9. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
10. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-1676.

11. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000;32(suppl. 1):157-170.
12. Arroyo V, Terra C, Torre A, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: clinical features, diagnosis, and management. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*, 2nd ed. Blackwell Publishing 2005:341-358.
13. Bene MC, Hurault de Ligny B, Aymard B, Kessler M, Faure GC. IgA nephropathy and alcoholic liver cirrhosis: a prospective necroscopy study. *Am J Clin Pathol* 1988;89:769-773.
14. Bichet D, Szatalawicz W, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhosis patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-417.
15. Blendis L, Wong F. Terlipressin and albumin for hrs: an advance in therapy? *Gastroenterology* 2003;124:1552-1554.
16. Bonnard PH, Bernard B, Halimi CH, Mathurin PH, Demontis R, di Martino V, Henry-Biabaud E, Mofredj A, Poynard T, Cadranet JF. Effect of terlipressine (Glypressine®) on hepatorenal syndrome (HRS) in cirrhotic patients: results of a pilot study. *Gastroenterology* 1998;114:A1214.
17. Boyer T, Zia P, Reynolds T. Effect of indomethacin and prostaglandin A, on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215-222.
18. Bröking K, Lange M, Morelli A, Ertmer C, Van Aken H, Luecke M, Rehberg S, Böwering N, Bone HG, Traber DL, Westphal M. Employing dobutamine as a useful agent to reverse the terlipressin-linked impairments in cardiopulmonary hemodynamics and global oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Shock* 2008;29:71-77.
19. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* 2007;104:B711-B713.
20. Caregato L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Albenno F, Gatta A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
21. Chan WY, Hruby VJ. Natriuretic action of neurohypophysial peptides: effects of agonists and antagonists and implication of natriuretic receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:597-602.

22. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiati E, Bernuau J, Barrière E, Lebrec D, Valla DC, Moreau R. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with terlipressin: a retrospective analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:882-888.
23. Cort JH, Albrecht I, Novakova J, Mulder JL, Jost K. Regional and systemic hemodynamic effect of some vasopressins: structural features of the hormone which prolongs activity. *Eur J Clin Invest* 1975;5:165-175.
24. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;49:729-737.
25. Danalioglu A, Cakaloglu Y, Karaca C, Aksoy N, Akyuz F, Ozdil S, Demir K, Besisik F, Boztas G, Mungan Z, Kaymakoglu S, Okten A. Terlipressin and albumin combination treatment in hepatorenal syndrome. *Hepato-gastroenterology* 2003;50, Suppl. 2:CCCI-CCCV.
26. Döhler KD. Behandlung des hepatorenenal Syndroms mit Terlipressin. *Lebenszeichen* 2002;3:13-16.
27. Duhamel C, Mauillon J, Berkelmans I, Bourienne A, Tranvouez JL. Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: terlipressine is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalic treatments: precipitating and preventing factors? *Am J Gastroenterology* 2000;95:2984-2985.
28. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380.
29. Epstein M, Weitzman RE, Preston S, et al. Relationship between plasma arginine vasopressin and renal water handling in decompensated cirrhosis. *Miner Electrolyte Metab* 1984;10:165.
30. Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E, Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 1997;26:621-627.
31. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Therapy* 2006;24:935-944.
32. Ferring Arzneimittel Information 2001
33. Forsling ML, Aziz LA, Miller M, Davies R, Donovan B. Conversion of triglycylvasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocr* 1980;85:237-244.
34. Ganne-Carrié N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP. Hepatorenal Syndrome. Long-term treatment with

- terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Digestive Diseases and Sciences* 1996;41:1054-1056.
35. Gerbes AL. The patient with refractory ascites. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2007;21:551-560.
 36. Gerbes AL, Gülberg V. Aszites – Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:S63-S65.
 37. Gerbes AL, Gülberg V. Benefit of TIPS for patients with refractory or recidivant ascites: serum bilirubin may make the difference. *Hepatology* 2005;41:217-1218.
 38. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, Djian J, The VPA study group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized, double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
 39. Gerbes AL, Gülberg V. Progress in treatment of massive ascites and hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12:516-519.
 40. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jiménez W, Mastai R, Gaya J, Rodés J. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
 41. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *NEJM* 2004;350:1646-1654.
 42. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V, Rodés J. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-236.
 43. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *The Lancet* 2003;362:1819-1827.
 44. Ginès P, Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2002;36:504-506.
 45. Ginès P, Ortega R, Uriz J, Calahorra B, Cárdenas A, De Las Heras D, Jiménez W, Salmerón J, Arroyo V, Rodés J. Effect of terlipressin administration with and without albumin in hepatorenal syndrome (HRS) (abstr). A phase-II study. *Hepatology* 2001;34:186A.
 46. Ginès P, Torre A, Terra C, Guevara M. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:57-62.

47. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-365.
48. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428-430.
49. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-875.
50. Gülberg V, Gerbes AL. Endothelin and Systemic, Renal, and Hepatic Hemodynamic Disturbances in Cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*, 2nd ed. Blackwell Publishing 2005:115-124.
51. Gülberg V, Gerbes AL. TIPS or Vasoconstrictors for the treatment of hepatorenal syndrome type 1 – effect on survival? *Z Gastroenterol* 2002;40:823-826.
52. Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Wagnershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66:127-130.
53. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
54. Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome. *Digestive Diseases* 2005;23:47-55.
55. Guevara M, Ortega R, Ginès P, Rodés J. Pathogenesis of renal vasoconstriction in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*, 2nd ed. Blackwell Publishing 2005:329-340.
56. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, Erlinger S, Lebrech D. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29:565-570.
57. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, di Martino V, Demontis R, Henry-Biabaud E, Fievet P, Opolon P, Poynard T, Cadranet JF. Effect of terlipressin (Glypressin®) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:153-158.

58. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;271:1121-1125.
59. Helwig FC, Schulz CB. A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynec Obst* 1932;55:570-580.
60. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: Role of the sympathetic nervous system. *Sem Liver Dis* 1994;14:35-43.
61. Hirasawa A, Shibata K, Kotosai K, Tsujimoto G. Cloning, functional expression and tissue distribution of human cDNA for the vascular-type vasopressin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:72-79.
62. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. 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.
63. Jalan R, Mookerjee RP, Hayes PC, Redhead DN, Moore K, Williams R. Evidence for altered renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Hepatology* 2003;38:416A-417A.
64. Karatapanis S, McCormick PA, Kakad S, Chin JKT, Islam M, Jeremy J, Harry D, McIntyre N, Burroughs AK, Jacobs M. Alteration in vascular reactivity in isolated aortic rings from portal vein-constricted rats. *Hepatology* 1994;20:1516-1521.
65. King Han ML, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 2006;34:225-231.
66. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-1371.
67. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy? *J Hepatol* 2007;46:S96.
68. Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Stolze Larsen F, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863-1871.
69. Lang F, Tschernko E, Schulze E, Öttl I, Ritter M, Völkl H, Hallbrucker C, Häussinger D. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 1991;14:590-594.

70. Lange M, Van Aken H, Westphal M. Prevention and treatment of major blood loss. *NEJM* 2007;357:1260-1261.
71. Le Moine O, El Nawar A, Jagodzinski R, Bourgeois N, Adler M, Gelin M, Cremer M. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1998;61:268-270.
72. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine* 1999;130:461-470.
73. Lhotta K. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol* 2002;22:302-308.
74. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-459.
75. Maroto A, Ginès A, Saló J, Clària J, Ginès P, Anibarro L, Jiménez W et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology* 1994;20:839-844.
76. Martin-Llahi M, Pépin MN, Guevara M, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Diaz F, Such J, Salmerón FJ, Andreu H, Solà R, Fabrega E, De Las Heras D, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Randomized, comparative study of terlipressin and albumin vs albumin alone in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:S36.
77. Michel F, Thomachot L, David M, Nicaise C, Vialet R, Di Marco JN, Lagier P, Martin C. Continuous low-dose infusion of terlipressin as a rescue therapy in meningococcal septic shock. *American Journal of Emergency Medicine* 2007;25:863e1-863e2.
78. Michl P, Gülberg V, Bilzer M, Wagnershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: effects in patients with organic or functional renal failure. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:654-658.
79. Di Micoli A, Bracci E, Mirici Cappa F, Casadio R, Zambruni A, Fontana K, Bernardi M, Trevisani F. Terlipressin infusion induces ischemia of breast skin in a cirrhotic patient with hepatorenal syndrome. *Dig Liver Dis* 2008;40:304-305.
80. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Löhr JM, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a

- prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 2000;6:277-286.
81. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome. *Scand J Gastro* 2005;40:491-500.
 82. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000;20:51-59.
 83. Møller S, Henriksen J. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*, 2nd ed. Blackwell Publishing 2005:139-155.
 84. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranet JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-930.
 85. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.
 86. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, Le Moine O. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 2001;64:15-19.
 87. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.
 88. Navasa M, Feu F, García-Pagán JC, Jiménez W, Llach J, Rimola A, Bosch J, Rodés J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355-360.
 89. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-835.
 90. Newby DE, Jalan R, Masumori S, Hayes PC, Boon NA, Webb DJ. Peripheral vascular tone in patients with cirrhosis: role of the renin-angiotensin and sympathetic nervous systems. *Cardiovasc Res* 1998;38:221-228.

91. Nguyen GC, Segev DL, Thuluvath PJ. Racial Disparities in the management of hospitalized patients with cirrhosis and complications of portal hypertension: A National Study. *Hepatology* 2007;45:1282-1289.
92. O'Beirne JP, Heneghan MA. Current management of the hepatorenal syndrome. *Hepatology Research* 2005;32:243-249.
93. O'Grady JG. Clinical disorders of renal function in acute liver failure. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*, 2nd ed. Blackwell Publishing 2005:383-393.
94. Orr TG, Helwig FC. Liver trauma and the hepatorenal syndrome. *Ann Surg* 1939;110:683-692.
95. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948.
96. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis: a prospective study. *Am J Med* 1987;82:845-852.
97. Papper S. Hepatorenal syndrome. In: Epstein M. ed. *The Kidney in Liver Disease*, 2nd ed. New York. NY: Elsevier Science Publishing Company Inc;1983:87-106.
98. Polio J, Sieber CC, Lerner E, Groszmann RJ. Cardiovascular hyporesponsiveness to norepinephrine, propranolol and nitroglycerin in portal-hypertensive and aged rats. *Hepatology* 1993;18:128-136.
99. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003;38:238-243.
100. Rector WG Jr. Drug therapy for portal hypertension. *Ann Intern Med* 1986;105:96-107.
101. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Rodés J. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *Journal of Hepatology* 2004;40:140-146.
102. Rimola A, Gavaler JS, Schade RS, El-Lankany S, Starzl TE, van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987;93:148-156.
103. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and

transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *NEJM* 2000;342:1701-1707.

104. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006;141:735-742.
105. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, Milicua JM, Jiménez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
106. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
107. Salerno F, Badalamenti S. Drug-induced renal failure in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*, 2nd ed. Blackwell Publishing 2005:372-382.
108. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007; 56:1310-1318.
109. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Blei A, Gülberg V, Sauerbruch T, Teuber P, Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
110. Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Teuber P. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome (HRS). *Hepatology* 2006;44:694A.
111. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12:4637-4647.
112. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
113. Senzolo M, Cholongitas E, Tibballs J, Burroughs A, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1143-1150.

114. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
115. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18:152-156.
116. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V, Castellano G, Madrid JL, Muñoz-Yagüe MT, Morillas JD, Estenez J. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1987;5:167-173.
117. 173.
118. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *NEJM* 1999;341:403-409.
119. Stadlbauer VP, Wright GAK, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee R, Moore K, Jalan R. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111-119.e2.
120. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944-1953.
121. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05176.x.
122. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology* 2000;33:43-48.
123. Wilensky AO. Occurrence, distribution and pathogenesis of so-called liver death and/or hepatorenal syndrome. *Arch Surg* 1939;38:625-691.
124. Wong F. Hepatorenal syndrome: Is it truly the end of the road? *Hepatology* 2002;36:1292-1294.

125. Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001;34:1242-1251.
126. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
127. Zahurul Islam M, Williams BC, Madhavan KK, Hayes PC, Hadoke PWF. Selective alteration of agonist-mediated contraction in hepatic arteries isolated from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:765-771.
128. Zuidema X, de Jager CPC. Terlipressin and tricyclic antidepressant intoxication. *Netherlands Journal of Medicine* 2007;65:313-314.

7 Publikationen

- Gülberg V, Huber E, Gerbes AL. Continuous terlipressin (TER) infusion improves renal function in patients with hepatorenal syndrome (HRS). *Hepatology* 2007;46(Suppl1):865A.
- Gülberg V, Huber E, Gerbes AL. Experience with continuous terlipressin infusion in patients with hepatorenal syndrome. *Z Gastroenterol* 2008;46:146.
- Gerbes AL, Huber E, Gülberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome - continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009; *in press*.

8 Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ATN	akute tubuläre Nekrose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HMV	Herzminutenvolumen
HRS	Hepatorenales Syndrom
LTX	Lebertransplantation
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MDRD	Modifikation of diet in renal disease
MELD	Model of end-stage liver disease
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PRA	Plasma Renin Aktivität
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RBF	renaler Blutfluss
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SNS	sympathisches Nervensystem
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Danksagung

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Veit Gülberg, bedanken, der mich mit viel Erfahrung und Fachwissen unterstützt hat, stets ein offenes Ohr für Fragen aller Art hatte und mich zur wissenschaftlichen Arbeit ermutigt hat.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes für die kontinuierlichen, wissenschaftlichen Anregungen.

Lebenslauf

Elisabeth Huber

* 16.05.1983 in München

Schulbildung

09/1989 – 07/1993

Grundschule an der Johann-Schmid-Str. in
Unterschleißheim

09/1993 – 06/2002

Carl-Orff-Gymnasium in Unterschleißheim,
Abitur

Hochschulausbildung

10/2002 – 11/2008

25.11.2008

Studium der Humanmedizin, LMU München
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (nach neuer
ÄAppO)

03.12.2008

Approbation als Ärztin

Promotion

10/2006 – 12/2009

„Pharmakotherapie des hepatorenenalen
Syndroms – klinische Ergebnisse der
kontinuierlichen Terlipressin-Applikation“,
Betreuung: PD Dr. V. Gülberg, Medizinische
Klinik II, Klinikum Großhadern

Famulaturen

02-03/2005

08-09/2005

Unfallchirurgie, Klinik Barmbek, Hamburg
Innere Medizin, Klinikum Dritter Orden,
München

02-03/2006

Radiologie, Praxis Drs. Mühlsteffen, Dürr,
Henz, München

09/2006

Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Luke's
Hospital, Malta

Praktisches Jahr

08/2007 – 12/2007

Innere Medizin, Abteilung I, Klinikum Dritter
Orden, München

12/2007 – 03/2008

03/2008 – 06/2008

Allgemeine Chirurgie, Klinikum Ingolstadt

Neurologie, Klinikum Großhadern, München

Ärztliche Tätigkeit

Seit 01/2009

Medizinische Klinik, Innenstadt, LMU München