

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Behandlung des hepatorenenalen Syndroms mit Terlipressin und Humanalbumin bei
Patienten mit Leberzirrhose und Auswirkungen auf die Lebertransplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marie-Thérèse Tonsen
aus Perleberg

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 8. Dezember 2020

Für meine Familie.

Abkürzungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	11
Abbildungsverzeichnis	12
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	15
2. Literaturdiskussion	17
2.1 Leberzirrhose	17
2.1.1 Definition der Leberzirrhose	17
2.1.2 Epidemiologie	17
2.1.3 Ätiologie	17
2.1.4 Pathogenese	19
2.1.5 Symptome und Komplikationen	20
2.1.6 Pathomechanismen	22
2.1.7 Diagnostik	24
2.1.8 Therapie	26
2.1.9 Prognose	28
2.2 Das hepatorenale Syndrom	29
2.2.1 Definition	29
2.2.2 Epidemiologie	29
2.2.3 Ätiologie	29
2.2.4 Pathogenese	30
2.2.5 Symptome	31
2.2.6 Diagnostik	32
2.2.7 Therapie	34
2.2.8 Prognose	36
2.2.9 Prävention	36
2.3 Lebertransplantation	37
2.3.1 Organisation	37
2.3.2 Voraussetzungen für Spender	38
2.3.3 Voraussetzungen für Empfänger	38

2.3.4	Organvermittlung	42
2.3.5	Organmangel	44
2.3.6	Prognose	44
3.	Patienten und Methoden	46
3.1	Allgemein	46
3.2	Kohorten	46
3.3	Erhobene Patientencharakteristika	47
3.4	Erhobene Laborparameter bei Aufnahme und Entlassung	47
3.5	Gruppeneinteilungen	49
3.5.1	Responder / Non-Responder	49
3.5.2	LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	50
3.5.3	HRS-Typ1 / HRS-Typ 2	50
3.5.4	Weitere Gruppeneinteilungen	50
3.6	Überleben	51
3.7	Statistik	52
4.	Ergebnisse	53
4.1	Gesamtkohorte (n = 106)	53
4.1.1	Beschreibung der Gesamtkohorte	53
4.1.2	Therapieverlauf – LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten im Vergleich	56
4.1.3	Responder unter den LTx-Kandidaten	59
4.1.4	Therapieverlauf – Responder und Non-Responder im Vergleich	59
4.1.5	Überleben der Gesamtkohorte	68
4.1.6	HRS-Relapse	72
4.2	LTx-Kandidaten-Kohorte (n = 39)	73
4.2.1	Beschreibung der LTx-Kandidaten-Kohorte	73
4.2.2	Hyponatriämie innerhalb der LTx-Kandidaten-Kohorte	74
4.2.3	Überleben – LTx-Kandidaten-Kohorte	76
4.2.4	Zweite Episode Terlipressin – Überleben	89

4.3	LTx-Kohorte – Kohorte der tatsächlich transplantierten Patienten (n = 25)	90
4.3.1	Beschreibung LTx-Kohorte – Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme	90
4.3.2	Ergebnisse rund um die Transplantation	91
4.3.3	Behandlungsdauer	92
4.3.4	Überleben nach Lebertransplantation im Vergleich	97
4.3.5	Nierenfunktion	97
4.4	Weitere Gruppenvergleiche	101
4.4.1	Vergleich der tatsächlich transplantierten Patienten mit allen nicht-transplantierten Patienten aus der LTx-Kandidaten- Kohorte	101
4.4.2	Non-LTx-Kandidaten der Gesamtkohorte (n = 67) – Vergleich Responder und Non-Responder	102
5.	Diskussion	104
5.1	Ansprechen auf die Terlipressintherapie	104
5.1.1	Definitionen und Ansprechrate	104
5.1.2	Verbesserung des Überlebens nach Lebertransplantation durch das Ansprechen auf Terlipressin	107
5.1.3	Assoziationen mit dem Ansprechen auf die Terlipressintherapie	109
5.2	Prädiktive Werte für das Ansprechen der Patienten auf Terlipressin	110
5.2.1	Untersuchung der Labor- und Patientencharakteristika vor Therapiebeginn	110
5.2.2	Serumnatrium	112
5.2.3	MELD-Score	114
5.3	Überleben	117
5.3.1	Gesamtüberleben	117
5.3.2	Gesamtüberleben der tatsächlich transplantierten Patienten	120
5.3.3	Dialysefreies Überleben	121
5.3.4	Transplantationsfreies Überleben	123
5.4	Therapiezeiträume	124

5.4.1	Behandlungsdauer und Dosis der Terlipressintherapie – Responder und Non-Responder im Vergleich	124
5.4.2	Dauer bis zur Transplantation	124
5.5	Behandlung auf der Intensivstation	125
5.6	Vergleich LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten	126
5.7	Fehlerdiskussion	127
5.8	Schlussfolgerung	128
6.	Zusammenfassung	129
7.	Literaturverzeichnis	131
8.	Anhang	138
9.	Danksagung	149
10.	Lebenslauf	150

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADH	Antidiuretisches Hormon
AFP	Alpha-Fetoprotein
AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
AKI	Acute Kidney Injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
Anti-M2	Autoantikörper vom M2-Subtyp
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Antithrombin
BMI	Body-Maß-Index
C2-Abusus	Alkohol-Abusus
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C-reaktives Protein
CR / PR	Complete Response / Partial Response
CT	Computertomographie
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Encephalopathie
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HRS	Hepatorenales Syndrom
i.v.	Intravenös
ICA	International Club of Ascites
ICU	Intensive Care Unit
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
LCI	Leberzirrhose
LKM	Liver-Kidney Microsomal Antibodies
LTx	Lebertransplantation
MAP	Mean arterial pressure / mittlerer arterieller Blutdruck
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAKI	Non-AKI
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NO	Stickstoffmonoxid
NR	Non-Responder
NRSA	Nichtsteroidale Antirheumatika
p-ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärer Anfärbung
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RRT	Renal replacement therapy (Nierenersatzverfahren)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SLA	Soluble Liver Antigen
SMA	Smooth-Muscle-Antikörper
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VZV	Varizella-Zoster-Virus

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Child-Pugh-Score	28
Tabelle 2	Kontraindikationen für eine LTx	41
Tabelle 3	Voruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen für eine LTx	41
Tabelle 4	Formel zur Berechnung des MELD-Scores	43
Tabelle 5	Kriterien für eingeschränkte Vermittelbarkeit der Leber (Marginalitätskriterien)	44
Tabelle 6	Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme	54
Tabelle 7	Komplikationen nach LTx	92
Tabelle 8	Behandlungsdauer auf der Intensivstation	93
Tabelle 9	Dauer Therapiestart bis zur Transplantation	96
Tabelle 10	Serumkreatinin nach LTx – Responder / Non-Responder	98
Tabelle 11	Serumharnstoff nach LTx – Responder / Non-Responder	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Mögliche Ursachen einer Leberzirrhose (2)	18
Abbildung 2	Pathogenese des HRS	31
Abbildung 3	Übersicht Kohorten	47
Abbildung 4	Dauer der Therapie – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	56
Abbildung 5	Terlipressin-Dosis – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	57
Abbildung 6	Serumnatrium – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	58
Abbildung 7	Serumkreatinin – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	58
Abbildung 8	Responder unter den LTx-Kandidaten	59
Abbildung 9	Dauer der Therapie – Responder / Non-Responder	60
Abbildung 10	Terlipressin-Dosis – Responder / Non-Responder	60
Abbildung 11	Serumkreatinin – Responder / Non-Responder	62
Abbildung 12	Harnstoff – Responder / Non-Responder	62
Abbildung 13	Serumnatrium – Responder / Non-Responder	63
Abbildung 14	Differenz MELD-Score bei Aufnahme und Entlassung – Responder / Non-Responder	64
Abbildung 15	Differenz Serumnatrium bei Therapiebeginn und Therapieende – Responder / Non-Responder	65
Abbildung 16	Differenz Serumkreatinin bei Therapiebeginn und Therapieende – Responder / Non-Respondern	65
Abbildung 17	Differenz Harnstoff bei Therapiebeginn und Therapieende – Responder / Non-Responder	66
Abbildung 18	MELD-Score bei Aufnahme und Entlassung – Responder / Non-Responder	67
Abbildung 19	Diurese bei Therapieende – Responder / Non-Responder	68
Abbildung 20	Gesamtüberleben – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	69
Abbildung 21	Gesamtüberleben – Responder / Non-Responder	69
Abbildung 22	Dialysefreies Überleben – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten	70
Abbildung 23	Dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder	71

Abbildung 24 LTx-freies Überleben – Responder / Non-Responder	71
Abbildung 25 LTx- und dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder	72
Abbildung 26 Relapse – LTx-Kandidaten / Non-LTx Kandidaten	73
Abbildung 27 Hyponatriämie bei Therapiestart	75
Abbildung 28 Hyponatriämie vs. Normonatriämie – Responder / Non-Responder	75
Abbildung 29 Gesamtüberleben: Hyponatriämie bei Therapiestart	76
Abbildung 30 Gesamtüberleben: Alter	77
Abbildung 31 Gesamtüberleben: Serumkreatinin bei Aufnahme	78
Abbildung 32 Gesamtüberleben: overte HE bei Aufnahme	78
Abbildung 33 Dialysefreies Überleben: overte HE bei Aufnahme	80
Abbildung 34 Dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder	81
Abbildung 35 LTx-freies Überleben: overte HE bei Aufnahme	82
Abbildung 36 LTx-freies Überleben: Intensivstation	82
Abbildung 37 LTx-freies Überleben – Responder / Non-Responder	83
Abbildung 38 LTx-freies Überleben: Serumnatrium bei Therapiebeginn	84
Abbildung 39 LTx-freies Überleben; MELD-Score bei Therapiebeginn	84
Abbildung 40 LTx- und dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder	86
Abbildung 41 LTx- und dialysefreies Überleben: Intensivstation	86
Abbildung 42 LTx- und dialysefreies Überleben: overte HE bei Aufnahme	87
Abbildung 43 LTx- und dialysefreies Überleben: Child-Pugh-Score	88
Abbildung 44 LTx- und dialysefreies Überleben: MELD-Score bei Aufnahme	88
Abbildung 45 LTx- und dialysefreies Überleben: MELD-Score bei Therapiebeginn	89
Abbildung 46 Gesamtüberleben: 2. Episode Terlipressin	90
Abbildung 47 ICU Tage während des stationären Aufenthalts – Responder / Non-Responder	94
Abbildung 48 ICU Tage peritransplant – Responder / Non-Responder	95
Abbildung 49 Tage LTx bis Verlegung – Responder / Non-Responder	95

Abbildung 50 Zeit Therapiebeginn bis LTx – Responder / Non-Responder	96
Abbildung 51 Serumkreatinin nach LTx – Responder / Non-Responder	99
Abbildung 52 Serumharnstoff nach LTx – Responder / Non-Responder	99
Abbildung 53 Dialysepflicht nach Lebertransplantation insgesamt	100
Abbildung 54 Nierenersatz – Responder / Non-Responder	101
Abbildung 55 Gesamtüberleben: LTx	102
Abbildung 56 Gesamtüberleben: Responder	102

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

In Deutschland sind ca. eine Million Menschen an einer Leberzirrhose (LCI) erkrankt, jedes Jahr versterben ca. 20.000 dieser Patienten an ihren Folgen (1).

Obwohl eine Leberzirrhose sich aus nahezu jeder unbehandelten, chronischen Lebererkrankung entwickeln kann, ist der chronische Alkoholkonsum die häufigste Ursache der Leberzirrhose; die alkoholische Leberzirrhose gehört sogar zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (2-4). Eine Leberzirrhose ist durch einen Umbau der hepatischen Läppchenstruktur in narbiges Bindegewebe gekennzeichnet (2, 4).

In der Folge kommt es zur Leberinsuffizienz und zur portalen Hypertension, die eine Minderperfusion der Leber und anderer Organe, sowie eine Vielzahl weiterer Komplikationen mit sich bringt (4).

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine potentiell reversible, renale Funktionsstörung, die bei ca. 13 - 39% der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auftritt und durch eine Vasodilatation im Splanchnikusgebiet und eine Vasokonstriktion der renalen Gefäße zu einem akuten Nierenversagen führt (5-7).

Traditionell werden zwei HRS-Subtypen unterschieden. Typ 1 ist durch ein rasch fortschreitendes Nierenversagen erkennbar, welches durch Verdopplung des Serumkreatinins auf 2,5 mg/dl in weniger als zwei Wochen gekennzeichnet ist, Typ 2 zeigt einen milderen Verlauf des Nierenversagens mit Serumkreatininkonzentrationen zwischen 1,5 mg/dl und 2,5 mg/dl und weist einen chronischen Aszites auf (8, 9).

Patienten mit HRS-Typ 1 haben eine sehr schlechte Prognose und versterben ohne Behandlung im Durchschnitt schon nach ca. zwei bis vier Wochen, während Patienten mit einem HRS-Typ 2 im Durchschnitt sechs Monate überleben (10, 11).

Zur Therapie des hepatorenalen Syndroms eignen sich vasokonstriktorisch wirksame Medikamente, die der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet entgegenwirken (12). Die einzige kurative Therapie des HRS stellt bisher jedoch nur die Lebertransplantation dar (10, 12).

Aufgrund der schlechten Prognose des hepatorenen Syndroms und einem derzeit herrschenden Mangel an Spenderorganen überleben viele Patienten die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit eines geeigneten Organs allerdings nicht (13-15).

Ziel der vorgelegten prospektiven Observationsstudie ist die Untersuchung der Effektivität der Terlipressintherapie bei Patienten mit Leberzirrhose und HRS. Im Besonderen sollen die Auswirkungen einer solchen Therapie auf das Überleben und die Lebertransplantation bei Patienten untersucht werden, die für eine Lebertransplantation geeignet und gelistet sind. Des Weiteren sollen in dieser Arbeit mögliche prädiktive Faktoren für das Ansprechen der Patienten auf die Terlipressintherapie ermittelt werden.

An der Universitätsmedizin Mainz wurden hierfür über einen Zeitraum von 40 Monaten alle Patienten, die aufgrund eines hepatorenen Syndroms mit Terlipressin und Humanalbumin behandelt wurden, prospektiv erfasst und klinisch relevante Patientencharakteristika, das Ansprechen auf die Therapie, das Überleben und die Wahrscheinlichkeit einer Lebertransplantation beobachtet.

2. Literaturdiskussion

2.1 Leberzirrhose

2.1.1 Definition der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt die Endstrecke einer Vielzahl von chronisch progredient verlaufenden Lebererkrankungen dar, bei der das funktionale Parenchym der Leber durch einen chronischen Reiz und konsekutive Entzündungsprozesse zugrunde geht und in funktionsloses, knotiges Bindegewebe umgebaut wird. Zu diesen Erkrankungen gehören z.B. Fettlebererkrankungen, Speichererkrankungen, virale und kardiovaskuläre Erkrankungen aber auch autoimmune Prozesse und chronische Gallenwegserkrankungen (2, 13).

Das erste Mal wurde der Begriff „Cirrhose“ 1819 von Laennec zur Beschreibung der gelben Leberknoten, die er unter dem Mikroskop sah, in Anlehnung an das griechische „kirros“, welches „gelb“ oder „goldbraun“ bedeutet, verwendet (14).

2.1.2 Epidemiologie

Die Todesfälle aufgrund einer Leberzirrhose haben sich in den letzten 25 Jahren verdoppelt (15). In Deutschland sind nach aktuellen Schätzungen ca. eine Million Menschen an einer Leberzirrhose erkrankt, jedes Jahr versterben 20.000 dieser Patienten daran; das entspricht ca. 2,2 Prozent der Todesfälle deutschlandweit (1).

2.1.3 Ätiologie

Die möglichen zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankungen, die zur Leberzirrhose führen, sind mannigfaltig. Nahezu jede unbehandelte chronische Lebererkrankung kann zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen. In den Industrienationen ist der chronische Alkoholkonsum mit ca. 55% der häufigste Grund dafür; in Deutschland zählt die alkoholische Leberzirrhose zu den 20 häufigsten Todesursachen (2-4). Als zweithäufigste auslösende Lebergrunderkrankung ist momentan noch die Hepatitis C-Infektion zu nennen. Aufgrund der neuen antiviralen Therapien, die zu Heilungsraten von bis zu 99% führen, wird diese jedoch in Zukunft in den Hintergrund treten (16). Weitere häufige Ätiologien sind die nicht-alkoholische Fettleber-Hepatitis (non-

alcoholic steatohepatitis, NASH), hierbei besonders in Assoziation mit Adipositas und Diabetes mellitus sowie die chronische Hepatitis-B-Infektion und die Hämochromatose (2, 17). Zu den weniger häufigen Ursachen gehören die Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Zirrhose (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), polyzystische und toxische Lebererkrankungen (z.B. durch Medikamenteneinflüsse) sowie Stoffwechselerkrankungen wie Morbus Wilson, α 1 -Antitrypsinmangel und Mukoviscidose. Die sogenannte kardiale Leberzirrhose entsteht durch eine chronische Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz oder konstriktiver Perikarditis. Zuletzt können auch Syndrome wie das Budd-Chiari- oder das Caroli-Syndrom sowie Tropenerkrankungen wie Bilharziose zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen (2, 17).

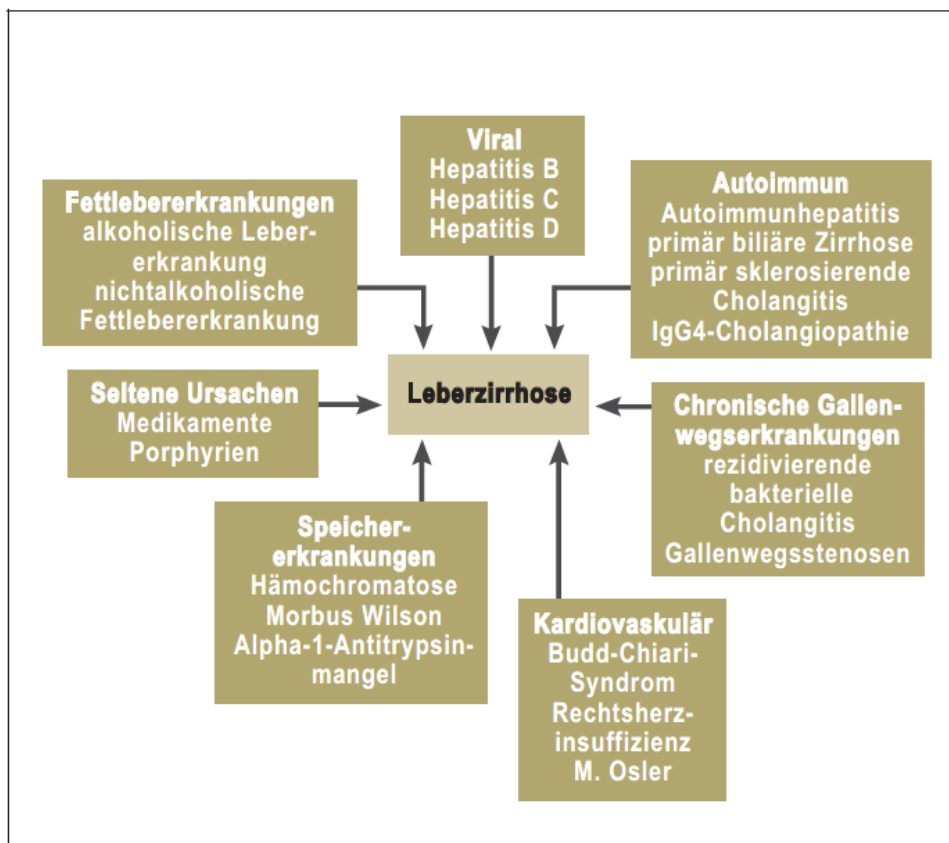


Abbildung 1 Mögliche Ursachen einer Leberzirrhose (2)

10-15% der Patienten haben eine kryptogene Leberzirrhose bei der keine ursächliche chronische Lebergrunderkrankung gefunden werden kann (18).

Zu den Risikofaktoren für eine Leberzirrhose zählen dementsprechend der chronische Alkoholkonsum, aber auch ein risikoreiches Verhalten hinsichtlich der Ansteckung mit dem Hepatitis B- bzw. dem Hepatitis C-Virus. Dazu gehört

der Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, vor allem bei sexuellem Risikoverhalten wie ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit häufig wechselnden Partnern, bei intravenösem oder intranasalem Drogenkonsum, dem Stechen von Piercings oder Tattoos und dem Erhalten von Bluttransfusionen vor Einführung entsprechender Testung von Blutspenden. Auch bei der Geburt kann eine Hepatitis B-Infektion von der Mutter auf das Kind übertragen werden (19).

2.1.4 Pathogenese

Die vielfältigen Lebererkrankungen können auf unterschiedlichen Wegen zur Leberzirrhose führen (20). Bei der häufigsten Ursache, dem chronischen Alkoholkonsum, sind sowohl die Alkoholmenge als auch der Zeitraum über den Alkohol als Hepatotoxin zugeführt wird ausschlaggebend für das Risiko einer Leberzirrhose-Entwicklung. Das Risiko für eine Leberzirrhose ist deutlich erhöht bei einer täglichen Zufuhr von 80 g Alkohol oder mehr über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren, jedoch kann diese Schwelle individuell unterschiedlich sein und eine Leberzirrhose somit unter Umständen auch schon bei weniger oder auch deutlich höherem Konsum auftreten. Ebenso spielen Kofaktoren wie das Geschlecht – möglicherweise begründet in der Menge der für den Alkoholabbau verfügbaren Alkoholdehydrogenase –, das Körpergewicht und die Ernährung sowie Komorbiditäten für die Entwicklung einer Leberzirrhose eine Rolle (21). Durch die Abbauprodukte des Alkohols, die überwiegend zur Fettsäuresynthese verwendet werden, kann es zu einer Fettleber kommen. Die Patienten können eine alkoholische Steatohepatitis (ASH) entwickeln, bei der es durch die Zellverfettung zu einer Leberentzündung mit Ballonierung der Hepatozyten kommt. Auch bei der nichtalkoholischen Steatohepatitis kommt es aufgrund von Adipositas, Diabetes mellitus oder Medikamenten zur Fettanreicherung und entzündlichen Ballonierung der Leberzellen. In Kombination mit den hepatotoxischen Abbauprodukten des Ethanols führt dies zu Zelltod, Inflammation und zum leberzirrhosischen Umbau (20, 22). Chronischer Alkoholkonsum induziert zudem einen alternativen Abbauweg des Ethanols, welcher zur Bildung von Sauerstoffradikalen führt und dem ein erheblicher Anteil an der Pathogenese der ethyltoxischen Leberschädigung zugesprochen wird (23).

Alle Lebererkrankungen können zunächst zu einer akuten Hepatitis führen. Eine chronische Hepatitis wird üblicherweise bei einer mehr als sechs Monate bestehenden Leberentzündung diagnostiziert (23).

Bei Persistenz der schädigenden Noxe wird das wiederholt geschädigte Gewebe durch einen kontinuierlichen Wundheilungsreiz innerhalb von Jahren bis Jahrzehnten in narbiges Bindegewebe umgebaut und verkapselt (2, 23). Bei der zunächst entstehenden Leberfibrose ist die Architektur der Leber noch erhalten, der narbige Umbau der Leber mit Bildung von Septen und Regeneratknötchen stört jedoch die hepatische Läppchenstruktur (4, 23). Abhängig von der Ursache der Leberzirrhose, äußeren Einflüssen und individuellen Faktoren wie z.B. der genetischen Ausstattung des Patienten kommt es zum mehr oder weniger raschen Fortschreiten der Erkrankung und schließlich zur Leberzirrhose (20, 24). Die alkoholische Hepatitis zeigt hierbei die schnellste Progression zur Fibrose und führt in 40% der Fälle zur Leberzirrhose (20).

Diese geht mit der Deformierung von Lebergefäßen und dem Entstehen von Shunts einher, bei denen das gefensterte Endothel der Sinusoide durch den mit narbigem Bindegewebe angefüllten Disse-Raum seine Funktion verliert. Das portalvenöse und arterielle Blut wird daraufhin direkt in die Lebervenen geleitet, ohne, dass ein Austausch zwischen Sinusoiden und Leberparenchym stattfinden kann (24). Dadurch wird das Leberparenchym nur noch spärlich mit Blut versorgt, gleichzeitig steigt der intrahepatische Blutfluss, da das Blut vorrangig durch die entstandenen Shunts fließt. Das Gewebe wird hypoxisch; die Angiogenese und somit ein weiterer vaskulärer Umbau werden gefördert (14).

2.1.5 Symptome und Komplikationen

Durch den Umbau des Leberparenchyms in funktionsloses Bindegewebe kommt es bei der Leberzirrhose zu einer Insuffizienz der Leber.

Die Folgen der Leberzirrhose ergeben sich einerseits aus diesem Funktionsverlust, betreffen also die Synthese- und Entgiftungsleistung der Leber, andererseits aus dem mechanischen Widerstand für den intra- und extrahepatischen Blutfluss, den der narbige Umbau der Gefäßstrukturen mit

sich bringt. Dieser führt zu einer portalen Hypertension und Minderperfusion der Leber und anderer Organe (4).

Bei den meisten Patienten tritt eine klinische Manifestation des Leberversagens allerdings erst ein, wenn ca. 80 - 90% des Leberparenchyms zerstört sind (19).

Gut kompensierte Formen der Leberzirrhose sind in der Regel symptomfrei und werden daher meist nicht vom Patienten wahrgenommen (19). Solange keine Symptome bestehen liegt eine latente Leberzirrhose vor. Bei kompensierter manifester Leberzirrhose können sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung, epigastrisches Druck- und Völlegefühl, Übelkeit, sowie Gewichtsverlust, Kachexie, Fatigue und Osteoporose zeigen (4, 19). Speziell bei der alkoholinduzierten Erkrankung kommt es durch vermehrten Wasser-, Fett- und Proteineinbau in die Leberzellen zu einer Hepatomegalie und Steatose. Das Ethanol verändert den Leberstoffwechsel, indem es z.B. die Glukoneogenese hemmt, was wiederum die Proteolyse vorantreibt und dementsprechend zum Muskelabbau führt (23).

Bei Dekompensation treten dann weitere Symptome auf, die für den Patienten spürbar und auch klinisch sichtbar werden (19).

Ursache der meisten Symptome ist die Druckerhöhung in der Pfortader, die sogenannte portale Hypertension, die pathophysiologisch ursächlich für eine Vielzahl von Leberzirrhose-Komplikationen ist (17).

Ab einem hepatisch-venösen Druckgradienten von mehr als 5 mmHg im portalen Stromgebiet spricht man von einer portalen Hypertension. Klinisch wird diese jedoch erst ab einem Gradienten von über 10 mmHg mit der Entwicklung von spezifischen Leberzirrhose-Komplikationen wie Aszites und Ösophagusvarizen relevant; der Gradient von 10-12 mmHg scheint demnach einen Schwellenwert für die Dekompensation der Leberzirrhose darzustellen (17, 25, 26).

Neben den Folgen der portalen Hypertension prägen Ikterus, Pruritus und weitere Leberhautzeichen sowie eine verstärkte Blutungsneigung und hormonelle Veränderungen das klinische Bild (19).

Als Spätfolge kann ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) entstehen (4).

2.1.6 Pathomechanismen

Die meisten Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, periphere Ödeme, spontanbakterielle Peritonitis (SBP), Ösophagus- und Magenvarizenblutungen, das hepatorenale Syndrom, Hypersplenismus und die hepatische Enzephalopathie (HE) sind durch die portale Hypertension bedingt (4, 27).

Aus der zerstörten Gefäßstruktur der Leber resultiert ein reduzierter Gefäßgesamtquerschnitt des Organs (18). Die portale Hypertension entsteht vor allem durch den so mechanisch erhöhten Widerstand des Blutflusses in der Pfortader (17).

Die körpereigene Gegenregulation zur Absenkung des erhöhten portalen Drucks erfolgt unter anderem durch Ausschüttung vasodilatativer Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) im Splanchnikusgebiet (28). Dies hat einen generalisierten Blutdruckabfall mit reaktiv erhöhter Herzfrequenz und einem erhöhten Herzminutenvolumen zur Folge. Der hierdurch erhöhte Blutfluss, der auch im Splanchnikusgebiet auftritt, aggraviert die portalen Hypertension wiederum (28).

Zusätzlich zum erhöhten Pfortaderdruck kommt es durch den generalisierten Blutdruckabfall zur Stimulation arterieller Barorezeptoren, die unter anderem das RAAS und die ADH-Ausschüttung aktivieren und eine Natrium- und Flüssigkeitsretention zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks zum Ziel haben. Der so erhöhte hydrostatische Druck ist im Zusammenspiel mit einem verminderten onkotischen Druck für die Entstehung des Aszites verantwortlich (18, 29).

Man geht davon aus, dass die portale Hypertension durch eine veränderte Perfusion der Darmgefäße für einen vermehrten Übertritt von Darmbakterien in den Aszites und das Blut verantwortlich und somit ursächlich für die Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis ist (23).

Die durch die portale Hypertension entstehenden Varizen sind meist im oberen Gastrointestinaltrakt lokalisiert und bergen das Risiko einer Varizenblutung, die akut lebensbedrohlich sein kann (26). Das Blutungsrisiko steigt dabei mit dem Grad der portalen Hypertension (30).

Viele der Symptome und Komplikationen ergeben sich zudem durch den Funktionsverlust des Leberparenchyms. So ist die Syntheseleistung der Leber für verschiedenste Stoffwechselprodukte reduziert. Der so entstehende Albuminmangel führt zu einem verringerten intravasalen onkotischen Druck. In Kombination mit der durch die portale Hypertension bedingte Erhöhung des hydrostatischen Druckes kommt es zur Aszitesentwicklung. Auch die Synthese der Gerinnungsfaktoren und des Thrombopoetins sind eingeschränkt. Eine Thrombozytopenie wird außerdem durch die Splenomegalie und den damit verbundenen, vermehrten Thrombozytenabbau hervorgerufen. Es resultiert eine erhöhte Blutungsgefahr schon bei Bagatellverletzungen. Auch die Leberenzyme können nicht mehr ausreichend synthetisiert werden, sodass die Entgiftungsfunktion der Leber unzureichend ist und unter anderem eine erhöhte Gefahr für Medikamentenüberdosierungen und -intoxikationen besteht. Die verminderte Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion zeigt sich laborchemisch beispielsweise an erhöhten Bilirubinwerten und manifestiert sich klinisch als Ikterus (2, 18, 19).

Der unzureichende Metabolismus neurotoxischer Stoffwechselprodukte wie Ammoniak aus dem Proteinabbau, der normalerweise in der Leber stattfindet, kann eine hepatische Enzephalopathie (HE) verursachen. Dies ist eine schwere neuropsychiatrische Komplikation der Leberzirrhose, die von kaum zu erkennenden kognitiven Defiziten über schwere Persönlichkeitsveränderungen bis hin zum Koma reichen kann (31, 32). Sie tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose auf (33). Das im systemischen Kreislauf vermehrt anfallende Ammoniak diffundiert über die Blut-Hirn-Schranke und führt durch einen veränderten Hirnstoffwechsel zu Gliaödemen mit Störung der gesamten glioneuronalen Kommunikation und bei akuter Entwicklung potenziell zur kraniellen Hypertonie, wobei die genaue Pathogenese der HE noch nicht geklärt ist (23, 33, 34).

Die durch den erhöhten Pfortaderdruck entstehenden portokavalen Umgehungskreisläufe führen dazu, dass für ein relevantes mesenteriales Blutvolumen der First-Pass-Effekt der Leber umgangen wird. Dies trägt zusätzlich zur eingeschränkten Hepatozytenfunktion zur mangelhaften Entgiftung bei (4).

Durch einen unzureichenden Östrogenabbau in der Leber kommt es zu einer vermehrten Östrogen- und zu einer verminderten Testosteronwirkung (18).

Beim Mann können hierdurch Symptome wie Gynäkomastie, eine Bauchglatze als Folge des Verlustes der sekundären Körperbehaarung, Potenzstörungen und eine Hodenatrophie entstehen; bei Frauen können Menstruationsstörungen und eine sekundäre Amenorrhoe hervorgerufen werden (4).

Des Weiteren ist die Speicherfunktion der Leber für Glykogen und andere Stoffe vermindert, sodass die Glukoneogenese zunächst kompensatorisch gesteigert und durch Proteolyse der Muskulatur gewährleistet wird. Auch eine durch die Leberzirrhose verursachte periphere Insulinresistenz begünstigt den Muskelabbau (23).

Es resultiert ein Verlust der Muskelmasse, welcher als sekundäre Sarkopenie bezeichnet wird. Die hinzukommende Malnutrition durch unzureichende Nahrungsaufnahme (z.B. bei HE) und eine intestinale Malabsorption aufgrund der portalen Hypertension tragen zur Proteinmangelernährung bei (23, 35, 36). Langfristig entsteht zudem eine gestörte Glukosetoleranz (18).

Die Leberzirrhose ist eine fakultative Präkanzerose. Durch den ständigen Regenerationsreiz und die chronische Entzündung erhöht sich das Risiko für die Entstehung eines HCC (17).

2.1.7 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt entweder aufgrund von Beschwerden des Patienten oder wegen eines erhöhten Risikos für eine Lebererkrankung bzw. LCI. Oftmals kommt es auch zur Diagnose einer Leberzirrhose als Zufallsbefund im Zuge einer bildgebenden Diagnostik, Laborkontrollen oder einer körperlichen Untersuchung aus einer anderen Indikation. Zunächst sollte erfragt werden, ob Symptome wie vermehrt auftretende Müdigkeit oder Risikofaktoren für eine Leberzirrhose wie Medikamenteneinnahme, Umgang mit lebertoxischen Stoffen, Alkoholkonsum, Auslandsreisen, Nadelstichverletzungen, Tätowierungen oder Bluttransfusionen vorliegen. Weiterhin sollte nach vorbestehenden Erkrankungen der Leber oder anderer Organsysteme gefragt werden (4, 37).

Es folgt die Inspektion, bei der auf Leberhautzeichen, Ikterus, Caput medusae, Aszites, Gynäkomastie, Bauchglätze, Hauteinblutungen und Kratzspuren geachtet wird. Die Größe der Leber kann zunächst durch eine klinische Untersuchung beurteilt werden. Dabei wird durch Perkussion, Palpation und Kratzauskultation der Abstand der Lungen-Leber-Grenze zum unteren Leberrand in der Medioklavikularlinie bestimmt, welcher 12 bis 14 cm nicht überschreiten sollte. Bei der Palpation findet sich zumeist eine Hepatomegalie mit unregelmäßiger Oberfläche; auch eine Druckdolenz kann provozierbar sein (2, 4).

Da chronische Lebererkrankungen zunächst häufig asymptomatisch verlaufen, ist ein wichtiges Instrument zur Diagnosestellung im frühen Stadium die laborchemische Analyse einfacher Parameter (37).

Leber-Transaminasen müssen bei einer Leberzirrhose nicht erhöht sein und sind bei ca. 20% der Patienten mit Leberzirrhose normwertig. Trotzdem ist die Bestimmung dieser Parameter – vor allem in Kombination und im Langzeitverlauf – sinnvoll. So kann die Alanin-Aminotransferase (ALT) bei der Bestimmung einer leberspezifischen Entzündung und die Gammaglutamyltransferase für eine cholestatisch-metabolische Einschätzung hilfreich sein (2, 37).

Auch die Bestimmungen des Serumalbumins, des direkten und indirekten Bilirubins, der Thrombozytenanzahl sowie der Prothrombinzeit gehören zur Leberdiagnostik. Allerdings gibt es keinen serologischen Test, der die Leberzirrhose selbst eindeutig nachweisen kann (19).

Die Bestimmung des Quickwertes oder der International Normalized Ratio (INR) lassen Rückschlüsse auf die Aktivität der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX und X) zu. Bei verringerter Aktivität ist der Quickwert erniedrigt, der INR-Wert dagegen erhöht. Da diese Gerinnungsfaktoren Vitamin-K-abhängig sind, lässt sich der Test nach Vitamin-K-Substitution zum Ausschluss eines Vitamin-K-Mangels wiederholen (4).

Eine Erhöhung von Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase weist bereits auf ein hepatisches Krankheitsbild hin, wobei zur genaueren Differenzierung der De-Ritis-Quotient bestimmt werden kann, der AST und ALT zueinander ins Verhältnis setzt (37).

Zeigen sich in der Laborkontrolle Auffälligkeiten, sollte eine Dopplersonographie zur Strukturbestimmung der Leber sowie zur Abklärung von möglichen Komplikationen durchgeführt werden (19). Sonographisch können Größe und Lage der Leber genauer bestimmt und außerdem die Echostruktur, die Beschaffenheit der Blutgefäße und Gallenwege sowie die intrahepatischen Strömungsverhältnisse des Blutes beurteilt werden (4). Ein zur Leber hin gerichteter Pfortaderfluss <15 cm/s oder gar eine Flussumkehr, können Indikatoren für das Vorliegen einer Leberzirrhose sein (23). Die zirrhotische Leber weist häufig eine inhomogene Konsistenzvermehrung sowie eine unregelmäßige Oberfläche mit verminderter Verformbarkeit und eine Rarefizierung der Lebervenen auf (2, 23). Bei einer Fettleber ist eine diffuse Reflexverdichtung zu beobachten (4).

Auch für die Aszitesdiagnostik ist eine Sonographie des Abdomens am ehesten zielführend, da hierbei bereits Aszitesmengen von ca. 50 ml nachgewiesen werden können (19, 38). Die körperliche Untersuchung hingegen hat hierbei eine geringere Aussagekraft, da das Auslösen des Undulationsphänomens erst ab ca. 1,5 Litern Aszitesflüssigkeit möglich und vor allem bei adipösen Patienten nur schwer zu beurteilen ist (38).

Sowohl zur Klärung der Ursache als auch zum Ausschluss einer SBP sollte bei Neuauftreten von Aszites oder Krankenhausaufnahme eine diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Parazentese mit Punktion des Aszites und Analyse der Aszitesflüssigkeit erfolgen (27, 38).

Bei weiter bestehender diagnostischer Unsicherheit bezüglich des Vorliegens einer Leberzirrhose oder zur weiteren Klärung der Lebergrunderkrankung kann die Durchführung einer Leberbiopsie erwogen werden (19).

Diese ist jedoch in vielen Fällen nicht zwingend erforderlich und sollte nur erfolgen, wenn die Diagnose klinisch nicht eindeutig gestellt werden kann oder eine eindeutige Klärung der Ätiologie auch Konsequenzen für die Therapie hat. Bei fortgeschrittenen Stadien kann die Ursache der Leberzirrhose histologisch allerdings häufig nicht mehr ermittelt werden (2).

2.1.8 Therapie

Da die Leberzirrhose zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung noch reversibel ist, soll eine Therapie der Leberzirrhose durch Behandlung der

Grunderkrankung und das Meiden von Noxen sowie eine ausreichende Nährstoffzufuhr die inflammatorischen Prozesse und damit die Progression der Erkrankung verhindern (4, 14, 23, 33). Außerdem sollte alle sechs Monate eine Oberbauchsonographie zur potenziellen Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms durchgeführt werden (4).

Zur Behandlung der Grunderkrankung kann bei chronischen Virushepatitis-Infektionen eine antivirale Therapie, bei Autoimmunhepatitis eine Therapie mit Immunsuppressiva, bei Morbus Wilson und Hämochromatose eine Kupfer- bzw. Eisenreduktion durch Chelattherapie oder Aderlass und bei der primär biliären Leberzirrhose eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure erfolgen (4, 18, 33).

Aufgrund der Eiweißmangelernährung wird eine eiweißreiche Kost auch bei Patienten mit HE empfohlen (39). Bei chronischem Alkoholkonsum sollten Folsäure und Thiamin zugeführt werden (4).

Bei Ösophagusvarizen ab einem Durchmesser von 5 mm sollten Patienten eine prophylaktische Dauertherapie mit einem unselektiven β -Blocker, z.B. Propranolol, erhalten, da hierdurch der Pfortaderdruck gesenkt und das Auftreten von Varizenblutungen verringert werden kann (40).

Bei Aszites können eine diuretische Therapie z.B. mit Spironolacton und Furosemid, sowie eine Natriumrestriktion und Parazentesen dem Patienten eine subjektive Erleichterung verschaffen; diese tragen jedoch nicht zur Verbesserung der Prognose bei (33). Als Punktionsort sollte eine Stelle am linken unteren Quadranten, ca. 2 fingerbreit kranial der Spina iliaca anterior superior und 2 fingerbreit medial davon gewählt werden. Eine sonographische Kontrolle vor der Punktion ist sinnvoll (38). Pro Sitzung können bis zu 10 Liter Aszitesflüssigkeit abgelassen werden, ab 5 Litern muss jedoch anschließend eine Albuminsubstitution erfolgen (33).

Die Implantation eines transjugulären intrahepatischen Stent-Shunts (TIPSS) führt zum Absinken des Pfortaderdrucks, was die RAAS-Aktivierung reduziert und die renale Natriumausscheidung verbessert. Allerdings ist das Verfahren nicht für alle Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension geeignet, Kontraindikationen bestehen unter anderem bei bekannter hepatischer Enzephalopathie oder sehr schlechter Leberfunktion (33, 41).

Die einzige kurative Therapie der fortgeschrittenen Leberzirrhose mit Leberzirrhose-Komplikationen ist die Lebertransplantation (15).

2.1.9 Prognose

Zur Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose wird die Klassifikation nach Child-Pugh (auch Child-Turcotte-Pugh-Score) herangezogen (42). Da die Prognose der Leberzirrhose anhand ihrer Komplikationen bestimmt werden kann und vor allem das Auftreten einer HE mit einer schwerwiegenden Prognoseverschlechterung assoziiert ist, gehen das Vorhandensein einer HE bzw. eines Aszites in die Berechnung des Child-Pugh-Scores mit ein (23). Außerdem werden INR, Serum-Bilirubin und Serum-Albumin berücksichtigt. Für jeden der fünf Parameter werden 1, 2 oder 3 Punkte vergeben und anschließend addiert. So kann ein Punktwert zwischen 5 und 15 Punkten erreicht werden. Die Punktwerte werden einem von drei möglichen Stadien zugeordnet: Stadium Child A bei 5 oder 6 Punkten, Stadium Child B bei 7 bis 9 Punkten und Stadium Child C bei 10 bis 15 Punkten (42, 43).

Child-Pugh-Score			
	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Gesamtbilirubin mg/dl	<2	2-3	>3
Serumalbumin g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Aszites	kein	mäßig	viel
hepatische Encephalopathie	keine	Grad I-II	>Grad II

Tabelle 1 Child-Pugh-Score (44)

Bei einer latenten Leberzirrhose ohne Symptome ist die Lebenserwartung der Patienten kaum eingeschränkt (23). Die Zirrhose gilt im Stadium Child A als kompensiert und im Stadium Child C als dekompenziert (3). Das Stadium

Child B ist durch eine grenzwertige Leberfunktion mit beginnender Entwicklung von Leberzirrhose-Komplikationen gekennzeichnet.

Das Ein-Jahres-Überleben liegt im Stadium Child A noch bei fast 100%, bei Child B bei 85% und sinkt bei Child C auf nur noch 35% ab (4, 23).

2.2 Das hepatorenale Syndrom

2.2.1 Definition

Das hepatorenale Syndrom ist eine potentiell reversible, renale Funktionsstörung, die vor allem bedingt durch hämodynamische, aber auch andere komplexe Mechanismen, wie inflammatorische Prozesse, zu einer vermehrten Vasokonstriktion der renalen Gefäße und somit zu einem akuten Nierenversagen führt (5, 6, 12). Sie kann als extreme Folge einer Leberzirrhose in Erscheinung treten und zeigt sich zumeist bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, bei denen die Kompensationsmechanismen des Körpers versagen. Das HRS kann jedoch auch bei Patienten mit akuter Leberinsuffizienz beobachtet werden (5, 8-11, 18).

Der Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Nierenversagen wurde bereits 1861 von Frerichs und 1863 von Flint beschrieben (45).

2.2.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit der Entwicklung eines HRS wird in Studien mit ca. 13 - 39% aller Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung angegeben (6, 7).

2.2.3 Ätiologie

Typischerweise tritt das hepatorenale Syndrom bei hospitalisierten Patienten auf, bei denen ein relevanter Aszites und eine HE und somit eine portale Hypertension mit konsekutiver zirkulatorischer Störung vorliegen. Es kann aber ebenso eine Folge anderer Ursachen sein, durch die sich die Durchblutungssituation im Körper verschlechtert; so zum Beispiel bei einer Blutung, einer spontan bakteriellen Peritonitis oder einer anderen Infektion (10, 29, 45). Für die prärenale Komponente des Nierenversagens können auch die Parazentese eines großen Plasmavolumens oder der Einsatz von Diuretika ursächlich sein, da sie eine Hypovolämie hervorrufen (23). Dazu trägt ebenfalls das reduzierte Plasmavolumen aufgrund der verminderten Albuminproduktion bei LCI bei (45).

2.2.4 Pathogenese

Aufgrund der portalen Hypertension werden in der zirrhotischen Leber zahlreiche Vasodilatoren ausgeschüttet, die vor allem lokal im Splanchnikusgebiet wirken.

Die portale Hypertension wird durch einen mechanisch erhöhten Widerstand des Blutflusses hervorgerufen, der, anders als ursprünglich angenommen, nicht nur aus dem strukturellen Umbau des Parenchyms als Folge der gestörten Mikrozirkulation resultiert, sondern auch auf zirkulatorisch-dynamische Ursachen zurückzuführen ist. So zeigt sich unter anderem eine veränderte Funktion der sinusoidalen Endothelzellen, welche vermehrt Vasokonstriktoren und vermindert Vasodilatoren produzieren. Dieser Effekt wird durch die Veränderung der Kupfer'schen Sternzellen, die eine Hyperreagibilität des Endothels der Lebervenen auf Vasokonstriktoren bewirkt, verstärkt. Es bilden sich Gefäßverschlüsse und intrahepatische Gefäßverbindungen zwischen Lebervenen und -arterien (17). Für Vasodilatoren wie NO besteht außerdem eine intrahepatisch reduzierte Bioverfügbarkeit (28). Insgesamt befindet sich das Gewebe in einem hypoxischen Zustand (17).

Da das Splanchnikusstromgebiet ein großes Durchblutungsareal ist, kommt es bei einer Vasodilatation in diesem Bereich dort zu einer vermehrten Speicherung des Blutes, was zu einer relativen Hypovolämie und zu einem generellen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks führt. Kompensatorisch erfolgt zunächst eine Zunahme der Herzfrequenz und somit die Steigerung des Herzminutenvolumens um die Organperfusion weiterhin zu gewährleisten.

Um den mittleren arteriellen Blutdruck aufrecht zu erhalten, erfolgt eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstands durch Vasokonstriktion; zunächst durch Noradrenalin, später auch durch Vasopressin und die Aktivierung des RAAS (10, 29).

Diese Vasokonstriktion führt an den Nierengefäßen, vor allem an den glomerulären Arteriolen im Rindbereich, wiederum zu einer verminderten Perfusion der Nieren und somit zum Funktionsverlust (45).

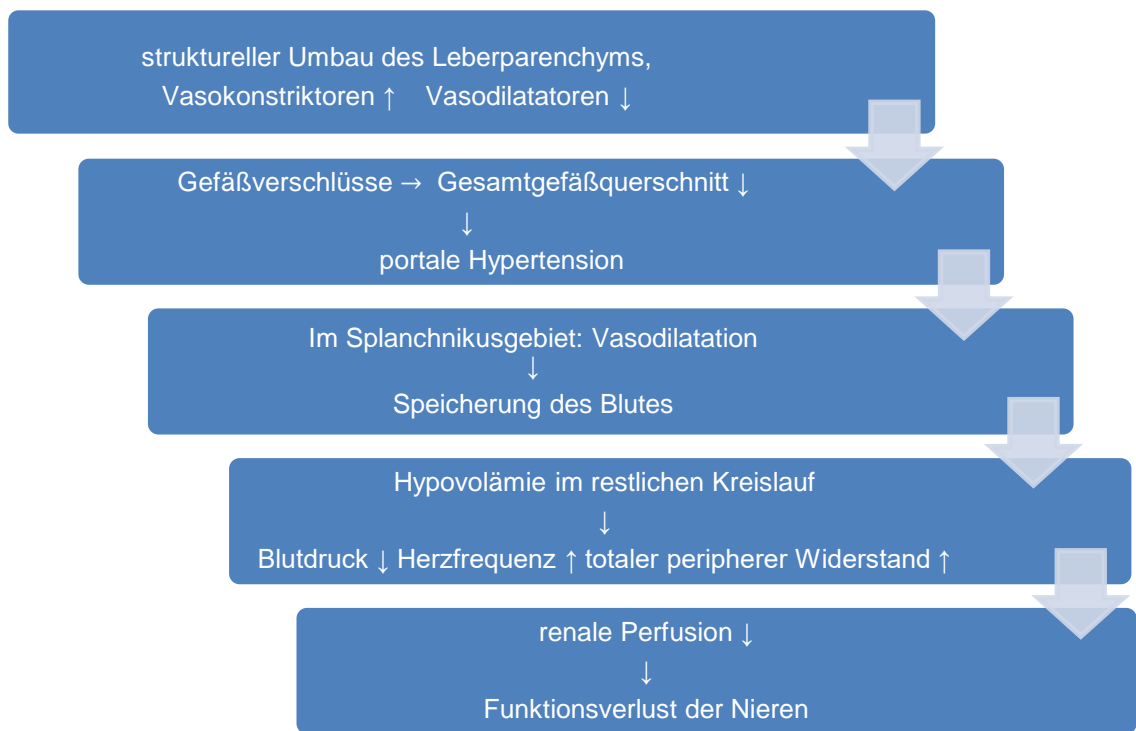


Abbildung 2 Pathogenese des HRS

Ebenfalls kompensatorisch erfolgt die renale Retention von Salz und Wasser vor allem durch Aldosteron, sowie die renale Retention von freiem Wasser durch Vasopressin. Hieraus ergeben sich weitere Symptome wie Aszites und Hyponatriämie, die häufig als Begleiterscheinungen des HRS auftreten.

Während die Gefäße des Splanchnikusgebietes – anders als die Nierengefäße selbst – weniger auf die kompensatorische Vasokonstriktion reagieren, kommt es in anderen Gefäßsystemen des Körpers zu Beeinträchtigungen. So führt die Vasokonstriktion in den Femoralarterien zu Muskelkrämpfen der unteren Extremitäten und trägt im Gehirn zur Entstehung der Enzephalopathie bei. Auch die Haut und die Leber selbst können von der Minderperfusion betroffen sein (10, 29).

2.2.5 Symptome

Das Nierenversagen bei HRS manifestiert sich in einer Oligurie oder Anurie, die akute lebensbedrohliche Folgen wie Hyperkaliämie, Volumenüberladung mit Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz, Hirnödem, Linksherzinsuffizienz sowie metabolische Azidose und Urämie haben kann (4, 45).

2.2.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung des hepatorenalen Syndroms erfolgt nach klinischen Aspekten und orientiert sich an den Kriterien des internationalen Aszites Clubs. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites wird zur Erfassung einer Niereninsuffizienz als Retentionsparameter das Serumkreatinin und meist auch der Serumharnstoff beurteilt (6, 8, 9, 45). Da das hepatorenale Syndrom eine Ausschlussdiagnose ist, müssen zuvor andere Ursachen für eine akute Niereninsuffizienz wie das Vorliegen einer parenchymatösen Nierenerkrankung, der Einfluss nephrotoxischer Medikamente oder ein Schockgeschehen ausgeschlossen worden sein. Klassischerweise muss, neben einer Leberzirrhose mit Aszites oder einer ASH, ein Serumkreatinin $>1,5$ mg/dl vorliegen, welches, auch nach dem Pausieren von Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin, nicht sinkt (8, 9, 46). Nebenkriterien sind eine Hyponatriämie, eine verringerte Natriumausscheidung <10 mmol/l, eine im Vergleich zur Plasmaosmolarität erhöhte Urinosmolarität und ein normales Urinsediment (18, 45). Diese dienen der Differenzierung des HRS von anderen möglichen Ursachen einer Niereninsuffizienz. Demnach müssen auch Erkrankungen, die Leber und Niere gemeinsam betreffen können, vorher ausgeschlossen werden. Eine Duplexsonographie kann Hinweise auf eine verminderte Perfusion geben (45).

Traditionell werden abhängig von Schweregrad und der Geschwindigkeit des Voranschreitens der Nierenfunktionsstörung zwei HRS-Subtypen unterschieden. Typ 1 ist durch ein rasch fortschreitendes Nierenversagen gekennzeichnet, welches nach klassischen Kriterien durch Verdopplung des Serumkreatinins auf 2,5 mg/dl in weniger als zwei Wochen ablesbar ist. Bei Typ 2 hingegen zeigt sich ein milderer Verlauf des Nierenversagens mit geringerer Progredienz. Das Serumkreatinin erreicht hier Werte zwischen 1,5 mg/dl und 2,5 mg/dl (8, 9). Der akute HRS-Typ 1 wird oft durch bestimmte Auslöser wie bakterielle Infektionen hervorgerufen. Der HRS-Typ 2 entsteht klassisch, wie bereits beschrieben, als Folge der portalen Hypertension und bedarf meist keines akuten Auslösers. Die Hauptmanifestation zeigt sich hier in Form eines refraktären Aszites (10-12, 47).

Es zeigt sich jedoch, dass die bisher geltenden Kriterien nicht hinreichend zur Diagnosestellung geeignet sind (11, 12).

So ist das Serumkreatinin kein zuverlässiger Parameter für die Einschätzung der renalen Funktion, da er von verschiedenen Faktoren wie der Muskelmasse abhängig ist und somit inkonstant sezerniert wird. Patienten mit hepatorenalem Syndrom weisen zumeist einen verringerten Muskelanteil auf, sodass das Serumkreatinin niedriger erscheint. Auch das erhöhte Verteilungsvolumen trägt durch Verdünnung des Serumkreatinins zu falsch niedrigen Werten bei (12, 29).

Vor allem aber führt das sehr hoch angesetzte cut-off Level des Serumkreatinins von $>1,5$ mg/dl dazu, dass bisher eine tendenziell späte Diagnosestellung erfolgt. Da ein Serumkreatininwert von 1,5 mg/dl auf eine glomeruläre Filtrationsrate von unter 30 ml/min hinweist, konnte das HRS ausschließlich bei solchen Patienten diagnostiziert werden, bei denen die Nierenfunktion bereits deutlich eingeschränkt war (11, 46).

Auch der Nachweis einer Abwesenheit bestimmter Erkrankungen als Diagnosekriterium stellte sich als problematisch heraus. Beispielsweise wurde der Ausschluss einer Erkrankung des Nierenparenchyms durch das Fehlen einer Proteinurie und Hämaturie festgelegt. Eine Sicherung dieser Annahme durch eine Biopsie ist jedoch nicht grundsätzlich empfohlen und wird im klinischen Alltag aufgrund des relevanten Interventionsrisikos auch nicht durchgeführt (12).

Um eine bessere Diagnostik und somit schnellere Therapie gewährleisten zu können, wurde in den letzten Jahren zunehmend das AKI-Konzept (Acute Kidney Injury) für die Definition des HRS-Typ 1 herangezogen, welches bereits 2012 vom International Club of Ascites (ICA) erarbeitet wurde (11, 12, 29).

Eine renale Dysfunktion zeigt sich bei 25 - 50% der Patienten mit akut dekompensierter Leberzirrhose während eines Klinikaufenthaltes und wird, sofern sie neu und nicht aufgrund einer vorher bestehenden, chronischen Nierenerkrankung auftritt, als acute kidney injury bezeichnet (46, 48).

Die hepatorenale AKI, die bisher als HRS-Typ 1 bezeichnet wurde, gehört, neben der prärenalen AKI und der akut-tubulären-Nekrose, zu den häufigsten Nierenerkrankungen, die als Komplikation der Leberzirrhose auftreten (46).

Der wesentliche Unterschied der beiden Definitionen liegt in der Erfüllung der Diagnosekriterien bezüglich der Serumkreatininwerte. Die neue Definition des HRS-AKI ist schon ab einer deutlich geringeren Erhöhung des Serumkreatinins, nämlich ab einem Anstieg von 0,3 mg/dl in 48 Stunden oder um mehr als 50% der Baseline, erfüllt (29).

Aufgrund der neuen Kriterien kann eine Diagnose bereits früher gestellt und eine Therapie zeitiger begonnen werden (11). Da Studien ergeben haben, dass bei der Behandlung des HRS-Typ 1 mit Terlipressin und Albumin höhere Ausgangswerte des Serumkreatinins bei Therapiebeginn mit einer geringeren Ansprechrate und geringerem Überleben assoziiert waren, kann ein früherer Beginn der Therapie höhere Ansprechraten erwarten lassen (11, 49).

Der HRS-Typ 2 ist nicht nach den neuen AKI-Kriterien definiert. Er wird nun auch als HRS-CKD (Chronic Kidney Disease) oder NAKI-HRS (Non-AKI HRS) bezeichnet (12).

2.2.7 Therapie

Grundsätzlich sind zur Therapie des hepatorenenalen Syndroms vasokonstriktorisches wirksame Medikamente geeignet, die einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet entgegenwirken und somit durch Umverteilung des Blutvolumens die renale Perfusion verbessern. Es kommen neben dem bei uns gängigen Terlipressin auch andere Medikamente, wie z.B. Midodrin (Alpha1-Rezeptoragonist) in Kombination mit Octreotid (Somatostatin) in oraler Applikation zur Anwendung; dieses wird jedoch aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit eher in Ländern mit fehlendem Zugang zu Terlipressin eingesetzt. Auch für eine Therapie mit Noradrenalin existiert in kleinen Studien ein Wirksamkeitsnachweis, der Einsatz ist aber begrenzt und findet aufgrund des erforderlichen zentralen Venenkatheters und der Notwendigkeit eines kontinuierlichen Monitorings von Kreislaufparametern im klinischen Alltag keine regelhafte Anwendung (12).

Derzeit gilt die medikamentöse Therapie mit Terlipressin und dem Plasmaexpander Albumin als erste Wahl zur Behandlung des HRS (12).

Terlipressin ist ein synthetisches Vasopressin-Analogon, das agonistisch am Vasopressinrezeptor wirkt. Da es vor allem am V₁-Rezeptor als potenter Vasokonstriktor wirksam ist, stellt sich sein Effekt insbesondere im

Splanchnikusgebiet ein, während es die in der Niere befindlichen V₂-Rezeptoren weniger beeinflusst und somit die renale Perfusion nicht beeinträchtigt (7).

Terlipressin reduziert dabei die überschießenden Kompensationsmechanismen des Körpers gegen den erhöhten Pfortaderdruck. Bei vielen Patienten wird hierdurch eine vorübergehende Verbesserung der Nierenfunktion erreicht; die Prognose ist aufgrund der in der Regel weit fortgeschrittenen Leberzirrhose jedoch weiterhin ungünstig. Die einzige kurative Therapie des HRS stellt bisher die orthotope Lebertransplantation dar (10, 12, 33). Diese sollte bei allen Patienten mit Leberzirrhose und HRS ohne Kontraindikationen grundsätzlich erwogen werden (33).

Die aktuellen Guidelines empfehlen ein schnellstmögliches Einleiten einer Therapie direkt nach Diagnosestellung (12).

Die Kombination mit Albumin hat sich als wirkungsvoller erwiesen als eine reine Monotherapie mit Vasokonstriktoren (50). Eine mögliche Erklärung ist hierbei eine bessere Herzauswurfleistung durch Volumenerhöhung und außerdem möglicherweise antientzündliche und antioxidative Eigenschaften des Albumins (51). Die Albumindosis wird dabei mit durchschnittlich 20 - 40 g/d i.v. für maximal 14 Tage angegeben. Zumeist wird eine 20-prozentige Albuminlösung verabreicht (12).

Die kontinuierliche intravenöse Applikation von Terlipressin mittels Perfusor hat sich aufgrund der verbesserten Ansprechrate bei geringerer Dosierung und geringerem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur intravenösen Verabreichung von Boli durchgesetzt. Je nach Studie wurde eine initiale Dosis von 2 - 4 mg Terlipressin über 24 Stunden verabreicht – mit der Option auf Dosisescalation bei Nicht-Ansprechen (12).

Nebenwirkungen der Terlipressintherapie sind Diarrhoen, Bauchschmerzen, Volumenüberlastung und kardiovaskuläre Komplikationen, weshalb besondere Vorsicht beim Einsatz von Terlipressin bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen erforderlich ist (12).

Weitere Verfahren wie der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS), der in den 1980er Jahren zur Behandlung der Folgen

der portalen Hypertension entwickelt wurde, gewinnen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Therapie der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen (45, 52). Es handelt sich um einen portocavalen Shunt, der transjugulär eingesetzt wird und eine Lebervene direkt mit Ästen der Vena porta verbindet. Durch die Umgehung des Leberparenchyms wird der intrahepatische Druck verringert, konsekutiv sinkt der portovenöse Druckgradient (52).

Bei einigen Patienten kann das HRS durch die Implantation eines TIPSS in Remission gebracht werden (53).

Ein Nierenersatzverfahren ist als symptomatische Maßnahme zur Abwendung der Folgen einer Niereninsuffizienz gegeben, stellt aber ebenfalls keine kurative sondern eine überbrückende Therapie dar (45). Sie ist insbesondere dann als sinnvoll zu erachten, wenn die Nieren nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sich gleichzeitig im Verlauf aber eine Verbesserung der Leberfunktion zeigt oder eine Lebertransplantation in Betracht gezogen wird (29, 45).

2.2.8 Prognose

Das hepatorenale Syndrom hat eine schlechte Prognose hinsichtlich des dauerhaften Erhalts der Nierenfunktion und des Gesamtüberlebens (7, 53).

Bei Patienten mit einem HRS-Typ 1 besteht häufig eine Assoziation mit einem Multiorganversagen, in diesen Fällen ist die Lebenserwartung sehr gering. Die Patienten mit HRS-Typ 1 versterben ohne Behandlung im Durchschnitt schon nach ca. zwei bis vier Wochen. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten mit HRS-Typ 2 beträgt sechs Monate; somit ist die Prognose zwar besser als beim Typ 1, aber insgesamt dennoch deutlich eingeschränkt (10, 11).

2.2.9 Prävention

Nach großvolumiger Parazentese kann das Auftreten eines HRS oftmals durch den Einsatz von Albumin als Plasmaexpander verhindert werden. Dabei sollten die Patienten 6 - 8 g Albumin pro abgelassenem Liter Aszitesflüssigkeit erhalten (10, 29).

2.3 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation (LTx) stellt die einzige kurative Behandlungsmethode der fortgeschrittenen Leberzirrhose und des hepatorenenalen Syndroms dar (54).

Die erste Lebertransplantation wurde 1963 von T.E. Starzl durchgeführt und die technische Durchführung soweit verbessert, dass sie mittlerweile als Routineeingriff an Leber- und Transplantationszentren erfolgt. Entscheidend für die klinische Etablierung der Lebertransplantation war zudem die Entwicklung von Immunsuppressiva-Regimen, die eine akute und/oder chronische Abstoßung zuverlässig verhindern können.

Die Leberzirrhose stellt mit mehr als 60% die häufigste Lebertransplantationsindikation dar, bei knapp der Hälfte dieser Patienten ist die Leberzirrhose ethyltoxischer Ätiologie (15, 55).

2.3.1 Organisation

Das Transplantationsmanagement wird auf verschiedene Organisationen mit unterschiedlichen Zuständigkeitsbereichen aufgeteilt (56).

Alle Patienten, die eine Spenderleber benötigen und sich für eine Transplantation eignen, werden auf einer Warteliste registriert (57). Diese Wartelisten zur Organvermittlung werden von einer ständigen, interdisziplinären und organspezifischen Transplantationskonferenz eines jeden Transplantationszentrums geführt. Diese Konferenz entscheidet über die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste und auch über seine Abmeldung (58). Eine Transplantationskonferenz muss aus mindestens einem Transplantationschirurgen, einem Gastroenterologen bzw. Hepatologen, einem Anästhesisten sowie einem unabhängigen Vertreter der Leitung des Transplantationszentrums bestehen (56).

Die Transplantationszentren übermitteln die Daten der gelisteten Patienten an die Vermittlungsstelle Eurotransplant, welche die Verteilung der Spenderorgane in acht Ländern koordiniert. Neben Deutschland ist Eurotransplant auch für die Niederlande, Belgien, Kroatien, Luxemburg, Österreich, Ungarn und Slowenien zuständig und führt organspezifische gemeinsame Wartelisten für diese Länder (56, 57).

Die Koordinationsstelle für Organspende in Deutschland ist die DSO (Deutsche Stiftung für Organtransplantation). Sie ist nach Feststellung des Hirntodes eines potentiellen Organspenders für alle Belange, die die Organspende betreffen, zuständig. Die DSO ist z.B. für die Identifikation potentieller Spender bzw. die Mitteilung über deren festgestellten Hirntod, die Explantation der Organe und die deutschlandweite Verbringung der Organe zum Organempfänger verantwortlich (56, 57).

2.3.2 Voraussetzungen für Spender

Voraussetzung für eine Organtransplantation ist die Zustimmung des Spenders.

In Deutschland gilt seit dem 1. November 2012 die Entscheidungslösung. Genauso wie bei der vorher gültigen, erweiterten Zustimmungsregelung, dürfen laut des Transplantationsgesetzes in Deutschland nur die Organe derjenigen verstorbenen Patienten gespendet werden, die zu Lebzeiten aktiv einer Organspende zugestimmt haben, oder deren Angehörige den mutmaßlichen Willen des Verstorbenen im Sinne einer Zustimmung zu einer postmortalen Organspende interpretieren (57, 59). Seit 2012 informieren alle Krankenversicherungen ihre Versicherten außerdem regelmäßig zum Thema Organspende, versenden Organspende-Ausweise und fordern die Versicherungsnehmer dazu auf, eine Entscheidung zu diesem Thema zu treffen (57). Des Weiteren ist die Entnahme von Organen und Geweben nur zulässig, wenn der endgültige, irreversible Ausfall der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms eines Spenders durch zwei erfahrene Fachärzte unabhängig voneinander festgestellt wurde (60).

2.3.3 Voraussetzungen für Empfänger

Um die guten Ergebnisse, die heutzutage in der Lebertransplantation erzielt werden, gewährleisten zu können, ist eine gründliche Evaluation geeigneter Patienten und des richtigen Zeitpunktes der Transplantation erforderlich (42).

Damit ein Patient auf die Warteliste für eine Lebertransplantation aufgenommen werden kann, muss zunächst evaluiert werden, ob dafür tatsächlich eine Notwendigkeit besteht. Die medizinische Indikation zur Lebertransplantation als Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste ist gegeben, wenn der Patient unter einer nicht-

rückbildungsfähigen, fortschreitenden Erkrankung oder einem genetischen Defekt leidet, die sein Leben gefährden oder seine Lebensqualität hochgradig einschränken, wenn keine akzeptable, alternative Behandlungsmöglichkeit besteht und die Erkrankung durch eine Transplantation erfolgreich behandelt werden kann (58).

Außerdem muss geprüft werden, ob Einwände gegen einen solchen Eingriff vorliegen, die ein erheblich erhöhtes operatives Risiko darstellen oder Anlass zum Zweifel am langfristigen Erfolg der Transplantation geben (58).

Aufgrund des schlechten Outcomes gelten Erkrankungen wie Leberzellkarzinome (>5 cm oder >3 Herde über 2 cm), Gallengangskarzinome, Lebermetastasen und ausgedehnte Pfortaderthrombosen (aufgrund mangelnder Blutversorgung der transplantierten Leber) als absolute Kontraindikationen (42).

Weiterhin kann neben extrahepatischen, malignen Erkrankungen und schwerwiegenden Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, der Lunge oder anderer Organe, auch ein schlechter Allgemeinzustand eines Patienten das Operationsrisiko erheblich erhöhen. Infektionserkrankungen und entzündliche Foci sollen ausgeschlossen werden, da sie durch die Immunsuppression einen fulminanten Verlauf nehmen können (42, 57, 58). Um relative und absolute Kontraindikationen auszuschließen, werden verschiedene, obligate Voruntersuchungen (siehe **Tabelle 3**) durchgeführt (61).

Ebenfalls eine wichtige Kontraindikation für die Lebertransplantation stellt eine mangelnde Compliance des Patienten dar (58). Von ihr ist der langfristige Erfolg der Transplantation aufgrund der lebenslangen Notwendigkeit einer medizinischen Überwachung und Einnahme von Immunsuppressiva maßgeblich abhängig. So müssen die Patienten nicht nur im Vorfeld dazu bereit sein, die teilweise invasiven Untersuchungen zur Evaluation durchführen zu lassen, sie müssen ebenfalls während der Zeit, in welcher sie sich auf der Warteliste befinden, wöchentlich ihren Gesundheitszustand an die betreuende Station übermitteln und alle drei Monate zur stationären Re-Evaluation erscheinen. Es müssen diverse Impfungen durchgeführt sowie bei Hepatitis B eine antivirale Therapie und bei HCC der Versuch einer Tumorkontrolle z.B. mittels Chemo-Embolisation unternommen werden. Zudem müssen die Patienten jederzeit per Mobiltelefon erreichbar sein, damit

ein geeignetes Organ ohne Verzögerung transplantiert werden kann. Nach der Transplantation müssen die Patienten auch im Langzeitverlauf zuverlässig zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erscheinen und die kontinuierliche Einnahme der Immunsuppressiva auch bei Nebenwirkungen gewährleisten. Daher ist ein psychiatrisches Konsil zur Sicherstellung des langfristigen Therapieerfolges obligat und ebenso wichtig wie die Ergebnisse der zahlreichen apparativen Untersuchungen (42, 61).

Einen bedeutsamen Anteil der potentiellen Transplantationskandidaten stellen die Patienten mit ethyltoxisch bedingter Leberzirrhose dar, bei denen die Aufnahme auf die Warteliste erst nach sechsmonatiger Einhaltung einer absoluten Alkoholabstinenz erfolgen kann (55, 58).

Zur Überprüfung der Einhaltung dieser Abstinenz können verschiedene Laborparameter wie Ethylglucuronid im Urin oder im Haar und Carbohydrate-Deficient-Transferrin im Serum bestimmt werden (58).

Weiterhin sollte die Beurteilung des Suchtverhaltens erfolgen. Auch Patienten mit ethyltoxisch bedingter Leberzirrhose, die bereits auf der Warteliste stehen, sollen weiterhin eine totale Alkoholabstinenz einhalten. Dies sollte mindestens alle drei Monate kontrolliert werden. In Notfällen darf von dieser Regel nach individueller Entscheidung abgewichen werden (58). Die Zusammenschau der Ergebnisse der Untersuchungen und Konsile stellt die Basis für die Entscheidung der Transplantationskonferenz über die Eignung des Patienten zur Listung für eine Transplantation dar (42).

Kontraindikationen für eine LTx

Absolute Kontraindikationen

- Cholangiozelluläres Karzinom
- HCC mit Gefäßinvasion / Fernmetastasen
- Extrahepatische Malignome
- Langstreckige Pfortaderthrombose oder Mesenterialvenenthrombose
- Sepsis
- AIDS
- Schwere kardiale oder pulmonale Funktionseinschränkung
- Pulmonale Hypertonie (systolischer Blutdruck >60 mmHg)
- aktiver Alkohol- oder Drogenkonsum
- Schwere psychische Erkrankungen
- Fehlende Compliance

Relative Kontraindikationen

- Hepatitis B mit hoher Viruslast (Vorbehandlung notwendig)
- Pfortaderthrombose
- Echinococcus alveolaris
- Ausgedehnte frühere Operationen
- Fortgeschrittene Mangelernährung
- Pulmonale Hypertonie (systolischer Blutdruck 45-60 mmHg)
- Schwere Dysplasien im Kolon (z.B. bei PSC)
- Nikotinabusus
- Psychosoziale Probleme
- Eingeschränkte Compliance
- Alter >60

Tabelle 2 Kontraindikationen für eine LTx (61)

Voruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen für eine LTx

Laboruntersuchungen (obligat)

- Allgemeine Laborwerte: Ammoniak, Fibrinogen, AT III, Faktor V, TSH, T3, T4, alpha-1-Antitrypsin, Coeruloplasmin, Ferritin, Transferrin-Sättigung, IgG, IgA, IgM, AFP, HbA1c, Kreatininclearance, Natrium und Kalium im 24h Urin, Urinstatus
- Virusserologien: Hepatitis (A, B, C, E), Syphilis, Toxoplasma, Herpes, HHV-6, CMV, EBV, VZV und HIV; Auto-AK: ANA, AMA, Anti-M2, LKM, SLA, SMA, p-ANCA

Technische Untersuchungen (obligat)

- Röntgenthorax, Ruhe- u. Belastungs-EKG, Echokardiographie, Lungenfunktionsprüfung
- Oberbauchsonographie mit Gefäßdoppler, MRT/CT-Leber
- Gastroskopie
- Panorama-Zahnaufnahme, Röntgen der Nasennebenhöhlen (Fokusausschluss)

Konsiliaruntersuchungen (obligat)

- Psychiatrie
- Zahnärztliche und HNO-ärztliche Untersuchung zum Ausschluss eines entzündlichen Fokus im Kopf-Hals-Bereich
- Gynäkologie (>40 Jahre)
- Chirurgie
- Anästhesie

Technische Untersuchungen

(fakultativ bei Hinweisen oder Risikofaktoren für relevante Erkrankungen)

- Leberbiopsie
- Angiographie der Leber
- MRCP, ERCP (bei PSC)
- Herzkatheter, Myokardszintigraphie
- Koloskopie (>55 Jahre, PSC)
- CT-Thorax, Schädel-CT, Skelettszintigraphie (obligat bei HCC)
- Knochendichte

Tabelle 3 Voruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen für eine LTx (61)

Bei akutem Leberversagen werden lediglich absolute Kontraindikationen sowie das Vorliegen einer Leberzirrhose ausgeschlossen, um eine Transplantation möglichst zeitnah gewährleisten zu können (61).

2.3.4 Organvermittlung

Die Vermittlung von Spenderorganen an deutsche Patienten erfolgt nach den Richtlinien der Bundesärztekammer, denen drei Kriterien für die Vergabe zugrunde liegen: Die Blutgruppenkompatibilität, die Dringlichkeit sowie die Konservierungszeit (57).

- **Blutgruppenkompatibilität:** Notwendig, da sich die Blutgruppenantigene auch auf der Zelloberfläche solider Organe wie der Leber befinden. Sie kann besonders durch die länderübergreifende Kooperation bei Eurotransplant gewährleistet werden (4, 57).
- **Dringlichkeit:** Seit 2006 werden die Organe nicht mehr nach Wartezeit, sondern nach Dringlichkeit und Erfolgsaussichten vergeben. Die Einschätzung dieser Kriterien erfolgt seither mit Hilfe des MELD-Scores. Unter Einbezug von Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin und der Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) kann objektiv bestimmt werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit endständiger Lebererkrankung ist, in den folgenden drei Monaten an dieser zu versterben (15, 56, 59).

Es kann ein individueller Wert zwischen 6 und 40 Punkten errechnet werden (siehe Formel **Tabelle 4**). Je höher die errechnete Punktzahl, desto höher das Risiko für einen Patienten, innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben und desto dringlicher die Indikation für eine Transplantation (55). So liegt die Drei-Monatsmortalität mit 6 Punkten bei 1%, mit 26 Punkten bei 28% und mit 40 Punkten bei 98% (58).

Notfälle wie Patienten mit akutem Leberversagen oder Transplantatabstoßung innerhalb von 14 Tagen, gehören der Kategorie „high urgency“ an und würden ohne Spenderleber

innerhalb weniger Tage oder Wochen versterben. Diese Patienten werden bevorzugt und haben, auch ohne die Berechnung des MELD-Scores, Priorität. Die Reihenfolge der Vergabe innerhalb dieser Patientengruppe erfolgt nach Wartezeit (56, 57).

Formel zur Berechnung des MELD-Scores:

$$[10 \times (0,957 \ln(\text{Serumkreatinin in mg/dl}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin in mg/dl}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)]$$

Tabelle 4 Formel zur Berechnung des MELD-Scores (55)

Der Einsatz des MELD-Scores für die Priorisierung von Patienten zur LTx bevorzugt die Organzuteilung an die am schwersten erkrankten Patienten. Unter besonderen Umständen wird die Dringlichkeit einer LTx allerdings durch den MELD-Score nicht ausreichend abgebildet, beispielsweise bei Patienten mit HCC, bei denen trotz einer erhaltenen Leberfunktion die Überlebensprognose aufgrund der malignen Grunderkrankung in der Leber deutlich eingeschränkt ist (15). Auch bei anderen Grunderkrankungen wie PSC, familiärer Amyloidose, Zystenleber und Mukoviszidose, ist der berechnete MELD-Wert (labMELD-Score) nicht ausreichend geeignet, die Dringlichkeit der Transplantation einzuschätzen. In diesen Fällen wird nach dem Standard-Exception-Konzept für den Patienten ein sogenannter zugewiesener MELD-Score (matchMELD) vergeben, der Patienten mit bestimmten Erkrankungen bei Erfüllung festgelegter Kriterien eine höhere Drei-Monats-Letalität zuerkennt.

- **Konservierungszeit und Wartezeit:** Bei gleichem MELD-Score wird der geografisch nähere Empfänger bevorzugt, da die überbrückte Zeit von der Entnahme bis zur Transplantation hinsichtlich eines Funktionsverlustes der Leber möglichst kurzgehalten werden sollte. Auch die Wartezeit wird hier berücksichtigt, welche mit der Listung bei Eurotransplant beginnt (42, 57).

Die Vermittlungsfähigkeit postmortal gespendeter Organe kann durch Funktionsminderung oder Vorerkrankungen des Spenders eingeschränkt sein. Auch eingeschränkt vermittelbare Organe werden beim Vermittlungsverfahren berücksichtigt. Kriterien für die Einschränkung der Vermittlungsfähigkeit sind vor allem maligne Tumoren, Drogenabusus, Virushepatitis-Infektionen, Sepsis oder Meningitis (58).

Kriterien für eingeschränkte Vermittelbarkeit der Leber (Marginalitätskriterien)

- Alter des Spenders >65 Jahre
- Intensivtherapie einschließlich Beatmung des Spenders >7 Tage
- Adipositas des Spenders mit BMI >30
- Fettleber (histologisch gesichert) >40%
- Serumnatrium >165 mmol/l (letzter Wert vor der Spendermeldung)
- Serum-GOT oder Serum-GPT >3 x normal (letzter Wert vor der Spendermeldung) oder
- Serumbilirubin >3 mg/dl (letzter Wert vor der Spendermeldung)

Tabelle 5 Kriterien für eingeschränkte Vermittelbarkeit der Leber (Marginalitätskriterien) (58)

2.3.5 Organmangel

In Deutschland herrscht ein Mangel an Spenderorganen (15). Im Jahr 2018 befanden sich beispielsweise 1301 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation, insgesamt wurden jedoch nur 877 Lebertransplantationen vorgenommen (57). Somit stehen weit mehr Patienten auf der Warteliste als Transplantationen durchgeführt werden. Es gibt dennoch eine Reihe von alternativen Möglichkeiten zur Transplantation, zu denen die Prävention von Lebererkrankungen, medikamentöse Therapieansätze wie eine Terlipressin- oder HCV-Therapie, aber auch die Lebendorganspende gehören.

2.3.6 Prognose

Auch der Zustand der gespendeten Organe wird tendenziell eher schlechter, da die Spender aufgrund sinkender Zahlen der Unfalltoten im Straßenverkehr immer älter werden (15). Dies führt zu erhöhter Akzeptanz erweiterter Kriterien

für Spenderorgane z.B. mit Leberparenchymverfettung, von Spendern mit höherem Spenderalter oder Patienten mit vorangegangenen langen Intensivbehandlungszeiten (55).

Seit der Einführung des MELD-Systems können deshalb die teilweise in ihrer Funktion eingeschränkten Spenderorgane und ebenso die geschwächeren Empfänger den Belastungen der Transplantation weniger standhalten, sodass das Ein-Jahres-Überleben der Patienten schon kurz nach der Einführung des MELD-Scores von knapp unter 90% auf 75,8% absank. Dies kommt vor allem durch Transplantationen bei Patienten mit einem MELD-Score von >30 Punkten zustande (Ein-Jahres-Patientenüberleben 52,6%) (62).

Andererseits steigt die Prognose insgesamt durch zunehmende Verbesserung der gesamten Organisation und Logistik sowie beispielsweise der Konservationsmethoden. Die Hospitalletalität nach einer Lebertransplantation beträgt in den ersten 30 Tagen ca. 5 - 10%, die Ein-Jahres-Überlebensrate wird mit >90% angegeben (4).

3. Patienten und Methoden

3.1 Allgemein

Über einen Zeitraum von 40 Monaten – von April 2013 bis August 2016 – wurden alle 106 Patienten, die in der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgrund der Erstmanifestation eines hepatorenenalen Syndroms mit einer Kombinationstherapie aus Terlipressin und Humanalbumin behandelt wurden, prospektiv erfasst.

Die Patienten wurden vor der schriftlichen Erteilung ihres Einverständnisses zur Teilnahme an unserer Observationsstudie jeweils in einem persönlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt und willigten ein. Daten derjenigen Patienten, die die Teilnahme ablehnten, wurden entsprechend nicht erhoben.

Die Diagnosestellung des hepatorenenalen Syndroms erfolgte durch den behandelnden Arzt nach den Leitlinien der Fachgesellschaften (8, 9, 12).

Die intravenöse Darreichung des Terlipressins erfolgte kontinuierlich über einen Perfusor (4mg/24h) oder alle sechs Stunden als Bolusinjektion (je 1 mg).

Die begleitende Albumintherapie wurde täglich mit einer Dosis von 40 mg Humanalbumin i.v. durchgeführt.

Unsere Studie wurde durch das Ethik-Komitee der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt und im Sinne der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Aktenzeichen (837.052.12 (8153))).

3.2 Kohorten

Das Patientenkollektiv wurde zur detaillierteren Auswertung, insbesondere in Hinblick auf Auswirkungen der Therapie bei Patienten, die für eine Lebertransplantation in Frage kamen, in drei Kohorten eingeteilt. Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv (Gesamtkohorte, n = 106) untersucht, im nächsten Schritt wurden alle Patienten aus dieser Kohorte, die für eine LTx prinzipiell infrage kamen, gesondert untersucht (LTx-Kandidaten-Kohorte, n = 39). In der letzten Kohorte wurden diejenigen Patienten aus der LTx-Kandidaten-Kohorte betrachtet, die letztendlich tatsächlich eine Lebertransplantation erhalten haben (LTx-Kohorte, n = 25).

Übersicht Kohorten

Gesamtkohorte: 106 Patienten



LTx-Kandidaten-Kohorte: 39 Patienten



LTx-Kohorte: 25 Patienten

Abbildung 3 Übersicht Kohorten

3.3 Erhobene Patientencharakteristika

Bei der Aufnahme wurden zunächst relevante klinische Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfasst. Hierzu gehören das Geschlecht und das Alter sowie der HRS-Typ der Erkrankung, das Vorliegen eines HCC, die Ätiologie des HRS bzw. der Leberzirrhose und der aktuelle Auslöser des HRS. Außerdem wurde dokumentiert, ob Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose weiterhin einen floriden Alkoholkonsum betrieben und ob sie eine hepatische Enzephalopathie oder einen Aszites aufwiesen.

3.4 Erhobene Laborparameter bei Aufnahme und Entlassung

- Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl)
- Albuminkonzentration im Serum (mg/dl)
- Bilirubinkonzentration im Serum (mg/dl)
- INR
- CRP-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Leukozyten im Serum (/ μ l)

Außerdem wurden der Child-Pugh-Score und der MELD-Score errechnet.

Darüber hinaus wurden während der Terlipressintherapie jeweils zu Therapiebeginn, also am Tag der ersten Terlipressingabe und bei Therapieende, also am letzten Tag der Medikamentenverabreichung die folgenden Laborwerte und klinischen Charakteristika erhoben:

- Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl)
- Natriumkonzentration im Serum (mmol/l)
- CRP-Konzentration im Serum (mg/dl)

- Leukozyten im Serum (/μl)
- Harnstoffkonzentration im Serum (mg/dl)
- Bilirubinkonzentration im Serum (mg/dl)
- INR
- Diastolischer und Systolischer Blutdruck (mmHg)
- Diurese (ml)

Der MELD-Score wurde nur für den ersten Therapietag errechnet.

Im Therapieverlauf wurden außerdem die minimale Serumnatriumkonzentration sowie der Natriumgehalt im Urin dokumentiert. Des Weiteren wurden die Dauer der Terlipressintherapie jedes Patienten sowie die kumulative Albumin- und Terlipressindosis festgehalten. Darüber hinaus wurden folgende Laborparameter an Tag 3 der Therapie erhoben:

- Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl)
- Harnstoffkonzentration im Serum (mg/dl)

Für die 25 transplantierten Patienten der LTx-Kohorte wurden zusätzliche Daten erhoben:

- Behandlungsdauer auf der Intensivstation (ICU):
 - Anzahl der Behandlungstage auf der ICU im gesamten stationären Aufenthalt
 - Anzahl der postoperativen ICU-Tage von der Lebertransplantation bis zur ersten Verlegung von der ICU auf eine periphere Station
 - Anzahl der Tage auf der ICU perioperativ unmittelbar vor und nach einer Lebertransplantation
- Beatmungstage insgesamt
- Beatmungstage nach der LTx
- Tage von Terlipressin-Therapiebeginn bis zur LTx
- Nierenretentionsparameter je 30, 90, 180 und 365 Tage nach der LTx
- SOFA¹- und SAPS2²-Score direkt nach der LTx, 1 Tag post LTx und am Tage der Verlegung von der ICU auf eine periphere Station

¹ Der SOFA-Score wird in der Intensivmedizin zur Erkennung einer akuten Organdysfunktion und auch als Prädiktor der Mortalität herangezogen. SOFA steht für „Sequential Organ Failure

- Peri- und postoperative Komplikationen
- Nierenersatztherapie nach LTx
- Überleben 30, 90, 180, 360 Tage nach der LTx

3.5 Gruppeneinteilungen

3.5.1 Responder / Non-Responder

Um die Auswirkungen der Terlipressintherapie beurteilen zu können, wurde das Patientenkollektiv in Patienten, die auf das Terlipressin ansprachen (im Folgenden Responder) und solche, bei denen kein Therapieansprechen auf die Verabreichung des Medikamentes beobachtet werden konnte (im Folgenden Non-Responder), eingeteilt und die beiden Gruppen hinsichtlich der erhobenen Patientencharakteristika verglichen.

Das Ansprechen der Patienten auf die Terlipressintherapie wurde nach der Definition des Internationalen Ascites Clubs beurteilt (5). Dort wird es unterteilt in ein komplettes Ansprechen, definiert als Abfall der Serumkreatininkonzentration auf $<1,5$ mg/dl während der Therapie und ein partielles Ansprechen, definiert als Abfall der Serumkreatininkonzentration um mindestens 50% gegenüber des Ausgangswertes, während die Serumkreatinin-Konzentration aber $>1,5$ mg/dl bleibt. Das Nicht-Ansprechen wird definiert als Serumkreatininkonzentration $>1,5$ mg/dl und $<50\%$ iger Serumkreatininabfall bis Therapieende.

Assessment“. Die Überwachung der Lungen-, Nieren-, Leber-, ZNS- und Kreislauffunktion sowie des Blutbildes erfolgen über die Beobachtung des Oxygenierungsindex (P_aO_2/FiO), des Kreatinins, des Bilirubins, des mittleren arteriellen Blutdrucks, des Thrombozytenabfalls und der Ermittlung der Glasgow-Coma-Scale. Je nach Größe des Parameters können 1 bis 4 Punkte pro Parameter vergeben werden. Für Normalwerte werden 0 Punkte vergeben. Schon ein Anstieg von mehr als 2 Punkten spricht für mindestens eine Organdysfunktion. Sofern der Score vorher nicht erfasst worden ist, gilt der Vergleichswert 0.

² Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wird ebenfalls zur übersichtlichen Einschätzung des Patientenzustands bei Intensivpatienten genutzt. Es werden das Alter, die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Temperatur, der Oxygenierungsindex (P_aO_2/FiO), die Urinausscheidung, verschiedene Laborparameter (Harnstoff, Leukozyten, Natrium, Kalium, Bikarbonat, Bilirubin), die Vorerkrankungen des Patienten, der Einweisungsgrund sowie die Glasgow-Coma-Scale berücksichtigt. Je nachdem, in welchem Maße die Werte erhöht oder zu niedrig sind, werden Punkte vergeben. Die möglichen zu vergebenden Punkte variieren je nach Parameter (siehe dazu **Tabelle A 4** im Anhang). Die höchsten Punktzahlen werden addiert. Mögliche Zahlenwerte sind 0 bis 163 Punkte insgesamt.

Diese Daten wurden im Nachhinein von den Intensivstationen bezogen und waren nicht für jeden Patienten vollständig, sodass die Fallzahl n bei der Ergebnisdarstellung dieser Scores abweicht und gesondert aufgeführt wird.

In unserem Kollektiv fassten wir die Patienten mit komplettem Ansprechen, sowie die Patienten mit partiellem Ansprechen als Responder in einer Gruppe zusammen.

3.5.2 LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten

Weiterhin wurde die Kohorte in Patienten, die prinzipiell für eine Lebertransplantation in Frage kamen (n = 39) und in solche, für die dagegen Kontraindikationen³ vorlagen, aufgeteilt (n = 67).

3.5.3 HRS-Typ1 / HRS-Typ 2

Der HRS-Typ 1 ist als Verdopplung des Serumkreatinins auf über 2,5 mg/dl (226 mmol/l) innerhalb von zwei Wochen definiert, der Typ 2 ist charakterisiert durch einen stabilen oder langsam fortschreitenden Verlauf mit Serumkreatininkonzentrationen zwischen 1,5 mg/dl und 2,5 mg/dl und häufig refraktärem Aszites (8, 9).

Im klinischen Alltag sind nicht immer Serumkreatininwerte aus den einer stationären Aufnahme vorangegangenen zwei Wochen verfügbar. In Anbetracht der raschen Progredienz sowie der ungünstigen Prognose eines HRS-Typ 1 bei verzögertem Behandlungsbeginn wurden in einigen Untersuchungen und in unserer Studie Patienten mit einem Serumkreatinin von 2,2 mg/dl als HRS-Typ 1 klassifiziert, sofern ein rascher Anstieg des Serumkreatinins zu beobachten war und ein baldiges Erreichen der 2,5-mg/dl-Schwelle ohne Terlipressinbehandlung erwarten ließ.

3.5.4 Weitere Gruppeneinteilungen

3.5.4.1 Differenz der Mediane für einige Laborparameter der Responder und Non-Responder

Um die Veränderung einiger Laborcharakteristika der Patienten direkt vergleichen zu können, wurden die Differenzen dieser Werte von der Aufnahme und Entlassung, bzw. Therapiebeginn und -ende, gebildet. Dafür

³ Zu den Kontraindikationen zählen unkontrollierte systemische Infektionen, Malignomerkrankungen, fortgesetzter Alkoholabusus, schwere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, extrahepatische Manifestationen eines HCC, cholangiozelluläre Karzinome, ausgeprägte Hypoxie oder schwere pulmonale Hypertonie und eine inadäquate kardiale Funktion (62).

wurden jeweils die zum späteren Zeitpunkt ermittelten Laborwerte von den vorher erhobenen abgezogen.

Zur genaueren Betrachtung der Entwicklung des MELD-Scores zwischen stationärer Aufnahme und Entlassung wurde der Median des MELD-Scores bei stationärer Aufnahme und Entlassung ermittelt und die Differenz dann zwischen Respondern und Non-Respondern verglichen.

3.5.4.2 Metrische und binäre Parameter

Für den Vergleich der metrischen Daten der LTx-Kandidaten-Kohorte in Hinblick auf das Überleben wurden weitere Gruppeneinteilungen anhand des Medians der jeweiligen Parameter vorgenommen. Eine Gruppe stellten die Patienten dar, deren Werte sich oberhalb des Medians der jeweiligen Variable befanden. Die zweite Gruppe bildeten die Patienten, deren Werte sich unterhalb des Medians der Variable befanden. Im Anschluss wurden die Überlebenszeiten der beiden gebildeten Gruppen verglichen.

Bei Gruppen, in denen bei weniger als der Hälfte der Patienten ein Ereignis eintrat, kann eine mediane Überlebenszeit statistisch nicht bestimmt werden.

3.5.4.3 Weitere Einteilungen der Gesamtkohorte

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Überlebenszeiten bei Respondern und Non-Respondern ausschließlich innerhalb der Gruppe der Non-LTx-Kandidaten (n = 67).

3.6 Überleben

Für die Beurteilung des Outcomes wurde das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Nierenersatzverfahren, das Überleben ohne Transplantation und das Überleben sowohl ohne Nierenersatzverfahren als auch ohne Transplantation für zwei verschiedene Kategorien betrachtet.

Für die Untersuchung der Gesamtkohorte wurden jeweils zwei Gruppen verglichen, die LTx-Kandidaten (n = 39) und die Non-LTx-Kandidaten (n = 67), sowie die Gruppe der Responder (n = 54) mit der der Non-Responder (n = 52).

Für die LTx-Kandidaten-Kohorte wurden ebenfalls für die vier oben genannten Überlebenszeiten verschiedene metrische und binäre Patientencharakteristika betrachtet.

3.7 Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde SPSS 25 verwendet. Die Ergebnisse wurden, sofern nicht anders beschrieben, als Median oder als Mittelwert mit Standardabweichung einer Gruppenstatistik dargestellt. Vergleiche zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden bei normalverteilten, metrischen Daten mit dem t-Test, bei nicht-normalverteilten Daten mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der exakte Test nach Fisher wurde für den Zwei-Gruppen-Vergleich von binären Variablen eingesetzt.

Zur Analyse von Ereigniszeiten wurden Kaplan-Meier-Analysen (inklusive Log-Rank-Test) verwendet.

Die gesamte statistische Auswertung ist rein explorativ und erfolgt somit ohne Kontrolle des globalen Fehlers erster Art. Es kam daher keine multiple Testkorrektur zum Einsatz. Bei einem kleinen p-Wert kann deshalb nur von statistischer Relevanz, jedoch nicht von statistischer Signifikanz gesprochen werden.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkohorte (n = 106)

Zunächst wurde der Ausgangszustand der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erfasst. Hierzu wurden relevante klinische und laborchemische Charakteristika der Patienten bei stationärer Aufnahme erhoben.

4.1.1 Beschreibung der Gesamtkohorte

4.1.1.1 Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme

Die Patienten waren im Durchschnitt 58 Jahre alt und zumeist männlich (67%). Bei der Aufnahme hatten 37 (34,9%) von ihnen eine overt hepatische Enzephalopathie und insgesamt 22 (20,8%) betrieben bei Leberzirrhose weiterhin einen floriden Alkoholkonsum. 101 Patienten hatten eine LCI mit Aszites, eine Person eine alkoholische Steatohepatitis und vier weitere eine andere Diagnose. Die LCI war zumeist nutritiv toxischer Genese im Sinne einer alkoholischen Leberschädigung (81 Patienten, 76,4%), bei sieben Patienten (17,9%) war eine Hepatitis C die Ursache der LCI, bei 17 Patienten (16%) spielten andere Ätiologien eine Rolle. 54 von 106 Patienten (50,9%) erfüllten die Kriterien für ein HRS-Typ 1, 52 Patienten wurden aufgrund der klinischen Charakteristika und Laborwerte der HRS-Typ-2-Kohorte zugeordnet. Bei 105 Patienten wurde bei Aufnahme ein Aszites festgestellt, bei 88 dieser Patienten war dieser punktabel. 21 (19,8%) Patienten hatten zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom.

Bei der Aufnahme lag die Serumalbuminkonzentration im Durchschnitt bei 23,2 mg/dl, das Bilirubin bei 10,1 mg/dl, das Serumkreatinin bei 2,3 mg/dl, das C-reaktive Protein (CRP) bei 39,8 mg/dl, die Leukozyten bei $10,3/\mu\text{l}$ und der INR-Wert bei 1,7. Die errechneten Child-Pugh-Punkte lagen im Schnitt bei 11,2 Punkten – entsprechend der Kategorie Child C – die MELD-Punkte wurden bei Aufnahme im Durchschnitt mit 24,7 Punkten errechnet.

Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme	n = 106
Geschlecht - Anzahl (%)	
• Männlich	71 (67)
• Weiblich	35 (33)
Alter - Jahre	
• Mittelwert	58
• Standardabweichung	10
Child-Pugh - Punkte	
• Mittelwert	11,2
• Standardabweichung	1,7
HCC - Anzahl (%)	
• Ja	21 (20)
• Nein	85 (80)
HRS-Typ - Anzahl (%)	
• Typ 1	54 (51)
• Typ 2	52 (49)
Ätiologie - Anzahl (%)	
• Nutritiv-toxisch	81 (76)
• HCV	19 (18)
• Sonstige	17 (16)
Serum-Kreatinin - mg/dl	
• Mittelwert	2,3
• Standardabweichung	1,3
Serum-Bilirubin - mg/dl	
• Mittelwert	10,1
• Standardabweichung	12,0
INR	
• Mittelwert	1,7
• Standardabweichung	0,5
MELD-Score - Punkte	
• Mittelwert	24,7
• Standardabweichung	7,9
CRP - mg/dl	
• Mittelwert	39,8
• Standardabweichung	36,9

Tabelle 6 Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme

Übersicht: **Tabelle A 1.1.1** und **A 1.1.2** im Anhang

4.1.1.2 Labor- und Patientencharakteristika bei Therapiebeginn

Die für die Erkrankung wesentlichen Laborcharakteristika wurden am Tag der ersten Terlipressingabe noch einmal erhoben: Hierbei betrug der Serumkreatininwert durchschnittlich 2,9 mg/dl, das CRP 47,6 mg/dl, der Harnstoff 57,7 mg/dl, die Leukozyten $9,6/\mu\text{l}$, das Serumnatrium 132 mmol/l, die Diurese am ersten Tag der Terlipressingabe betrug im Mittel 760 ml/d und für den MELD-Score wurden im Mittel 27,4 Punkte errechnet.

Bei Beginn der Terlipressintherapie betrug der mittlere systolische Blutdruck 104,1 mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck 61,8 mmHg.

Im Verlauf wurde bei den Patienten der Natriumgehalt im Urin untersucht; dies geschah jedoch nicht zu einem einheitlichen Zeitpunkt. Im Durchschnitt betrug die Urinnatriumkonzentration 40,6 mmol/l.

Übersicht: **Tabelle A 1.1.3** im Anhang

4.1.1.3 Vergleich LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten bei stationärer Aufnahme

Bei den Non-LTx-Kandidaten war der Anteil der Männer mit 74,6% höher als bei den LTx-Kandidaten (53,8%; $p = 0,034$). Außerdem hatten in der Gruppe der Non-LTx-Kandidaten tendenziell mehr Patienten ein HCC ($p = 0,078$). Als Ursache des HRS war in dieser Gruppe am häufigsten die ethyltoxische LCI vertreten; 29% von ihnen gaben einen floriden Alkoholkonsum an. Eine overte HE wurde in beiden Gruppen ähnlich häufig beobachtet ($p = 1,0$).

Hervorzuhebende Unterschiede der beiden Gruppen zeigten sich beim CRP. Bei den LTx-Kandidaten zeigte sich bei Aufnahme ein durchschnittliches CRP von 30,4 mg/dl, die Vergleichsgruppe wies bei stationärer Aufnahme ein deutlich höheres CRP mit einem Mittelwert von 45,3 mg/dl auf. Der **p-Wert** wurde mit **0,018** ermittelt.

Übersicht: **Tabellen A 1.2.1** und **A 1.2.2** im Anhang.

4.1.2 Therapieverlauf – LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten im Vergleich

4.1.2.1 Therapiebeschreibung bei Therapiebeginn

Relevante Unterschiede ergaben sich hier bei den erhobenen Werten für das Serumkreatinin, CRP und Serumnatrium.

Bei Beginn der Terlipressintherapie zeigte sich bei den Non-LTx-Kandidaten im Mittel eine Serumkreatininkonzentration von 2,6 mg/dl, wohingegen die Gruppe der LTx-Kandidaten eine durchschnittliche Serumkreatininkonzentration von 3,1 mg/dl aufwies (**p = 0,003**). Das CRP war in der Gruppe der LTx-Kandidaten mit 55,1 mg/dl zu Beginn der Therapie deutlich höher als in der Gruppe der Non-LTx-Kandidaten mit 34,7 mg/dl (**p = 0,010**). Die Gruppe der Non-LTx-Kandidaten hatte im Schnitt mit 133 mmol/l aber einen höheren Serumnatriumwert als die der LTx-Kandidaten (Mittelwert 130 mmol/l; **p = 0,007**).

Übersicht: **Tabelle A 1.2.3** im Anhang

4.1.2.2 Untersuchung der Therapieumstände

Die Dauer der Terlipressintherapie betrug im Median bei den LTx-Kandidaten vier Tage; bei den Non-LTx-Kandidaten fünf Tage. **Abbildung 4** zeigt die Dauer der Therapie im Gruppenvergleich. Der **p-Wert** beträgt **0,09**.

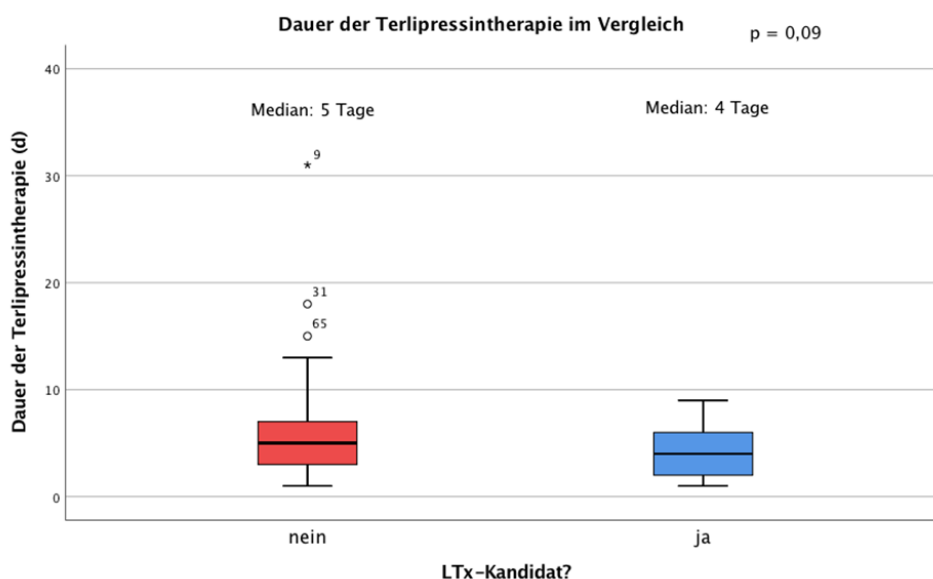


Abbildung 4 Dauer der Therapie – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten; p = 0,09

Insgesamt erhielten sowohl die LTx-Kandidaten als auch die Non-LTx-Kandidaten während einer Therapie-Episode im Median 20 mg Terlipressin. **Abbildung 5** zeigt die kumulative Terlipressindosis im Gruppenvergleich als Boxplot. Der **p-Wert** liegt bei **0,170**.

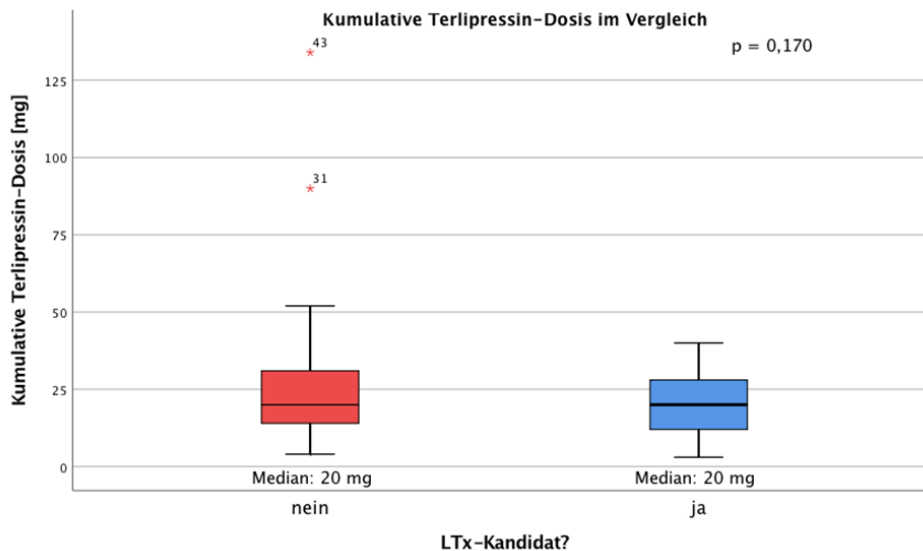


Abbildung 5 Terlipressin-Dosis – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten; p = 0,170

Weder die Anzahl der Therapietage noch die kumulative Terlipressindosis unterscheiden sich somit zwischen beiden Gruppen bedeutsam.

4.1.2.3 Laborcharakteristika im Therapieverlauf

Untersucht wurden die Labor- und Patientencharakteristika unter der Therapie mit Terlipressin an Therapietag 1, Tag 3 und am letzten Therapietag im Vergleich (Vergleichsgruppen: LTx-Kandidaten (n = 39) und Non-LTx-Kandidaten (n = 67)).

Bei der Untersuchung der Laborcharakteristika während der Terlipressintherapie fiel im Vergleich beider Gruppen auf, dass die LTx-Kandidaten im Therapieverlauf deutlich niedrigere Werte des Serumnatriums und des Serumkreatinins zeigten.

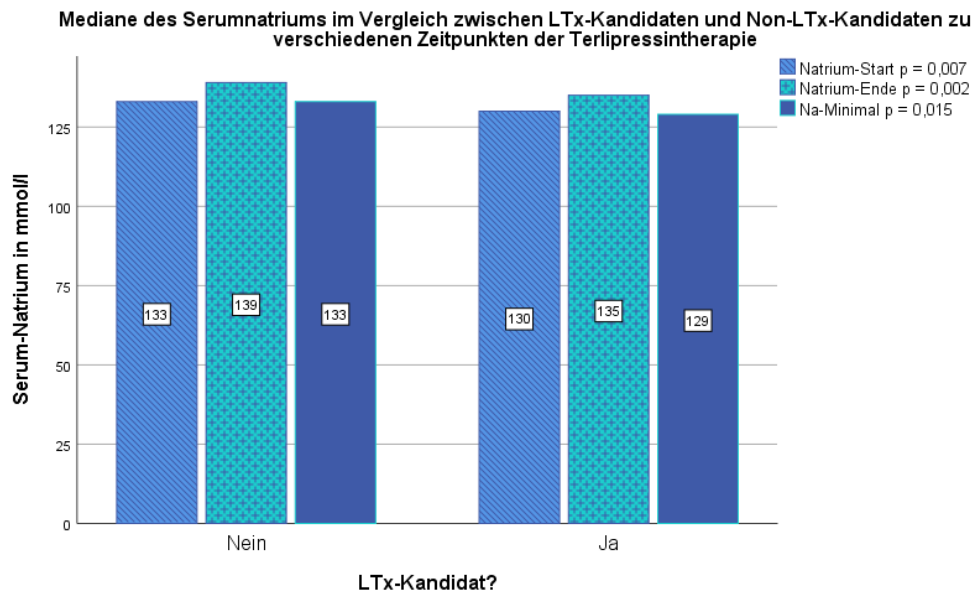


Abbildung 6 Serumnatrium – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten

Abbildung 6 zeigt die Konzentrationen des Serumnatriums zu Therapiebeginn und -ende sowie die minimale Serumnatriumkonzentration im Median jeweils im Vergleich für LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zu jedem dokumentierten Zeitpunkt war die Serumnatriumkonzentration der Non-LTx-Kandidaten höher als die der LTx-Kandidaten.

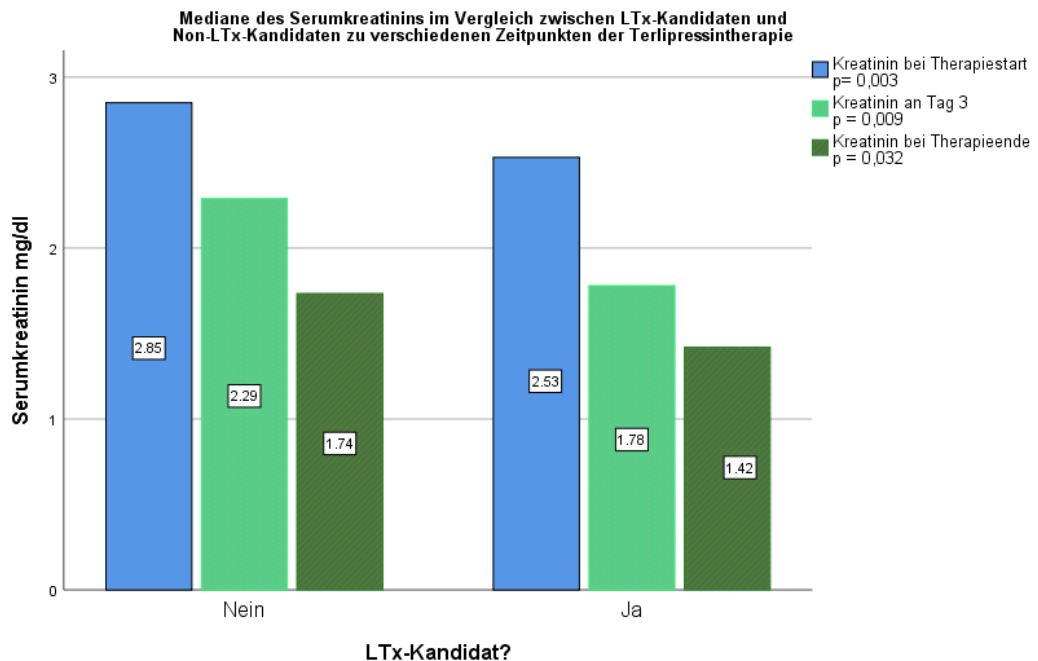


Abbildung 7 Serumkreatinin – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten

Abbildung 7 zeigt die Konzentrationen des Serumkreatinins jeweils zu Therapiebeginn, an Tag 3 der Terlipressintherapie sowie bei Ende der Therapie. Auch hier waren die Serumkreatininwerte bei den LTx-Kandidaten zu jedem Messzeitpunkt niedriger als die der Non-LTx-Kandidaten.

Übersicht: **Tabelle A 1.2.3** im Anhang

4.1.3 Responder unter den LTx-Kandidaten

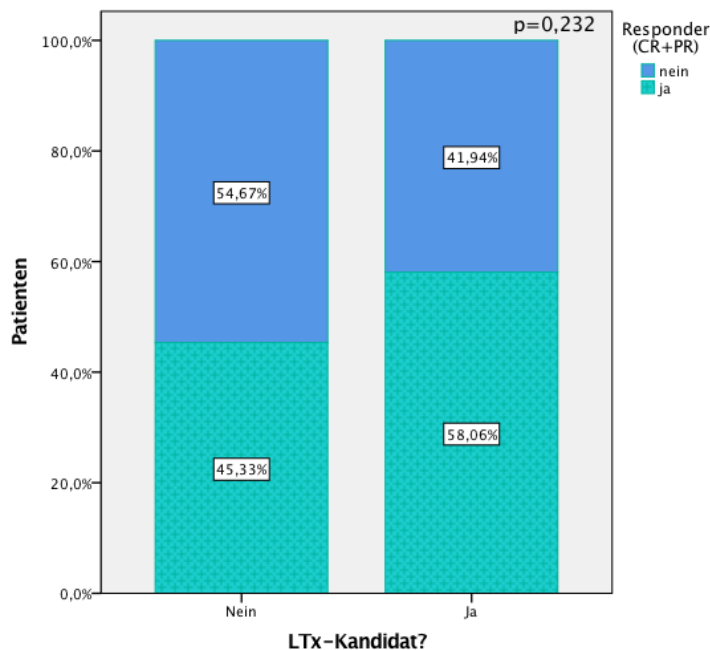


Abbildung 8 Responder unter den LTx-Kandidaten; p = 0,232

58,1% der LTx- Kandidaten und 45,3% der Non-LTx-Kandidaten waren Responder (**Abbildung 8**). Der **p-Wert** beträgt **0,232**. Somit zeigt sich statistisch kein Unterschied in der Verteilung.

4.1.4 Therapieverlauf – Responder und Non-Responder im Vergleich

4.1.4.1 Anzahl der Responder

Bei 54 der 106 Patienten, also 50,9%, konnte im Verlauf ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin dokumentiert werden. Davon konnte bei 50 Patienten (47,1%) ein komplettes Ansprechen beobachtet werden, 4 Patienten (3,8%) zeigten ein partielles Ansprechen.

4.1.4.2 Untersuchung der Therapieumstände

Obwohl die Dauer der Terlipressintherapie sich im Gruppenvergleich nicht unterschied ($p = 0,618$), zeigt sich ein deutlicher Unterschied der kumulativen Terlipressindosis, die die Patienten erhielten ($p = 0,026$).

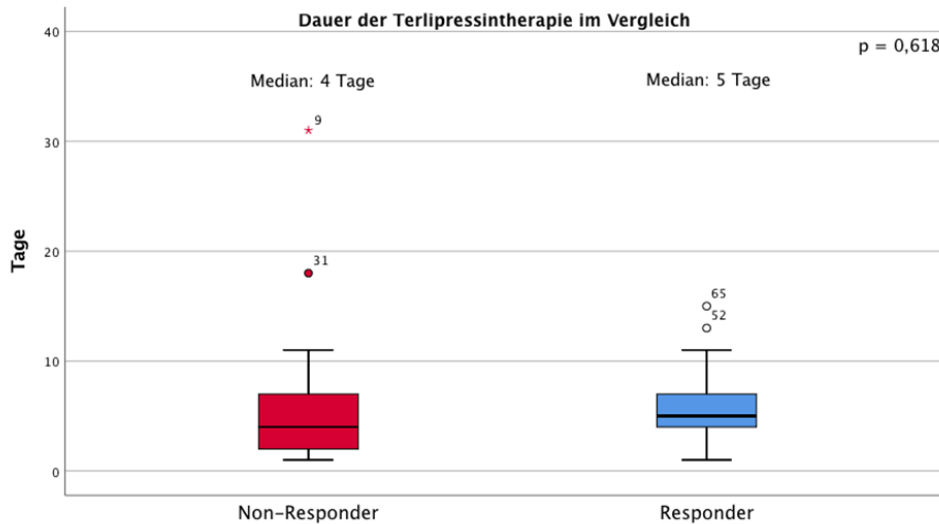


Abbildung 9 Dauer der Therapie – Responder / Non-Responder; $p = 0,618$

Responder hatten im Median eine Therapiedauer von fünf Tagen, während die Non-Responder für vier Tage die Therapie erhielten (**Abbildung 9**).

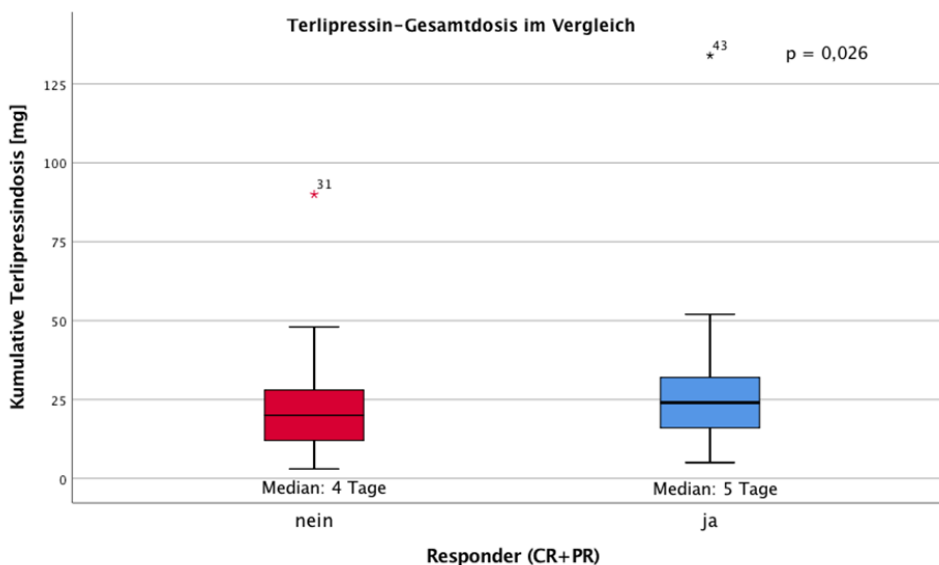


Abbildung 10 Terlipressin-Dosis – Responder / Non-Responder; $p = 0,026$

Responder erhielten im Median 24 mg Terlipressin, Non-Responder 20 mg (Abbildung 10).

4.1.4.3 Untersuchung prädiktiver Werte für das Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit Terlipressin

Weiterhin wurde untersucht, welche Aspekte mit dem Ansprechen auf das Terlipressin assoziiert sein könnten. Dazu wurden die Labor- und Patientencharakteristika der Responder und Non-Responder innerhalb der Gesamtkohorte verglichen.

Beim Vergleich der Gruppen waren das Albumin, das Bilirubin, der Child-Pugh-Score und MELD-Score, das Serumkreatinin, der INR-Wert und die overte HE bei der stationären Aufnahme der Patienten, das Serumnatrium und der MELD-Score bei Therapiebeginn von besonderem Interesse.

Die meisten dieser Vergleiche zeigten keine Hinweise für möglicherweise besseres Ansprechen der Patienten auf die Therapie.

Als möglicher prädiktiver Wert für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin ist der Serumnatriumwert zu Beginn der Terlipressintherapie hervorzuheben. Bei den Respondern war ein Mittelwert von 130,0 mmol/l, bei den Non-Respondern ein Mittelwert von 134,0 mmol/l dokumentiert worden (**p = 0,004**).

Eine Tendenz zeigt sich ebenso bei der Diurese, die bei den Respondern bei Terlipressinstart durchschnittlich 875,6 ml und bei den Non-Respondern 638,1 ml täglich betrug (**p = 0,058**); sowie beim diastolischen Blutdruck bei Terlipressinstart (Responder 60,4 mmHg, Non-Responder 63,2 mmHg, **p = 0,028**).

Übersicht: **Tabellen A 1.3** siehe Anhang.

4.1.4.4 Laborcharakteristika im Therapieverlauf

Die Untersuchung der Laborcharakteristika unter der Therapie mit Terlipressin erfolgte an Therapietag 1, Tag 3 und am letzten Therapietag.

Beim Vergleich dieser beiden Gruppen ergaben sich im Therapieverlauf deutliche Unterschiede der Retentionsparameter (Serumkreatinin und

Harnstoff) sowie des minimalen Natriums im Serum. Sie waren bei den Respondern – entsprechend der Definition von Ansprechen und Nicht-Ansprechen zu erwarten – deutlich niedriger als bei den Non-Respondern.

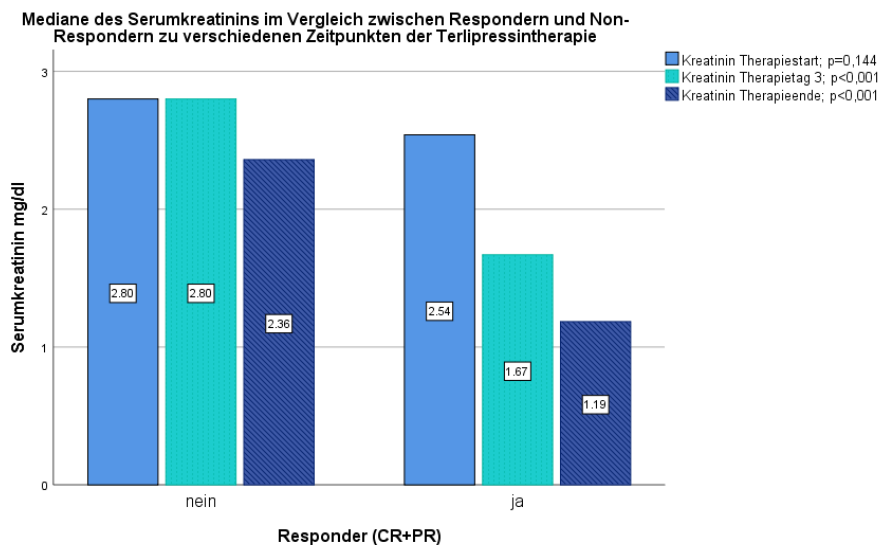


Abbildung 11 Serumkreatinin – Responder / Non-Responder

Abbildung 11 vergleicht die Serumkreatininkonzentrationen von Respondern und Non-Respondern im Therapieverlauf. Bei Therapiebeginn ist, auch wenn das Kreatinin sich bei den Respondern tendenziell geringer zeigte, noch kein eindeutiger Unterschied erkennbar ($p = 0,144$). An Tag 3 und am Ende der Terlipressintherapie war der Serumkreatininwert jeweils bei den Respondern deutlich geringer (jeweils $p < 0,001$).

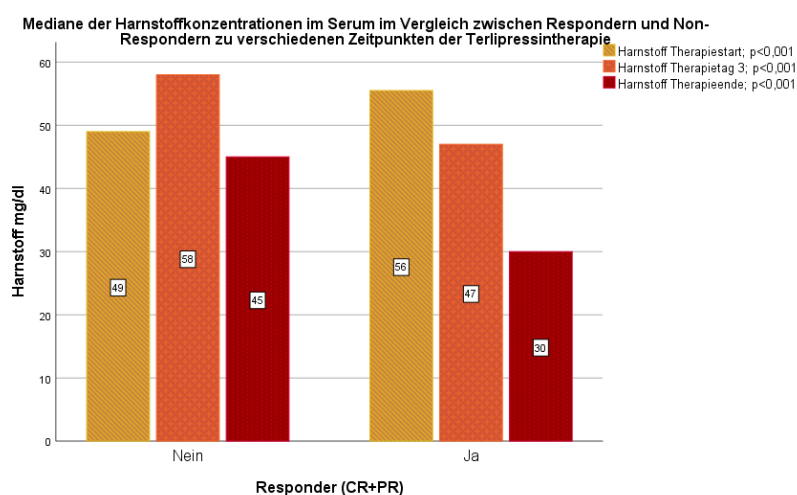


Abbildung 12 Harnstoff – Responder / Non-Responder

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Serumharnstoffkonzentration über den Therapiezeitraum im Gruppenvergleich. Ist zu Therapiebeginn statistisch noch

kein Unterschied erkennbar ($p = 0,907$), zeigt sich ab Therapietag 3 ein tendenziell ($p = 0,059$) und zum Ende der Therapie hin ein deutlich niedrigerer Harnstoffwert ($p < 0,001$) bei den Patienten, die auf die Therapie ansprachen.

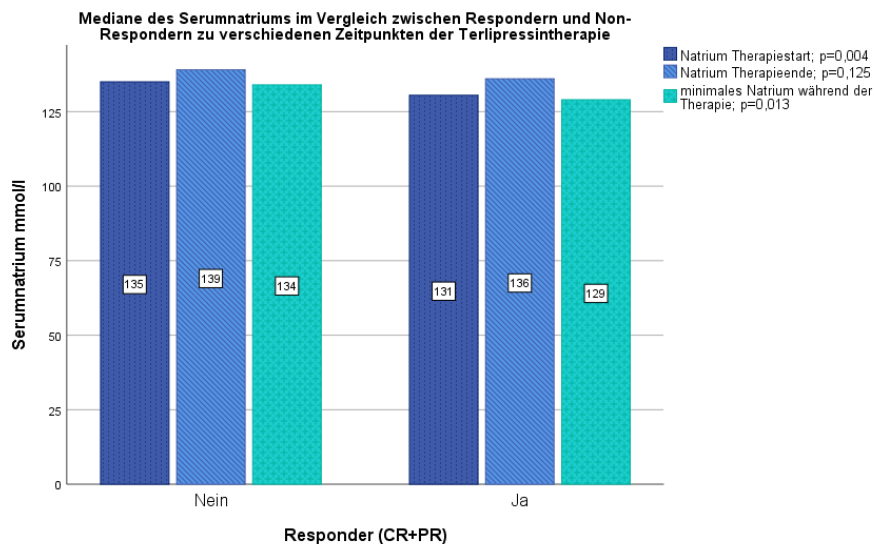


Abbildung 13 Serumnatrium – Responder / Non-Responder

Abbildung 13 zeigt die während der Terlipressintherapie ermittelte Serumnatriumkonzentration im Gruppenvergleich zwischen Respondern und Non-Respondern. Der am ersten Tag der Therapie deutlich niedrigere Natriumwert ($p = 0,004$) bei den Respondern war bei Therapieende nicht mehr nachweisbar ($p = 0,125$). Der niedrigste Serumnatriumwert, der während dieser Zeit bei den Patienten gemessen wurde, war bei den Respondern erkennbar geringer ($p = 0,013$).

Übersicht: Tabellen A 1.4 im Anhang

4.1.4.5 Vergleich der Laborcharakteristika bei Therapiestart und -ende bzw. Aufnahme und Entlassung der Patienten

Um die Veränderung der Laborcharakteristika der Patienten direkt vergleichen zu können, wurden im Folgenden die Differenzen dieser Werte von der Aufnahme und Entlassung bzw. von Therapiebeginn und -ende gebildet. Dafür wurden jeweils die zum späteren Zeitpunkt ermittelten Laborwerte von den vorher erhobenen abgezogen.

Maßgebliche Unterschiede zeigen sich hier für die Differenz bei Aufnahme und Entlassung beim Serumkreatinin ($p < 0,001$), dem Child-Pugh-Score ($p = 0,001$) und dem MELD-Score ($p < 0,001$). Bei den Respondern zeigt sich jeweils ein deutlicher Rückgang von Serumkreatinin, Child-Pugh-Score und MELD-Score.

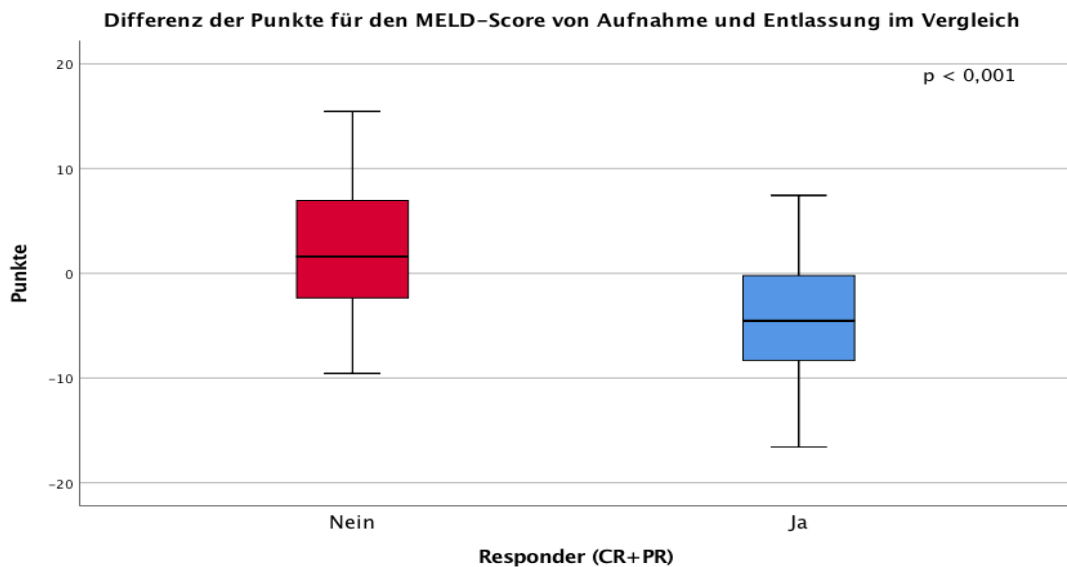


Abbildung 14 Differenz MELD-Score bei Aufnahme und Entlassung – Responder / Non-Responder; $p < 0,001$

Abbildung 14 zeigt die Differenz des errechneten MELD-Scores der Patienten bei Aufnahme und Entlassung im Gruppenvergleich als Boxplot. Für die Differenz zwischen Terlipressinstart und -ende sind eindeutige Unterschiede beim Serumkreatinin ($p < 0,001$), Serumnatrium ($p = 0,015$), dem Harnstoff ($p < 0,001$) sowie den Leukozyten ($p = 0,007$) erkennbar.

Die **Abbildungen 15-17** veranschaulichen diese Ergebnisse mit Hilfe von Boxplots.

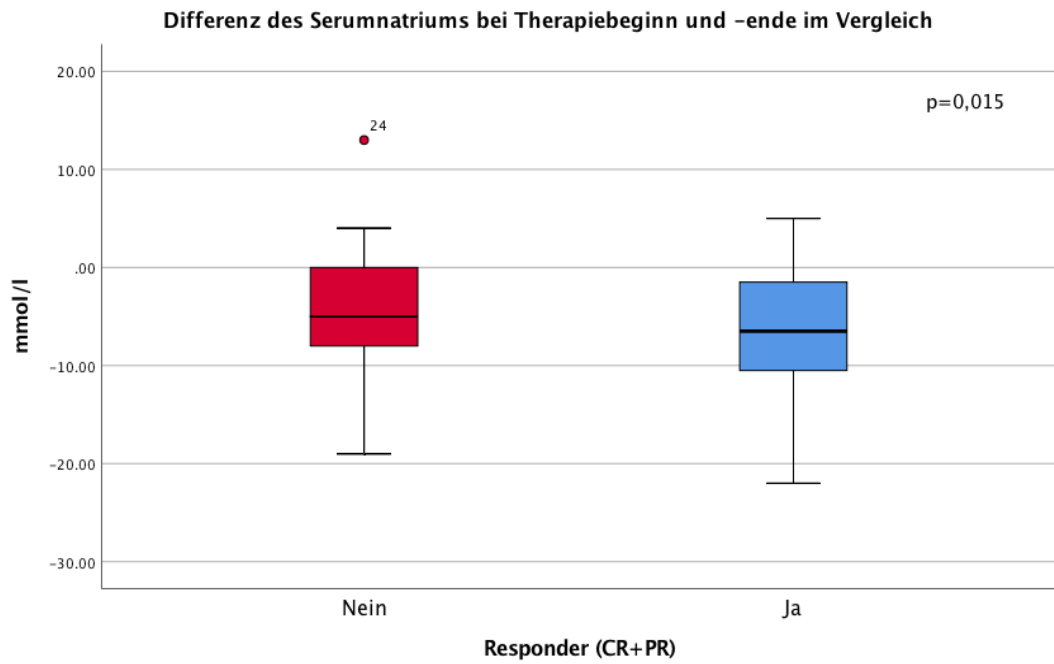


Abbildung 15 Differenz Serumnatrium bei Therapiebeginn und Therapieende – Responder / Non-Responder; p = 0,015

Die Differenz des Serumnatriums bei Therapiebeginn und -ende ist bei beiden Gruppen negativ, das Serumnatrium war bei Therapieende also jeweils höher als zu Beginn. Bei den Respondern ist diese Differenz größer als bei den Non-Respondern.

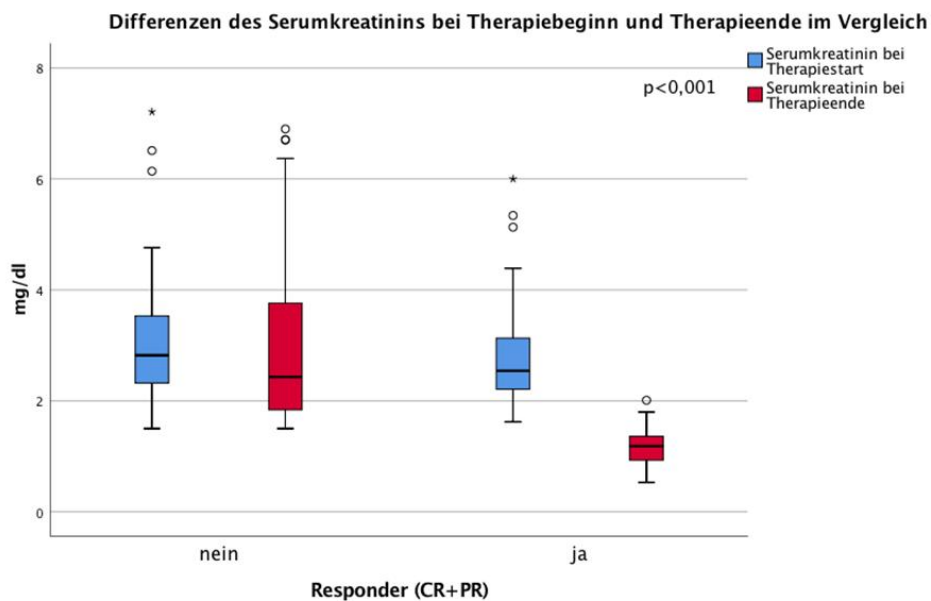


Abbildung 16 Differenz Serumkreatinin bei Therapiebeginn und Therapieende – Responder / Non-Respondern; p < 0,001

Die Serumkreatininkonzentration fiel bei den Respondern von Beginn der Therapie an bis zu deren Ende um 1,38 mg/dl ab, in der Gruppe der Non-Responder sank das Kreatinin um 0,30 mg/dl.

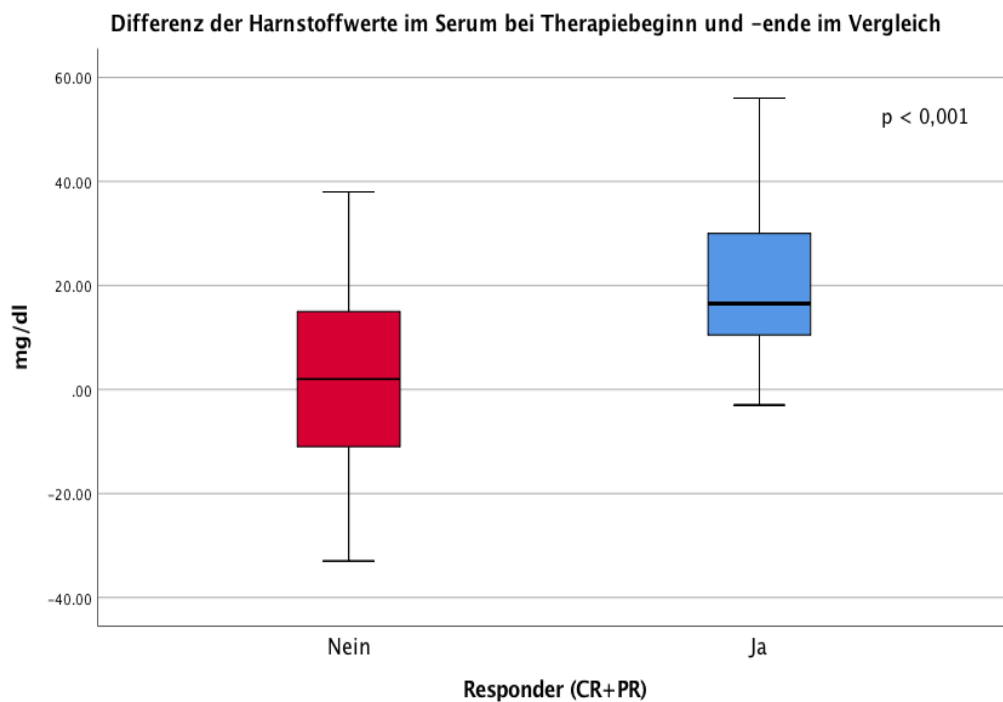


Abbildung 17 Differenz Harnstoff bei Therapiebeginn und Therapieende – Responder / Non-Responder; $p < 0,001$

Die Serumharnstoffkonzentration sank in der Gruppe der Responder von Therapiebeginn bis Therapieende um 18,5 mg/dl, bei den Non-Respondern fiel sie um 1 mg/dl ab.

Übersicht: **Tabellen A 1.5** im Anhang.

Bei der Aufnahme wurden für die Non-Responder im Median 26,2 und für die Responder 22,2 MELD-Punkte errechnet. Hier zeigt sich noch kein Unterschied ($p = 0,176$) zwischen den Gruppen.

Bei der Entlassung zeigt sich bei den Respondern ein Median von 18,2 Punkten, bei den Non-Respondern von 28,4 Punkten ($p < 0,001$) (siehe **Abbildung 18**).

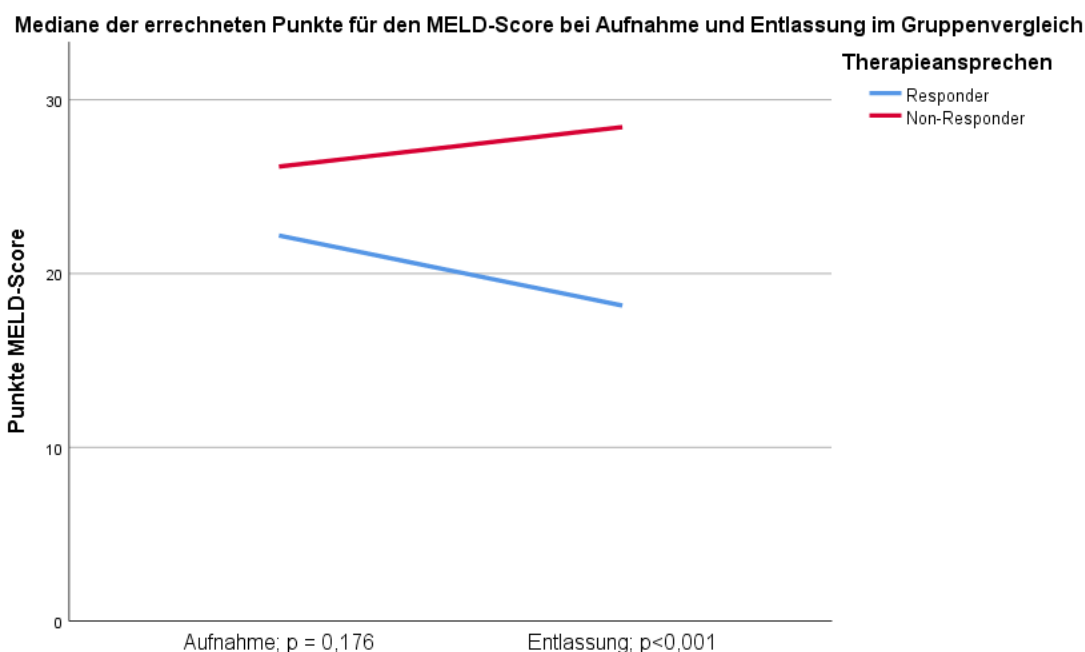


Abbildung 18 MELD-Score bei Aufnahme und Entlassung – Responder / Non-Responder

Beim MELD-Score war in der Gruppe der Patienten mit Ansprechen auf die Terlipressin-Therapie also ein Rückgang um 4 Punkte zu verzeichnen. Bei Patienten ohne Therapieansprechen stieg der MELD-Score im Mittel um 2,2 Punkte an. Diese Differenzen des MELD-Scores von stationärer Aufnahme bis zur Entlassung wurden zwischen Respondern und Non-Respondern verglichen. Der **p-Wert** ist **<0,001**; statistisch ist somit ein Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich der Veränderung der MELD-Score-Punkte während des stationären Aufenthaltes erkennbar.

Es zeigt sich außerdem, dass die Diurese am Ende der Therapie bei den Respondern eindeutig höher war (**p = 0,042**).

Responder zeigten im Median eine Diurese von 900 ml pro Tag, Non-Responder hatten im Median eine Diurese von 650 ml am Tag (siehe **Abbildung 19**).

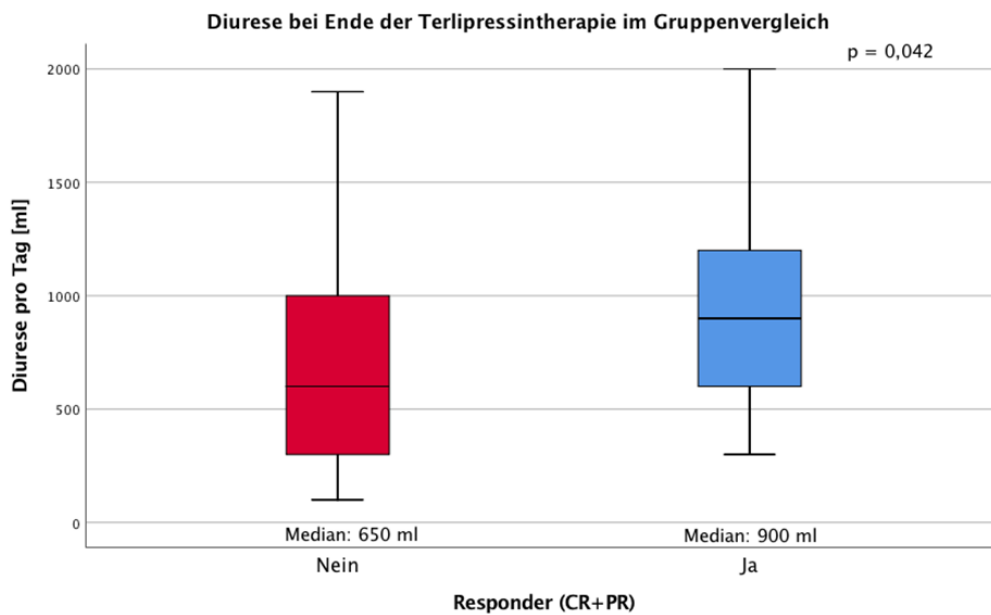


Abbildung 19 Diurese bei Therapieende – Responder / Non-Responder; p = 0,042

4.1.5 Überleben der Gesamtkohorte

Im Weiteren wurden das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Nierenersatzverfahren, das Überleben ohne Transplantation und das Überleben ohne Nierenersatzverfahren und ohne LTx für zwei unterschiedliche Kategorien betrachtet. Es wurden jeweils die Gruppe der LTx-Kandidaten (n = 39) mit den Non-LTx-Kandidaten (n = 67) und außerdem die Gruppe der Responder (n = 54) mit den Non-Respondern (n = 52) verglichen.

4.1.5.1 Gesamtüberleben – LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten im Vergleich

Der Kaplan-Meier Schätzer zeigt, dass die Non-LTx-Kandidaten im Median 58 Tage überleben, der Schätzer für die LTx-Kandidaten kann nicht ermittelt werden, da weniger als 50% der Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte p-Wert ist **<0,001**, LTx-Kandidaten zeigten ein deutlich längeres Überleben als Non-LTx-Kandidaten.

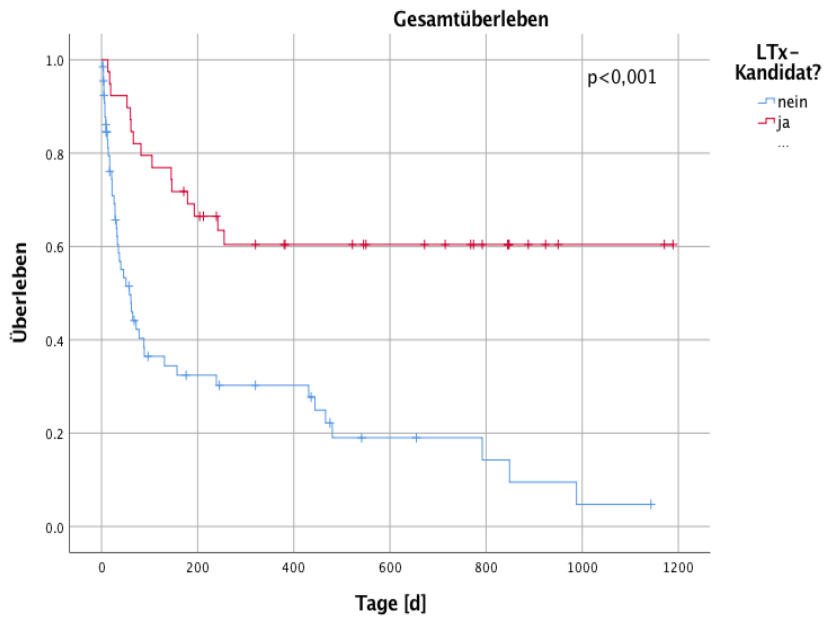


Abbildung 20 Gesamtüberleben – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten; $p < 0,001$

4.1.5.2 Gesamtüberleben – Responder und Non-Responder im Vergleich

Der Kaplan-Meier-Schätzer in **Abbildung 21** zeigt, dass das Überleben der Responder im Median 466 Tage betrug; das der Non-Responder dagegen nur 46 Tage. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** liegt bei **0,001**. Responder lebten im untersuchten Zeitraum also deutlich länger als Non-Responder.

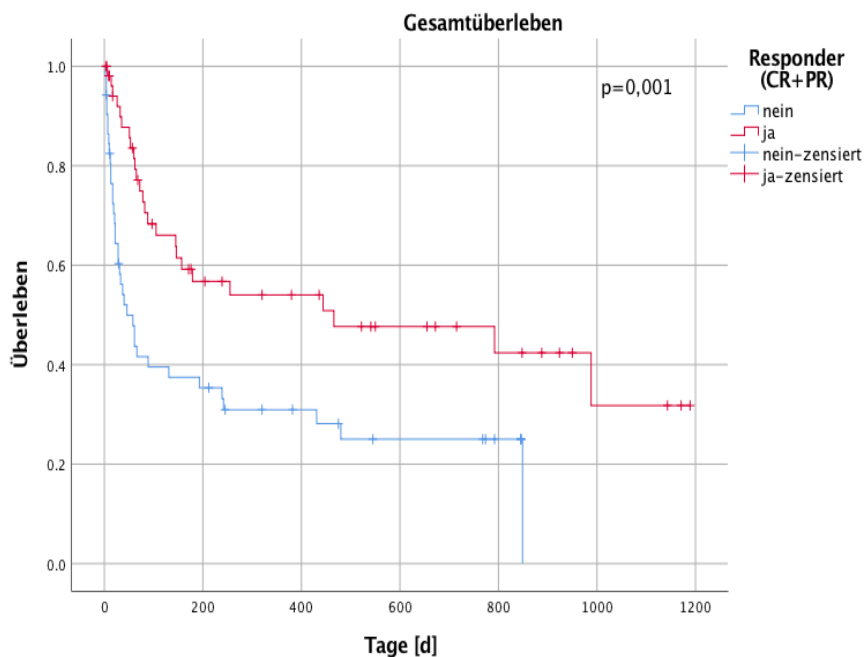


Abbildung 21 Gesamtüberleben – Responder / Non-Responder; $p = 0,001$

4.1.5.3 Dialysefreies Überleben – LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten im Vergleich

Non-LTx-Kandidaten zeigten im Median ein dialysefreies Überleben von 24 Tagen, die LTx-Kandidaten dagegen von 133 Tagen. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** liegt bei **0,002**, demnach war die dialysefreie Überlebenszeit bei den LTx-Kandidaten länger als bei den Non-LTx-Kandidaten.

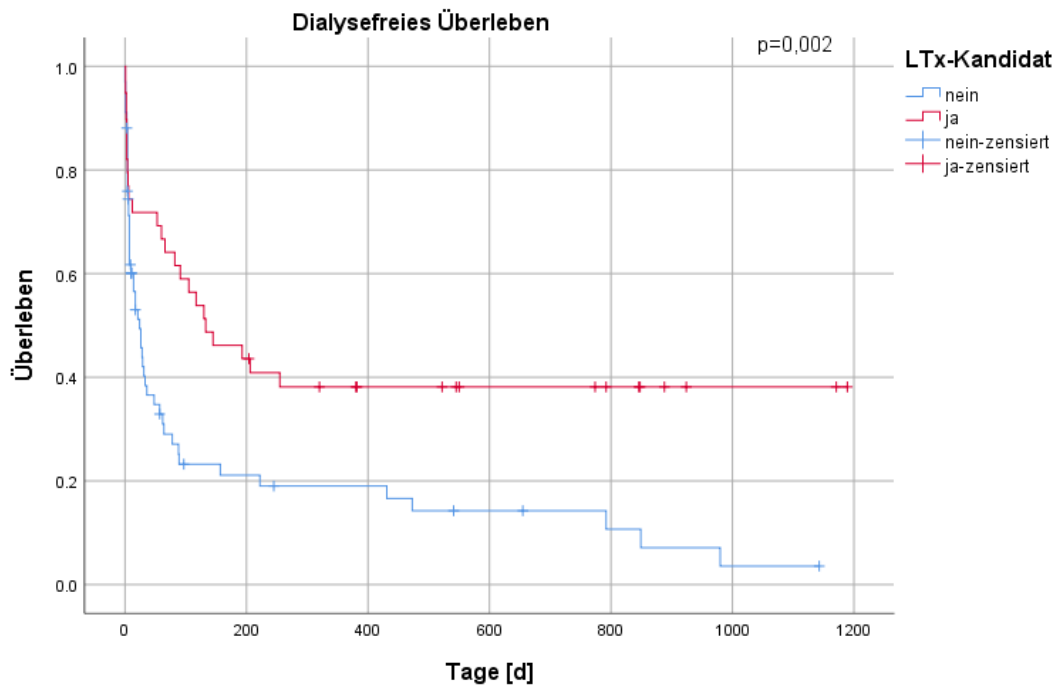


Abbildung 22 Dialysefreies Überleben – LTx-Kandidaten / Non-LTx-Kandidaten; p = 0,002

4.1.5.4 Dialysefreies Überleben – Responder und Non-Responder im Vergleich

Responder zeigten ein deutlich längeres dialysefreies Überleben als Non-Responder. Das dialysefreie Überleben der Responder lag im Median bei 105 Tagen, während es bei den Non-Respondern nur 7 Tage waren. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** beträgt **<0,001**.

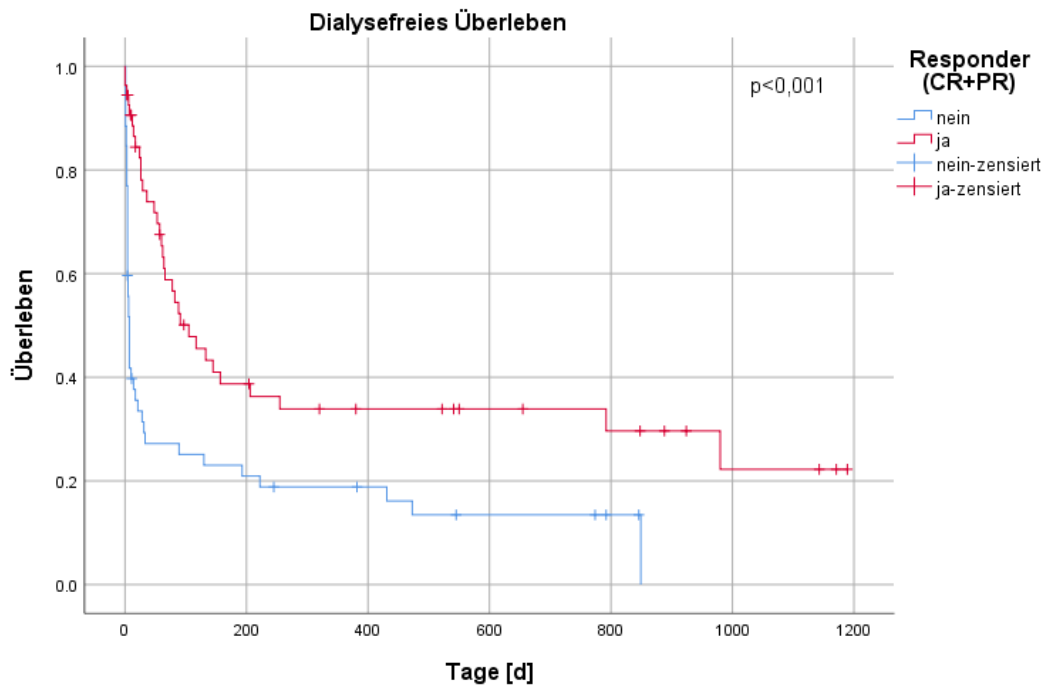


Abbildung 23 Dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder; $p < 0,001$

4.1.5.5 LTx-freies Überleben – Responder und Non-Responder im Vergleich

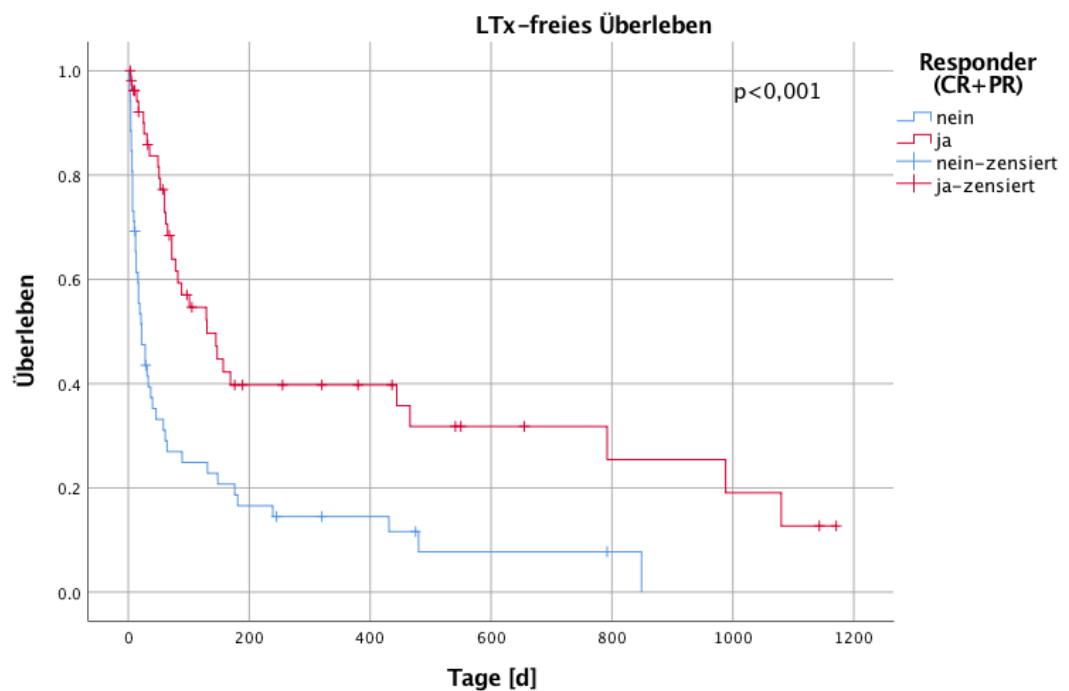


Abbildung 24 LTx-freies Überleben – Responder / Non-Responder; $p < 0,001$

Die in **Abbildung 24** dargestellten Kaplan-Meier-Schätzer zeigen, dass Responder in der Gesamtkohorte ($n = 106$) ein deutlich längeres LTx-freies Überleben aufwiesen als Non-Responder. Das LTx-freie Überleben der

Responder lag im Median bei 130 Tagen, während es bei den Non-Respondern nur 22 Tage waren. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** ist **<0,001**.

4.1.5.6 LTx- und dialysefreies Überleben – Responder und Non-Responder im Vergleich

Responder hatten ein deutlich längeres LTx- und dialysefreies Überleben als Non-Responder. Das Überleben der Responder lag im Median bei 78 Tagen bis einer der Endpunkte (Transplantation, Nierenersatzverfahren oder Tod) erreicht wurde, während es bei den Non-Respondern nur 6 Tage waren. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** ist **<0,001**.

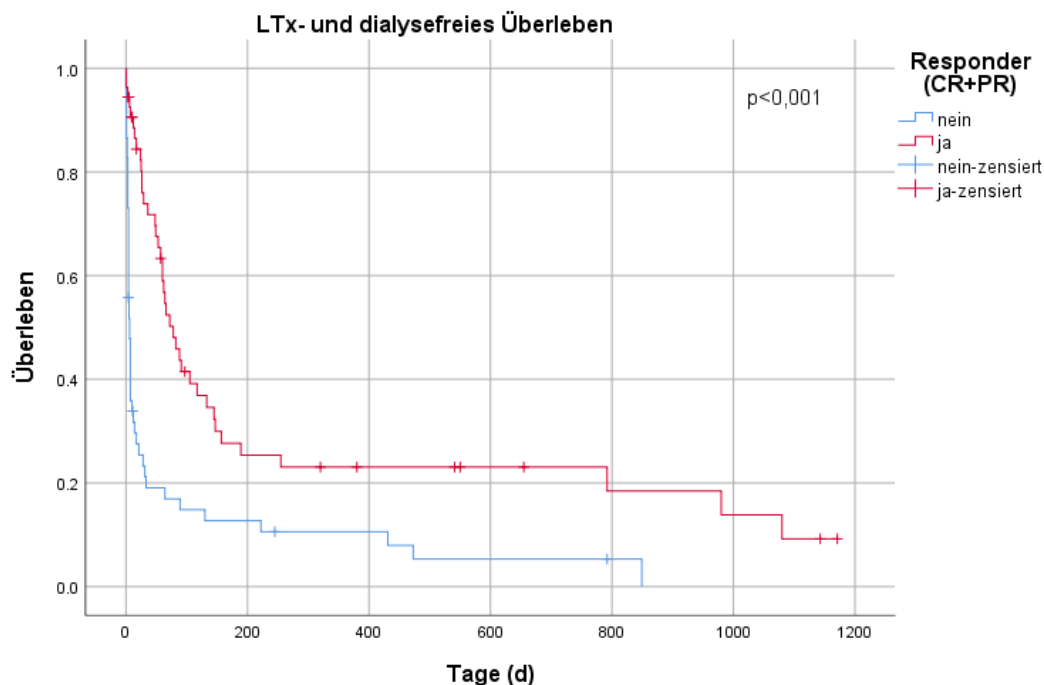


Abbildung 25 LTx- und dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder; $p < 0,001$

4.1.6 HRS-Relapse

Bei 25 von 106 Patienten (23,6%) trat ein HRS-Rezidiv auf. Diese Patienten erhielten erneut Terlipressin und Humanalbumin. 19 dieser 25 Patienten (76%) zeigten ein erneutes Ansprechen, hiervon waren 13 Patienten (52%) der Kohorte der LTx-Kandidaten zuzuordnen.

Abbildung 26 zeigt, dass 61,8% der LTx-Kandidaten und 41,4% der Non-LTx-Kandidaten eine vollständige zweite Episode einer Terlipressintherapie erhielten. Der **p-Wert** beträgt **0,097**, somit ergibt sich bei Patienten mit und

ohne LTx-Option statistisch kein Unterschied bezüglich einer erneuten medikamentösen Behandlung.

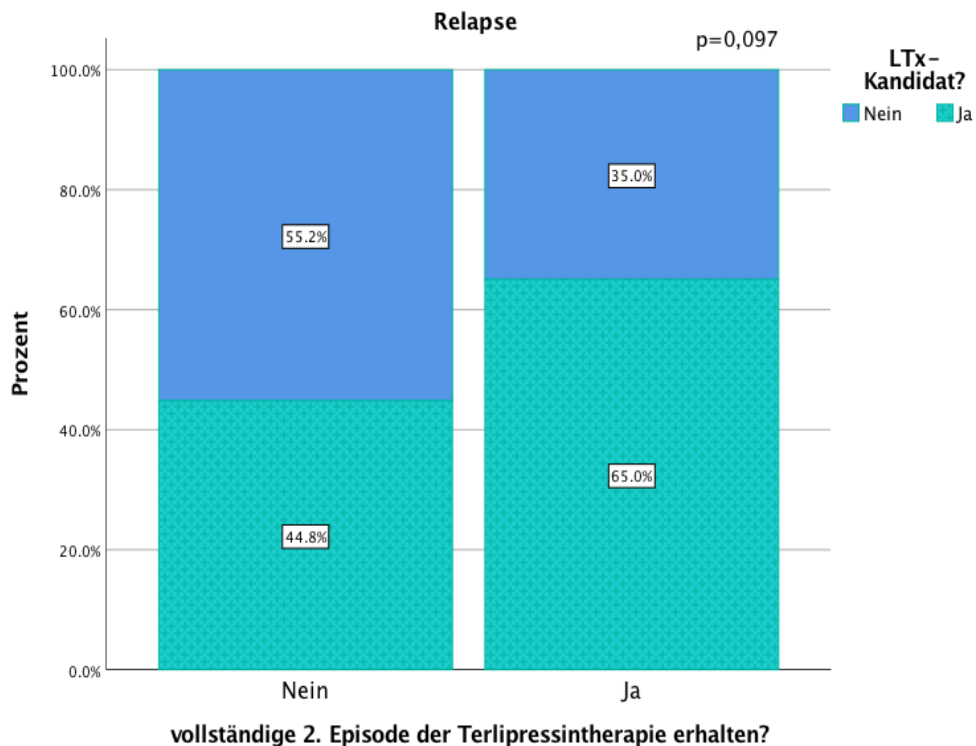


Abbildung 26 Relapse – LTx-Kandidaten / Non-LTx Kandidaten; p = 0,097

4.2 LTx-Kandidaten-Kohorte (n = 39)

4.2.1 Beschreibung der LTx-Kandidaten-Kohorte

4.2.1.1 Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme

Die 39 Patienten der LTx-Kandidaten-Kohorte hatten ein durchschnittliches Alter von 56,2 Jahren. Der Anteil der männlichen Patienten überwog ebenfalls noch knapp mit 21 (53,8%).

Auch hier war die LCI überwiegend nutritiv toxisch bedingt. So hatte die LCI bei 28 Patienten eine ethyltoxische Genese (81,8%), bei 7 Patienten war eine chronische Hepatitis C-Infektion ursächlich für die LCI.

In dieser Gruppe wurde bei 23 Patienten (59,0%) der HRS-Typ 1 und bei 16 Patienten (41%) der HRS-Typ 2 diagnostiziert. Eine overt hepatische Enzephalopathie lag bei der Aufnahme bei 14 Patienten (35,9%) vor. Bei der Aufnahme zeigte sich bei allen 39 ein Aszites, bei 29 Patienten (74,4%) war

dieser punktierbar, entsprach also einem Aszites Grad 3. Ein hepatozelluläres Karzinom war bei vier Patienten (10,3%) vorhanden.

Das Serumalbumin der Patienten wies bei der stationären Aufnahme im Durchschnitt einen Wert von 23,9 mg/dl auf, das Serumbilirubin zeigte im Mittel einen Wert von 12,2 mg/dl, und das Serumkreatinin eine Konzentration von 2,1 mg/dl. Die CRP-Werte befanden sich im Schnitt bei 30,4 mg/l, die Leukozyten bei 8,9/ μ l und der INR-Wert bei 1,7. Der Mittelwert der errechneten Child-Pugh-Punkte für die LTx-Kandidaten-Kohorte lag bei 11,6 Punkten, was ebenfalls der Kategorie Child C entspricht. Die MELD-Punkte bei Aufnahme wurden im Durchschnitt mit 25,3 Punkten berechnet.

Übersicht: **Tabelle A 2.1** und **A 2.2** im Anhang

4.2.1.2 Tatsächlich durchgeführte Transplantationen

Von den 39 Patienten aus der LTx-Kandidaten-Kohorte, die potentiell für eine Lebertransplantation infrage kamen, wurde im Verlauf bei 25 Patienten (64,1%) tatsächlich eine Lebertransplantation durchgeführt.

4.2.2 Hyponatriämie innerhalb der LTx-Kandidaten-Kohorte

29 der 39 LTx-Kandidaten (74,4%) hatten bei Therapiebeginn eine Hyponatriämie, also eine Serumnatriumkonzentration <135 mmol/l.

17 (58,6%) dieser LTx-Kandidaten zeigten später ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie; bei den zehn Patienten ohne Hyponatriämie sprachen sechs (60%) auf die Therapie an (**p = 0,620**). Es lässt sich also statistisch kein Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen. Auch die Überlebenszeiten beider Gruppen unterscheiden sich statistisch nicht (**p = 0,200**), wobei die medianen Überlebenszeiten nicht bestimmt werden können, da jeweils in weniger als 50% der Fälle ein Ereignis eintrat.

Hyponatriämie bei Therapiestart

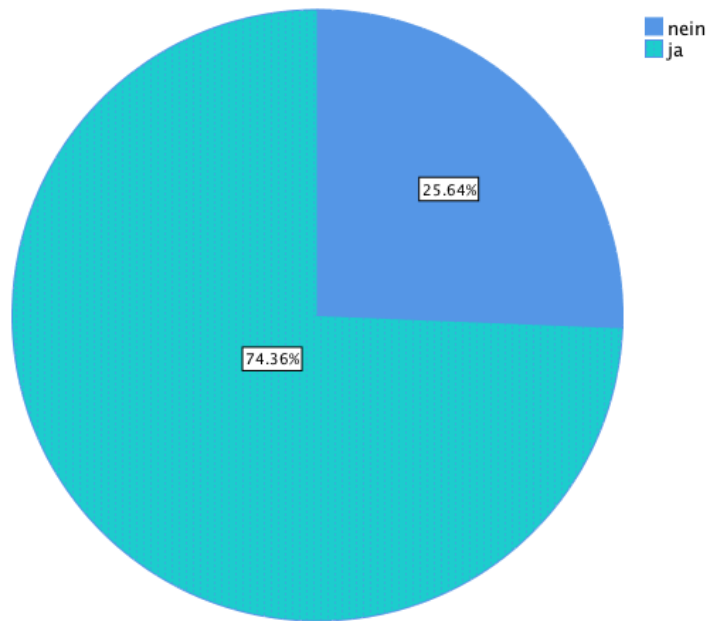


Abbildung 27 Hyponatriämie bei Therapiestart

Ansprechraten Hyponatriämie vs. Normonatriämie zu Therapiestart

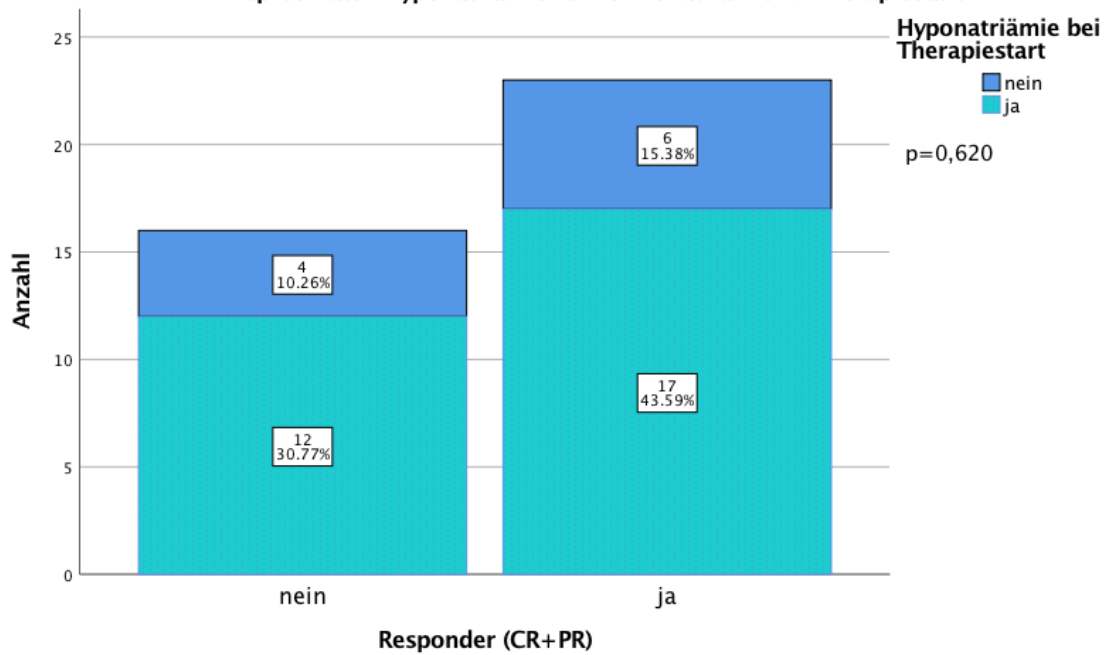


Abbildung 28 Hyponatriämie vs. Normonatriämie – Responder / Non-Responder; p = 0,620

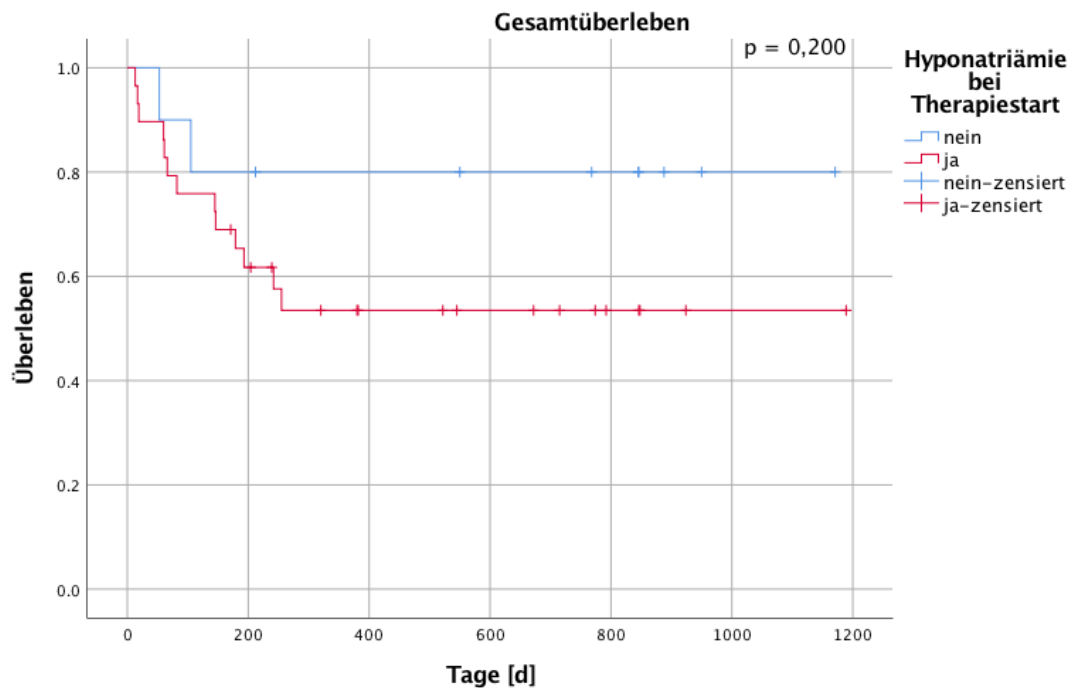


Abbildung 29 Gesamtüberleben: Hyponatriämie bei Therapiestart; p = 0,200

4.2.3 Überleben – LTx-Kandidaten-Kohorte

Auch in der LTx-Kandidaten-Kohorte wurden vier verschiedene Überlebenszeiten betrachtet und mittels Kaplan-Meier-Analysen und dem Log-Rank-Test verglichen: das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Nierenersatzverfahren, das LTx-freie Überleben und das Überleben sowohl ohne Nierenersatzverfahren als auch ohne LTx.

4.2.3.1 Gesamtüberleben der LTx-Kandidaten-Kohorte (n = 39)

Der Altersmedian in der Kohorte der LTx-Kandidaten lag bei 58,3 Jahren. Die Patienten, die älter als 58,3 Jahre waren, hatten ein geringeres Gesamtüberleben, als die, die jünger als 58,3 Jahre alt waren.

Da bei den jüngeren Patienten bei weniger als der Hälfte ein Ereignis eintrat, ist die mediane Überlebenszeit nicht zu bestimmen, für die älteren betrug sie 242 Tage ohne Ereigniseintritt.

Abbildung 30 zeigt einen deutlichen Unterschied der Verläufe der Kaplan-Meier-Schätzer. Der **p-Wert** beträgt **0,021**.

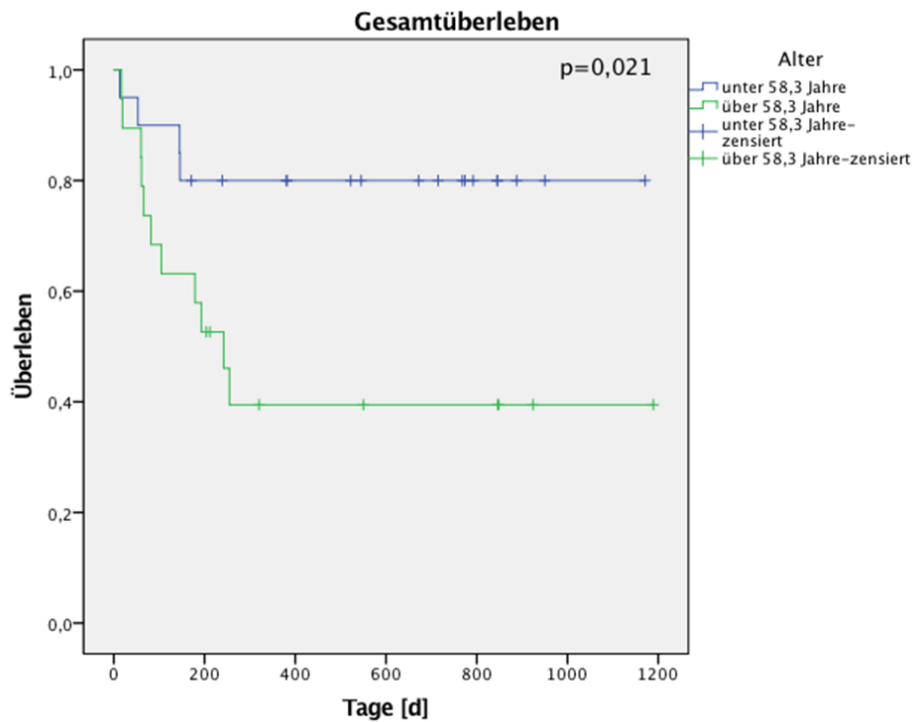


Abbildung 30 Gesamtüberleben: Alter; $p = 0,021$

Die Serumkreatininkonzentration bei stationärer Aufnahme lag im Median bei 2,00 mg/dl.

Die Gruppe mit den höheren Serumkreatininwerten überlebte im Median 255 Tage. Bei der Gruppe mit den niedrigeren Serumkreatininwerten ist der Median der Überlebenszeit nicht zu bestimmen, da in weniger als 50% der Fälle ein Ereignis eintrat.

Der **p-Wert** von **0,065** zeigt hier zwar statistisch keinen eindeutigen Unterschied, es ist aber eine Tendenz dahingehend erkennbar, dass die Patienten mit einem niedrigeren Serumkreatinin bei Aufnahme länger lebten (siehe **Abbildung 31**).

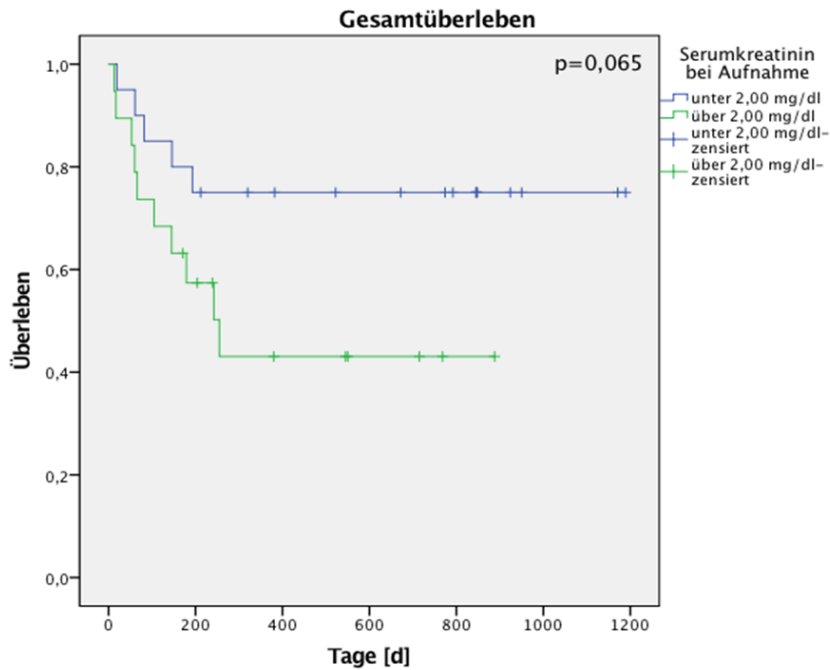


Abbildung 31 Gesamtüberleben: Serumkreatinin bei Aufnahme; $p = 0,065$

Patienten, die bei Aufnahme keine overt hepatische Enzephalopathie zeigten, hatten eine längere Gesamtüberlebenszeit als Patienten, die bei der Aufnahme eine HE aufwiesen ($p = 0,022$; siehe **Abbildung 32**). Patienten mit HE überlebten im Median 145 Tage, für die Gruppe der Patienten ohne HE ist der Median der Überlebenszeit nicht zu bestimmen, da in weniger als 50% der Fälle ein Ereignis eintrat.

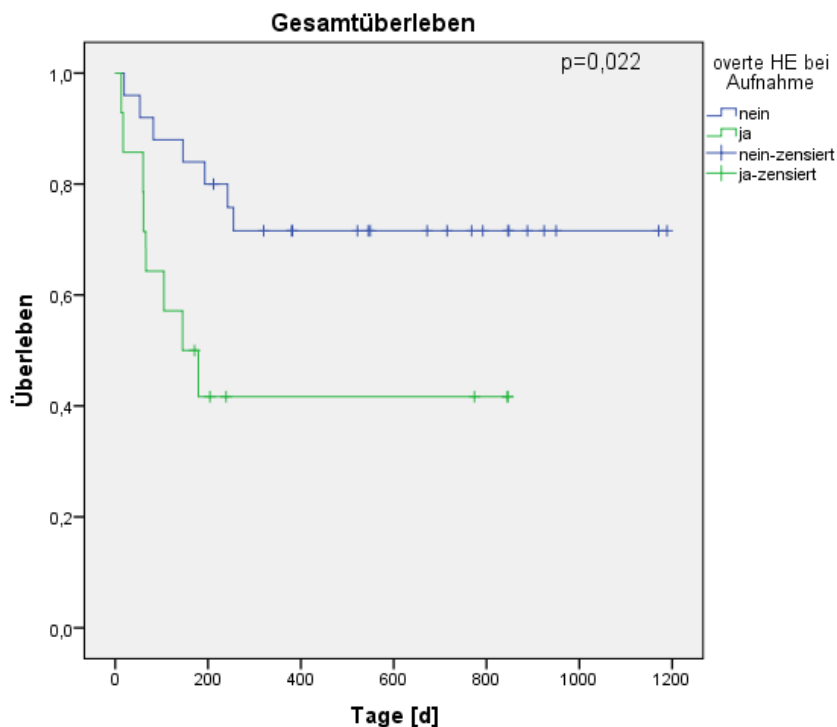


Abbildung 32 Gesamtüberleben: overt HE bei Aufnahme; $p = 0,022$

Der Median des MELD-Scores bei stationärer Aufnahme lag in der Kohorte der LTx-Kandidaten bei 24,45 Punkten.

Der Log-Rank-Test für den Vergleich der Gruppen von Patienten, deren erhobene MELD-Score-Punkte jeweils ober- bzw. unterhalb des ermittelten Medians lagen, zeigt bei einem **p-Wert** von **0,110** statistisch keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Da bei den Patienten, deren Punkte sich unterhalb des Medians befanden, bei weniger als der Hälfte ein Ereignis eintrat, ist die mediane Überlebenszeit nicht zu bestimmen. Für die Patienten, deren Punkte sich oberhalb des Medians befanden, beträgt sie 242 Tage ohne Ereigniseintritt.

Beim Serumkreatinin zu Beginn der Terlipressintherapie (Median 2,53 mg/dl; $p = 0,118$) konnte ebenfalls statistisch kein Unterschied der verglichenen Gruppen gezeigt werden. Die Kaplan-Meyer-Analyse ergab, dass die Gruppe, deren Serumkreatininkonzentration sich oberhalb des Medians befand, eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 255 Tagen aufwies. Die der Gruppe unterhalb des Medians kann nicht bestimmt werden, da in weniger als 50% der Fälle ein Ereignis eintrat.

Das Serumnatrium bei Therapiebeginn (Median: 130 mg/dl; $p = 0,172$), der MELD-Score bei Therapiebeginn (Median: 28 Punkte; $p = 0,442$), die kumulative Terlipressindosis, die die Patienten erhielten (Median: 20 mg; $p = 0,998$) und das Serumkreatinin bei Therapieende (Median: 1,42 mg/dl; $p = 0,240$) zeigen statistisch keinen Unterschied der verglichenen Gruppen oberhalb und unterhalb des Medians. Auch bei den Vergleichen von Respondern und Non-Respondern ($p = 0,498$) sowie Patienten, die sich auf der Intensivstation befanden verglichen mit denen, die dort keinen Aufenthalt hatten ($p = 0,406$), können im Log-Rank-Test statistisch keine Unterschiede nachgewiesen werden. Bei allen können die medianen Überlebenszeiten nicht mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt werden, da jeweils in den beiden verglichenen Gruppen in weniger als der Hälfte der Fälle ein Ereignis eintrat.

4.2.3.2 Dialysefreies Überleben

Im Folgenden werden verschiedene Gruppenvergleiche im Hinblick auf das Überleben ohne Nierenersatzverfahren bei LTx-Kandidaten mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen und dem Log-Rank-Test betrachtet.

In unserer LTx-Kandidaten-Kohorte zeigten Patienten, die bei Aufnahme keine overte hepatische Enzephalopathie aufwiesen, eine längere dialysefreie Überlebenszeit als Patienten mit HE ($p = 0,026$).

Die Kaplan-Meier-Analyse (**Abbildung 33**) der dialysefreien Überlebenszeiten von Patienten mit und ohne overter HE bei stationärer Aufnahme zeigt, dass Patienten, die eine overte HE bei Aufnahme hatten, im Median ein 60 Tage langes dialysefreies Überleben aufwiesen. Bei den Patienten ohne overte HE bei der Aufnahme vergingen im Median hingegen 255 Tage bis zum Eintritt eines Ereignisses (Tod oder Dialyse).

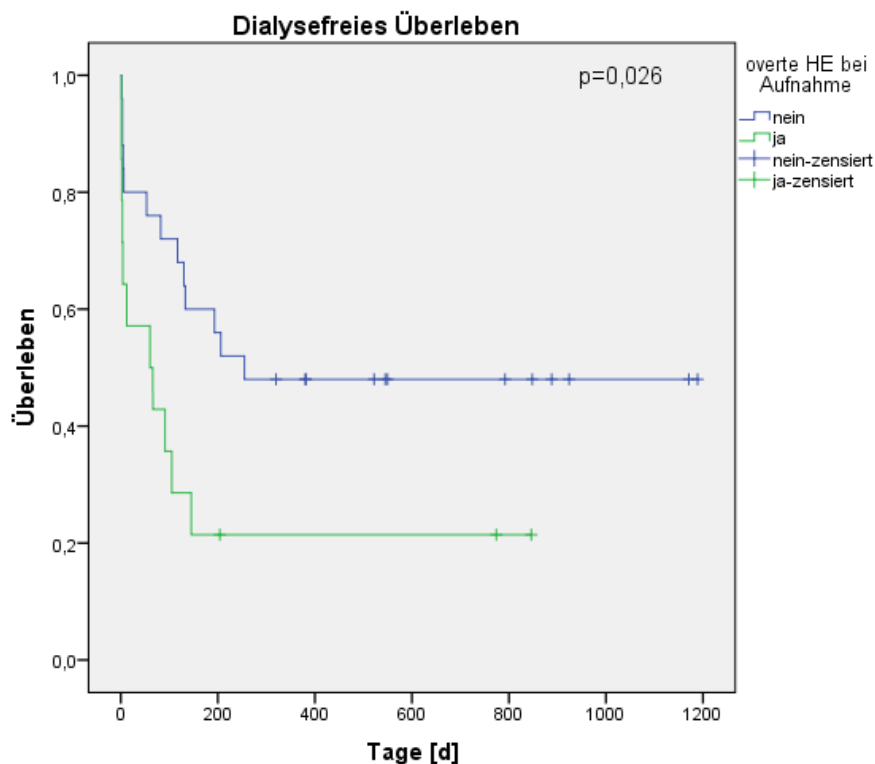


Abbildung 33 Dialysefreies Überleben: overte HE bei Aufnahme; $p = 0,026$

Abbildung 34 stellt die dialysefreien Überlebenszeiten von Respondern und Non-Respondern in Kohorte 2 im Vergleich dar. Bei den Respondern vergingen im Median 206 Tage bis zum Eintritt eines Ereignisses (Tod oder Dialyse), während die Patienten, die nicht auf die Terlipressintherapie ansprachen, im Median nur ein fünf Tage andauerndes dialysefreies Überleben zeigten.

Der mittels Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** liegt bei **0,134**. Laut statistischer Analyse hatten die Responder zwar keine längere dialysefreie Überlebenszeit als die Non-Responder, es zeigt sich aber dennoch eine Tendenz dahingehend.

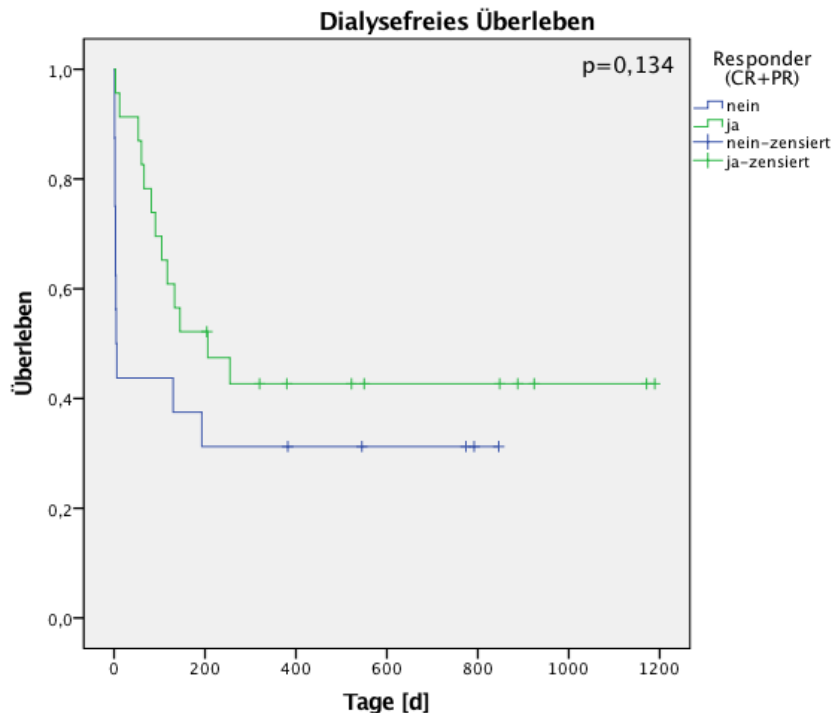


Abbildung 34 Dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder; $p = 0,134$

Wir verglichen außerdem die dialysefreien Überlebenszeiten von Patienten aus der LTx-Kandidaten-Kohorte, die sich auf der Intensivstation befanden, mit denen, die keinen Aufenthalt auf der Intensivstation hatten. Hier zeigt sich statistisch kein Unterschied ($p = 0,533$).

4.2.3.3 LTx-freies Überleben der LTx-Kandidaten-Kohorte

Innerhalb der Kohorte der LTx-Kandidaten wiesen Patienten ohne overte HE bei Aufnahme ein längeres LTx-freies Überleben auf als Patienten, die bei der Aufnahme bereits eine HE hatten ($p = 0,001$). Mittels Kaplan-Meier-Analyse ergab sich eine mediane LTx-freie Überlebenszeit von 147 Tagen für die Gruppe ohne overte HE bei Aufnahme und eine mediane Überlebenszeit von 17 Tagen für die Gruppe mit overter HE bei Aufnahme (siehe **Abbildung 35**).

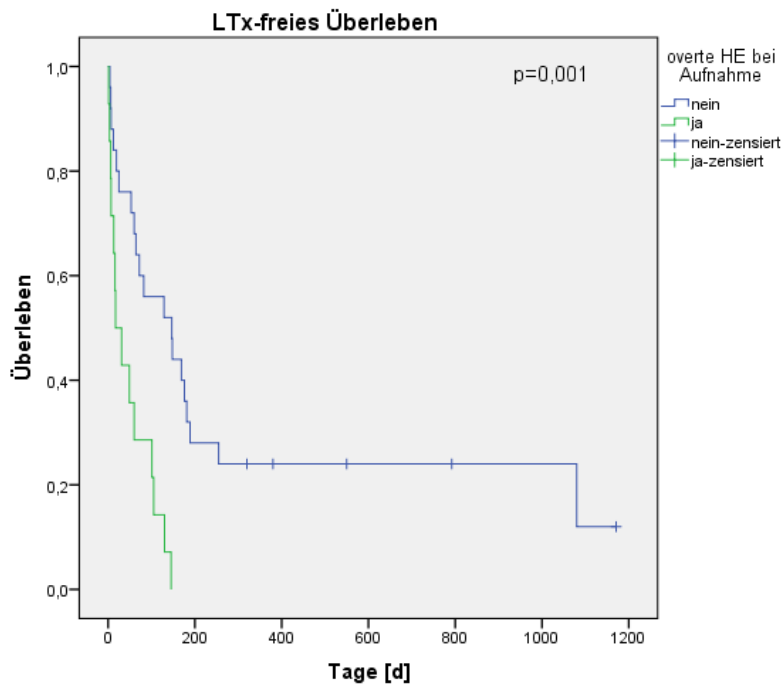


Abbildung 35 LTx-freies Überleben: overte HE bei Aufnahme; p = 0,001

Die Patienten, die sich während ihres stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation befanden, hatten mit einem Median von 16 Tagen bis zum Ereignis eindeutig ein schlechteres LTx-freies Überleben als die Patienten ohne Intensivaufenthalt, die eine mediane LTx-freie Überlebenszeit von 129 Tagen zeigten. Der durch den Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** beträgt **0,010**.

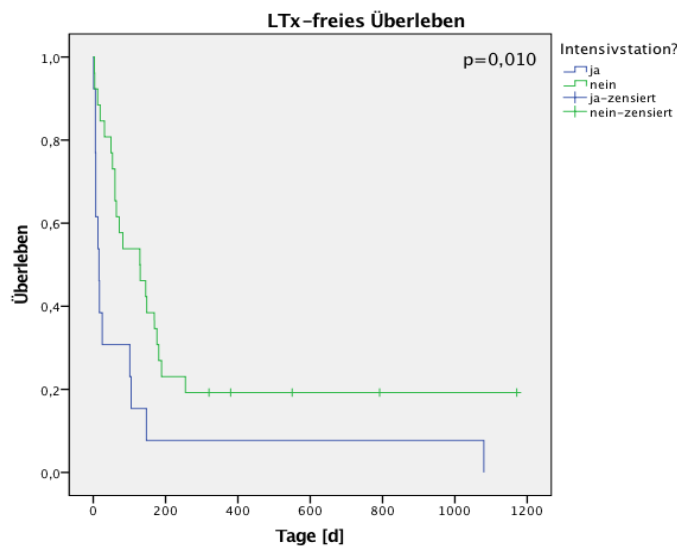


Abbildung 36 LTx-freies Überleben: Intensivstation; p = 0,010

Abbildung 37 stellt die LTx-freien Überlebenszeiten von Respondern und Non-Respondern in der LTx-Kandidaten-Kohorte im Vergleich dar. Die Responder überlebten im Median 129 Tage bis zum Endpunkt (LTx oder Tod),

während die Patienten, die nicht auf die Terlipressintherapie ansprachen, im Median nur 13 Tage überlebten bis der kombinierte Endpunkt erreicht wurde.

Der mittels Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** liegt bei **0,013**. Die Responder hatten also eine längere transplantationsfreie Überlebenszeit als die Non-Responder.

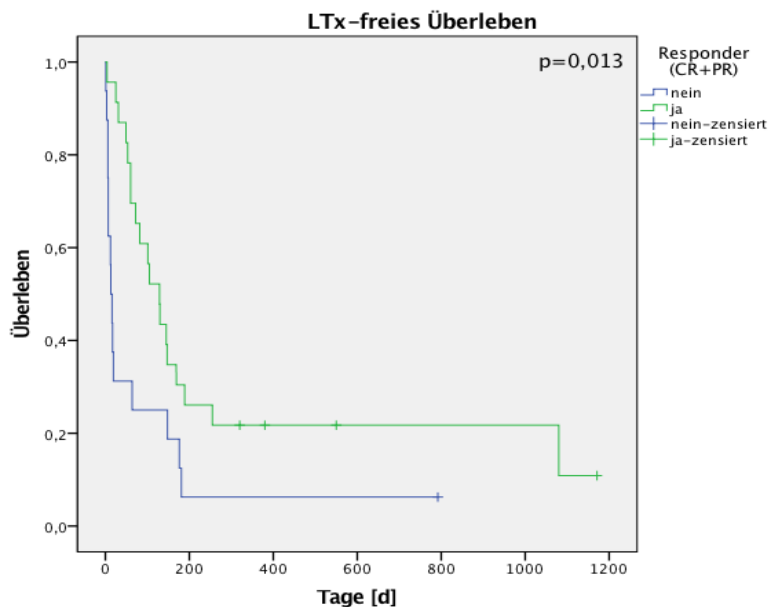


Abbildung 37 LTx-freies Überleben – Responder / Non-Responder;
 $p = 0,013$

Der Median des Natriums bei Therapiestart lag bei 130 mmol/l.

Die Gruppe mit dem höheren Natriumanteil im Serum hatte eine mediane Überlebenszeit von 105 Tagen, die mit dem geringen Anteil eine Überlebenszeit von nur 60 Tagen.

Der mittels Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** beträgt **0,163**. Auch wenn sich hier statistisch kein eindeutiger Unterschied zeigt, ist eine Tendenz dahingehend erkennbar, dass die Patienten mit einer höheren Serumnatriumkonzentration bei Therapiebeginn eine längere LTx-freie Überlebenszeit hatten.

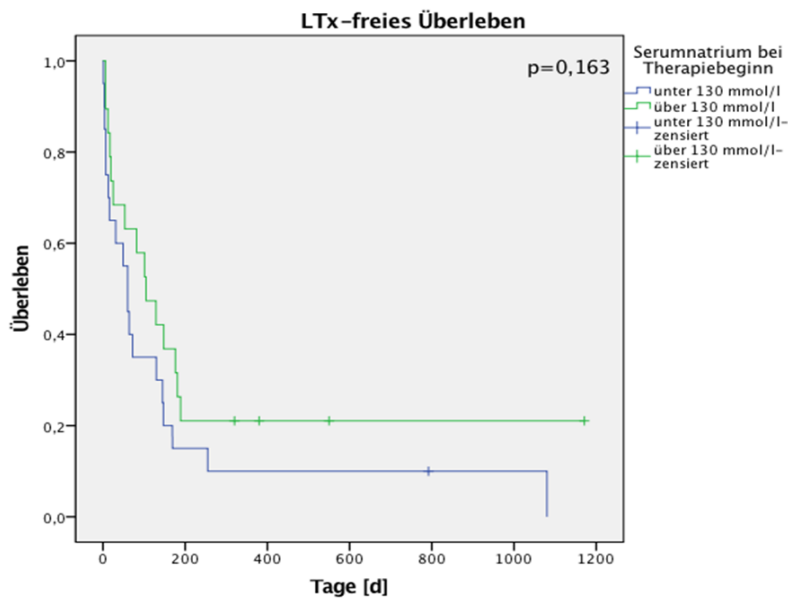


Abbildung 38 LTx-freies Überleben: Serumnatrium bei Therapiebeginn; p = 0,163

Bei Therapiebeginn lag der MELD-Score der Patienten aus der LTx-Kandidaten-Kohorte im Median bei 28 Punkten. Das LTx-freie Überleben lag bei Patienten mit höherem MELD-Score im Median bei 31 Tagen, bei den Patienten mit niedrigerem Score bei 101 Tagen. Der mit dem Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** beträgt 0,093. Tendenziell hatten die Patienten mit einem niedrigeren MELD-Score bei Therapiebeginn eine längere LTx-freie Überlebenszeit.

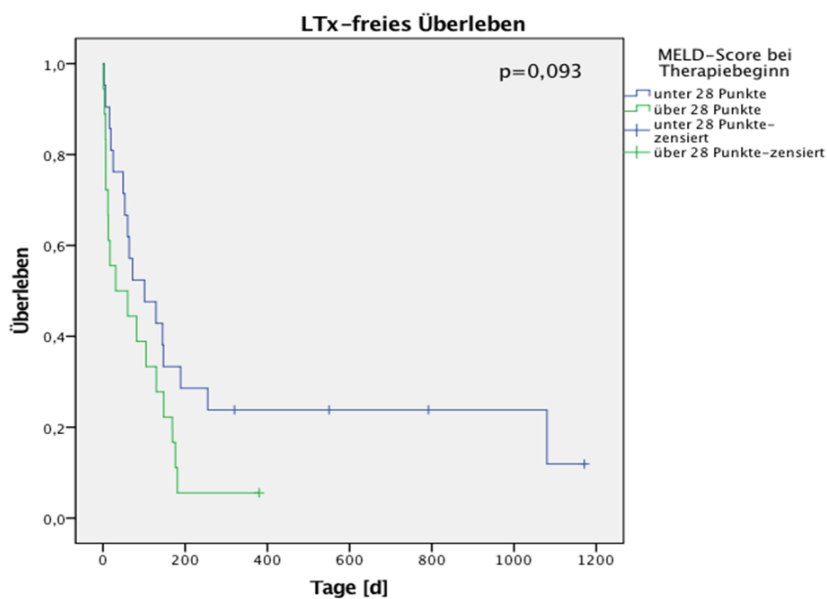


Abbildung 39 LTx-freies Überleben; MELD-Score bei Therapiebeginn; p = 0,093

Die Ergebnisse der Log-Rank-Tests zeigen, dass es weder für die kumulative Terlipressindosis (**p = 0,349**) noch für den MELD-Score bei Therapiebeginn (**p = 0,093**) einen wesentlichen Unterschied des LTx-freien Überlebens zwischen den Gruppen jeweils ober- und unterhalb des Medians gibt.

In der Kaplan-Meier-Analyse wiesen die Patienten, deren kumulative Terlipressindosis sich unterhalb des Medians (20 mg) befand, ein medianes LTx-freies Überleben von 31 Tagen auf, während die Gruppe, deren Gesamtdosis sich oberhalb von 20 mg befand, im Median ein 129 Tage andauerndes LTx-freies Überleben zeigte.

Beim MELD-Score bei Therapiebeginn vergingen in der Gruppe mit Punkten oberhalb des Medians (28 Punkte) im Median 31 Tage bis zum Ereignis (LTx oder Tod), bei der Gruppe unterhalb von 28 Punkten im Median 101 Tage.

4.2.3.4 Dialysefreies und LTx-freies Überleben

Abbildung 40 stellt die dialyse- und LTx-freien Überlebenszeiten von Respondern und Non-Respondern in der LTx-Kandidaten-Kohorte im Vergleich dar. Bei den Respondern vergingen im Median 105 Tage bis zum Eintritt eines Ereignisses (Tod, LTx oder Dialyse), während die Patienten, die nicht auf die Terlipressintherapie ansprachen im Median ein nur drei Tage langes dialysefreies Überleben zeigten.

Der mittels Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** ist **<0,001**. Die statistische Analyse zeigt somit, dass Responder eindeutig eine längere dialyse- und LTx-freie Überlebenszeit als die Non-Responder hatten.

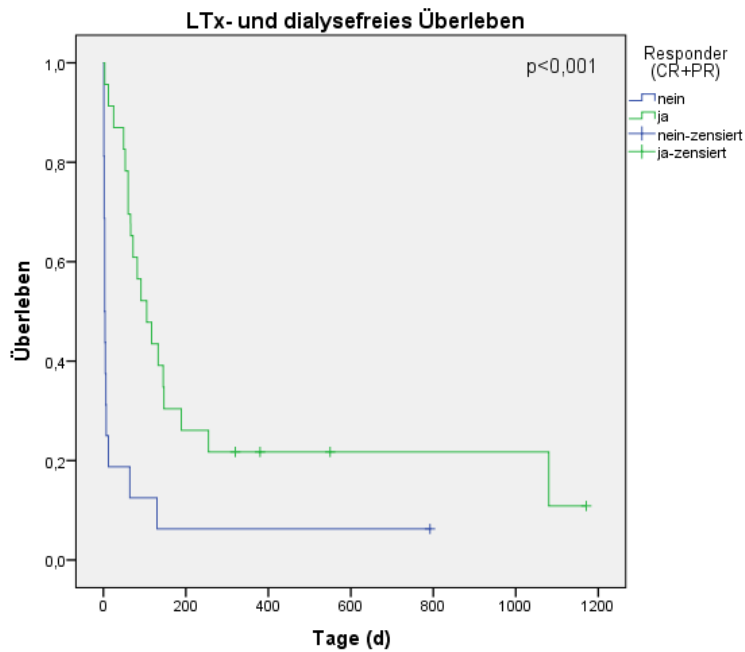


Abbildung 40 LTx- und dialysefreies Überleben – Responder / Non-Responder; $p < 0,001$

Patienten, die auf der Intensivstation waren (5 vs. 66 Tage; $p = 0,037$) sowie Patienten mit overter HE bei Aufnahme (4 vs. 82 Tage; $p = 0,002$) zeigten im Gegensatz zu den Patienten, bei denen diese Punkte jeweils nicht zutrafen, ein deutlich kürzeres LTx- und dialysefreies Überleben (siehe **Abbildungen 41** und **42**).

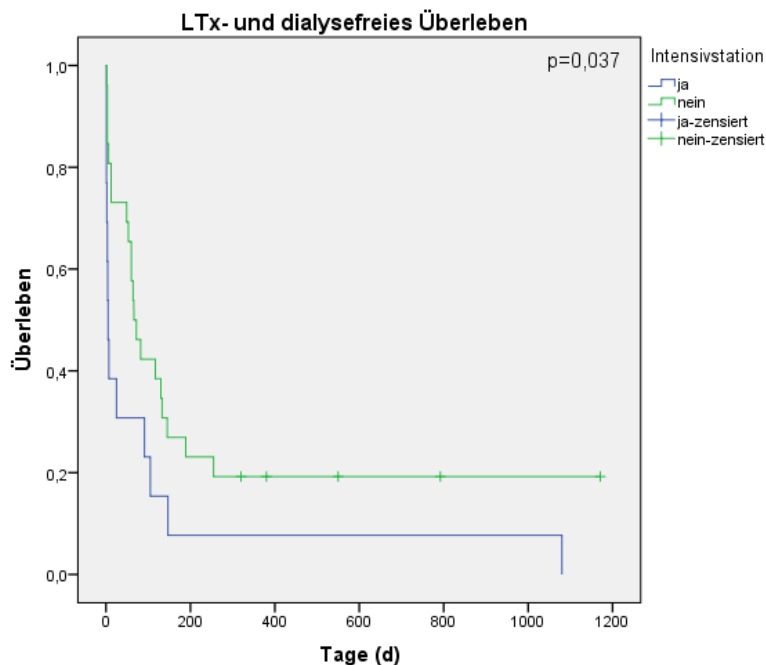


Abbildung 41 LTx- und dialysefreies Überleben: Intensivstation; $p = 0,037$

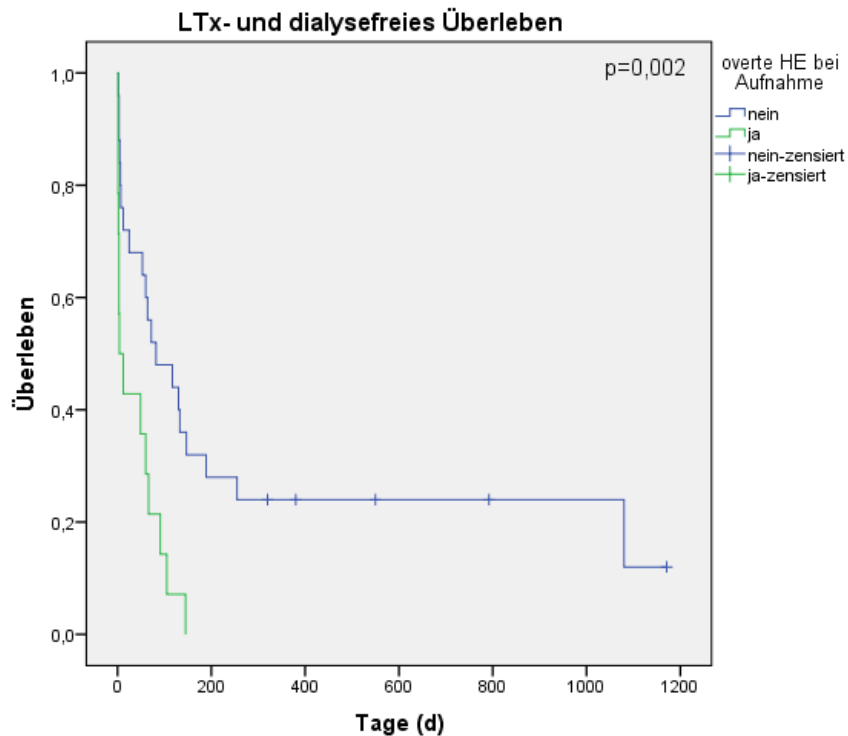


Abbildung 42 LTx- und dialysefreies Überleben: overte HE bei Aufnahme; $p = 0,002$

Auch im Vergleich des Child-Pugh-Scores bei Therapiestart (3 vs. 64 Tage; Median 12 Punkte; $p = 0,019$), dem MELD-Score bei Aufnahme (12 vs. 72; Median: 24,45 Punkte; $p = 0,047$) und dem MELD-Score bei Therapiestart (7 vs. 91; Median: 28 Punkte; $p = 0,014$) zeigen sich Unterschiede in den Gruppen jeweils oberhalb und unterhalb des Medians. Die Gruppen mit den Punktwerten oberhalb des Medians wiesen hier jeweils das eindeutig längere LTx- und dialysefreie Überleben auf.

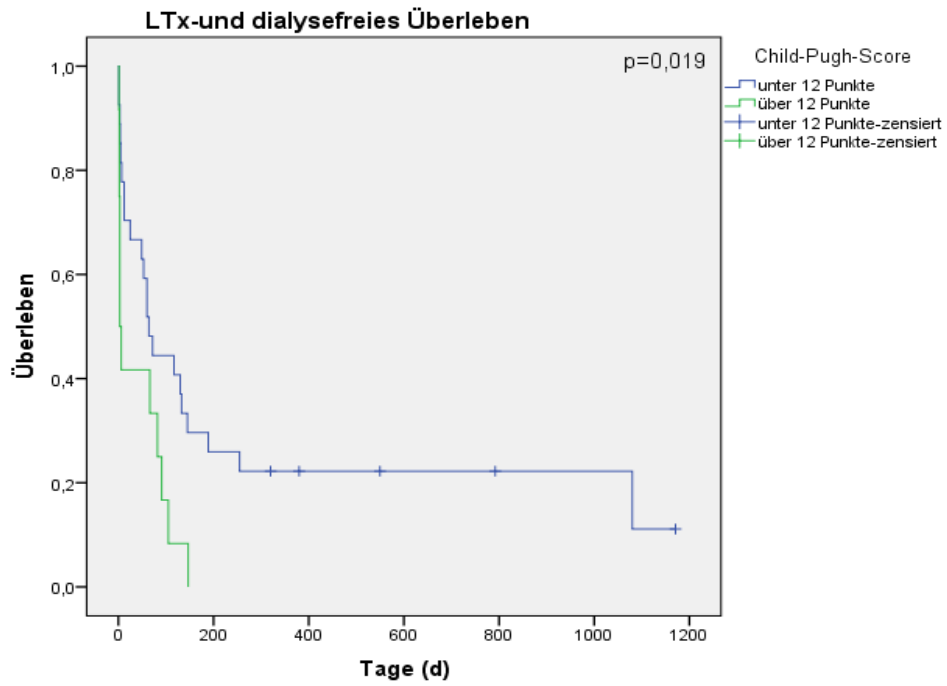


Abbildung 43 LTx- und dialysefreies Überleben: Child-Pugh-Score; $p = 0,019$

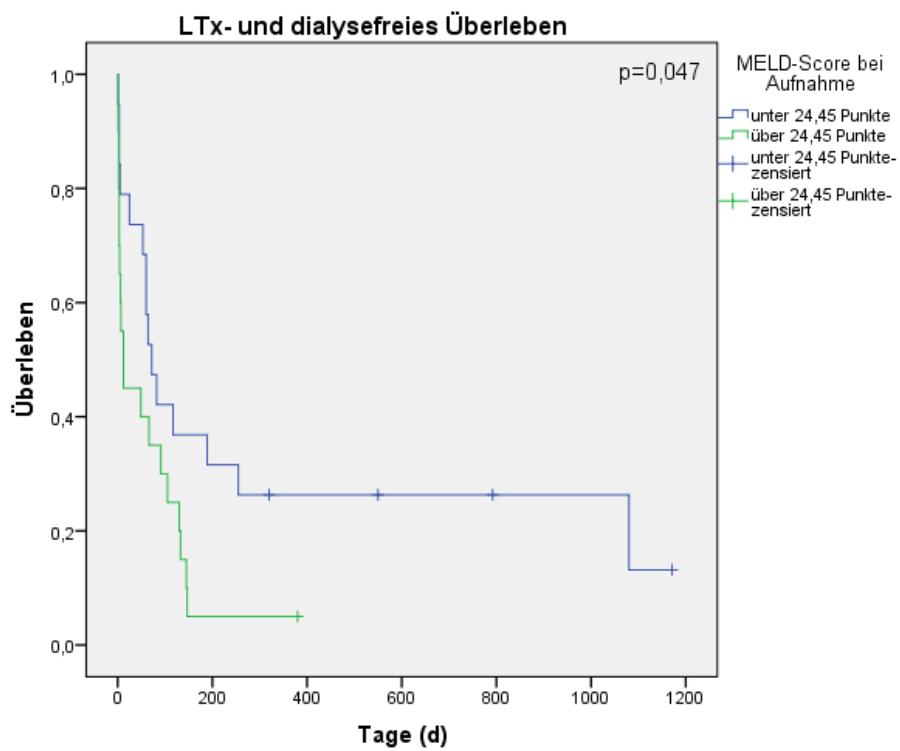


Abbildung 44 LTx- und dialysefreies Überleben: MELD-Score bei Aufnahme; $p = 0,047$

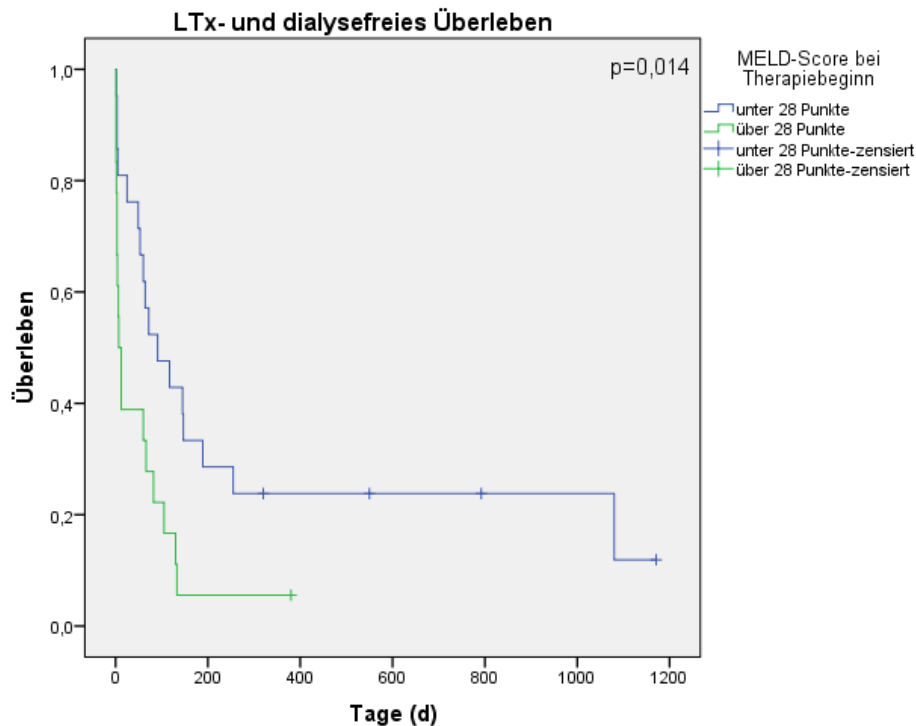


Abbildung 45 LTx- und dialysefreies Überleben: MELD-Score bei Therapiebeginn; $p = 0,014$

Beim Vergleich des LTx- und dialysefreien Überlebens in der Kaplan-Meier-Analyse zeigen sich bei der kumulativen Terlipressindosis (60 vs. 12 Tage; $p = 0,501$) sowie beim Serumnatrium bei Therapiestart (82 vs. 60 Tage; $p = 0,358$) statistisch keine Unterschiede zwischen den Gruppen ober- und unterhalb des Medians.

4.2.4 Zweite Episode Terlipressin – Überleben

Patienten, die in einer zweiten Episode Terlipressin erhielten, wiesen im Vergleich zu den Patienten, die nur eine Therapie-Episode hatten, keine nennenswerten Unterschiede im Gesamtüberleben auf. Die Mediane der Überlebenszeiten können aufgrund zu weniger Ereignisse nicht ermittelt werden. Der **p-Wert** beträgt **0,908**.

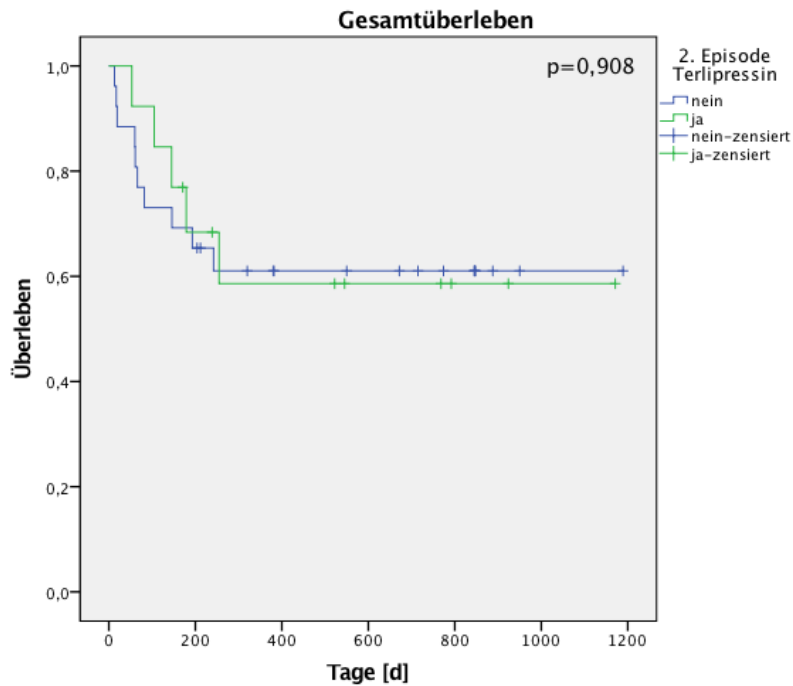


Abbildung 46 Gesamtüberleben: 2. Episode Terlipressin; p = 0,908

4.3 LTx-Kohorte – Kohorte der tatsächlich transplantierten Patienten (n = 25)

4.3.1 Beschreibung LTx-Kohorte – Labor- und Patientencharakteristika bei stationärer Aufnahme

Die 25 Patienten der LTx-Kohorte wiesen ein durchschnittliches Alter von 55,1 Jahren auf. Neun Patienten (36,0%) zeigten eine overtre hepatische Enzephalopathie.

Die LCI war bei 18 Patienten (72,0%) ethyltoxischer Genese, bei vier Patienten (16,0%) war eine Hepatitis C die Ursache der LCI. Daneben fanden sich weitere Ätiologien der LCI bei fünf der 25 Patienten (20,0%). Auch hier konnte ein Patient mehrere Ursachen der LCI gleichzeitig aufweisen.

Bei 14 Patienten (56,0%) war ein HRS-Typ 1 diagnostiziert worden, bei elf Patienten (44,0%) zeigte sich ein HRS-Typ 2. Bei der Aufnahme hatten alle Patienten der LTx-Kohorte Aszites, bei 19 Patienten (76,0%) war dieser punktierbar, entsprach also einem Aszites Grad 3. Vier Patienten (16,0%) waren an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt.

Das Serumalbumin der Patienten wies bei der stationären Aufnahme im Durchschnitt einen Wert von 23,2 mg/dl auf, das Serumbilirubin zeigte im Mittel einen Wert von 12,9 mg/dl und das Serumkreatinin von 2,0 mg/dl. Die

CRP-Werte befanden sich im Schnitt bei 25,6 mg/l, die Leukozyten bei 8,7/ μ l und der INR-Wert bei 1,8. Der Mittelwert der errechneten Child-Pugh-Punkte für die LTx-Kohorte lag bei 11,7 Punkten, was ebenfalls der Kategorie Child C entspricht, der der MELD-Punkte bei Aufnahme im Durchschnitt bei 25,8 Punkten.

Übersicht: **Tabellen A 3** im Anhang

4.3.2 Ergebnisse rund um die Transplantation

4.3.2.1 Postoperative Komplikationen

Über den Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr ergaben sich bei 22 der 25 Patienten postoperative Komplikationen. Vier Mal wurde eine akute Abstoßungsreaktion, einmal ein Transplantatversagen, eine Transplantatischämie bei Pfortaderthrombose, zwei Mal eine Nekrose oder Leckage des Gallengangs dokumentiert, bei acht Patienten zeigten sich postoperativ Pleuraergüsse, ebenfalls acht Mal kam es zu Nachblutungen und Hämatombildungen. Es kam bei einem Patienten während der Nachbeobachtung zu einem HCC-Rezidiv und einer Hepatitis C-Re-Infektion einer transplantierten Leber. Bei einem transplantierten Organ lag ein Konservierungsschaden vor, drei Patienten entwickelten postoperativ eine Sepsis. Einmal kam es zu einer Perforation des Colon transversum und ebenfalls jeweils einmal zu Abszessbildung, Aszitesbildung und Vorhofflimmern mit Kardioversion.

Komplikation	Anzahl (n)
Akute Abstoßungsreaktion	4
Transplantatversagen	1
Transplantatischämie bei Pfortaderthrombose	1
Nekrose oder Leckage des Gallengangs	2
Pleuraerguss	8
Nachblutung und Hämatombildung	8

Komplikation	Anzahl (n)
HCC-Rezidiv	1
Hepatitis C-Re-Infektion	1
Konservierungsschaden	1
Sepsis	3
Abszess	1
Aszites	1
Perforation des Colon transversums	1
Vorhofflimmern mit Kardioversion.	1

Tabelle 7 **Komplikationen nach LTx**

4.3.3 Behandlungsdauer

4.3.3.1 Behandlungsdauer auf der Intensivstation

Die Patienten der LTx-Kohorte befanden sich während des stationären Aufenthaltes im Durchschnitt 27,1 Tage auf der ICU, davon 15,3 Tage unmittelbar vor oder nach der LTx. Die intensivmedizinische Behandlungsdauer vom Tag der LTx bis zur Verlegung auf eine Normalstation lag bei durchschnittlich 13,4 Tagen. Im Schnitt wurden die Patienten bis dahin 7,0 Tage lang beatmet; im gesamten stationären Aufenthalt waren es durchschnittlich 12,9 Beatmungstage.

Tabelle 8 zeigt, dass der Mittelwert sich, bedingt durch Ausreißer, teilweise stark vom Median unterscheidet. Zur besseren Beurteilung sind hier die erhobenen Daten noch einmal in der Übersicht aufgeführt.

	n	Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite	Median	Quartile	
						25%	75%
Tage LTx bis erste ICU-Verlegung	25	13,36	17,52	66,00	7,00	3,00	14,50
ICU-Tage peri-transplant	25	15,28	20,42	79,00	9,00	3,00	17,50
gesamt ICU-Tage im stationären Aufenthalt	24	27,13	32,17	103,00	11,00	3,75	45,00
Beatmungstage post LTx	25	7,02	16,86	66,00	1,00	1,00	5,50
Gesamt Beatmungstage	25	12,92	22,54	79,00	4,00	1,00	8,00

Tabelle 8 Behandlungsdauer auf der Intensivstation

4.3.3.2 Behandlungszeiten auf der Intensivstation im Vergleich

Verglichen wurden die Patienten, die vor der LTx wegen eines HRS behandelt wurden und auf die Terlipressintherapie ansprachen (Responder, n = 12), mit denen, die nicht auf die Therapie ansprachen (Non-Responder, n = 12). Ein Patient konnte aufgrund fehlender Dokumentation nicht mit in diese Untersuchung einfließen.

Insgesamt verbrachten die Responder während des stationären Aufenthaltes im Median 11,00 Tage auf der Intensivstation; die Non-Responder verblieben 10,5 Tage dort. Der **p-Wert** beträgt hier **0,284**. Es kann statistisch kein Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen gezeigt werden.

Abbildung 47 stellt die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation als Boxplot dar.

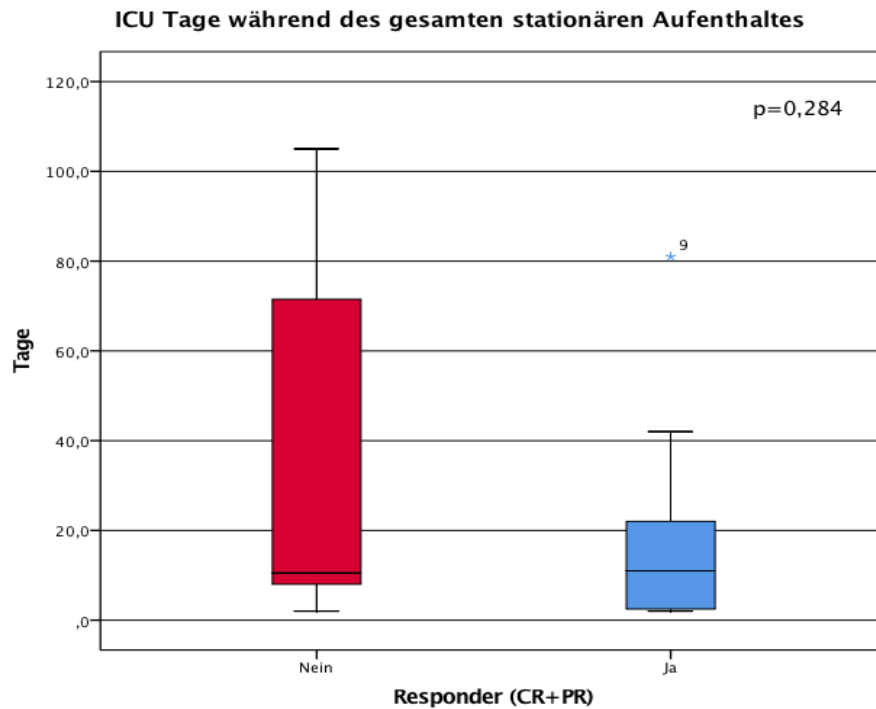


Abbildung 47 ICU Tage während des stationären Aufenthalts – Responder / Non-Responder;
 $p = 0,284$

Für die Behandlung auf der Intensivstation ausschließlich direkt vor und nach der Transplantation verbrachten die Responder dort im Median 10,00 Tage, die Non-Responder 9,00 Tage.

Der **p-Wert** beträgt **0,528**. Wie auch in **Abbildung 48** als Boxplot zu erkennen, ist damit statistisch kein Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern nachweisbar.

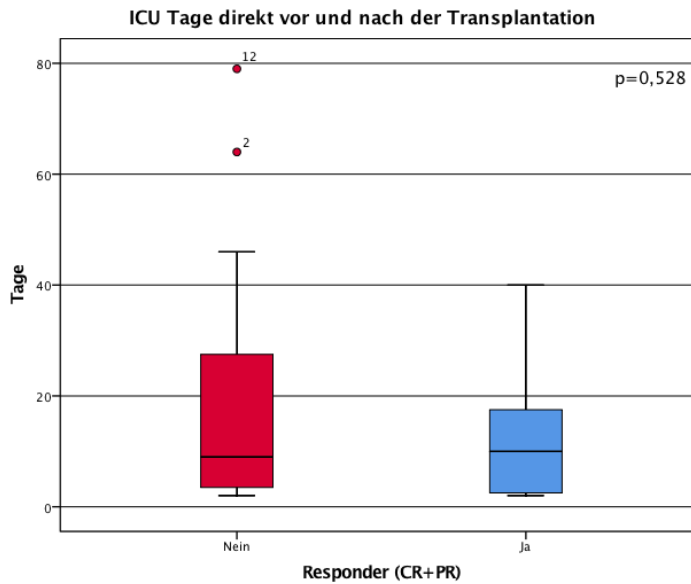


Abbildung 48 ICU Tage peritransplant – Responder / Non-Responder; p = 0,528

Von der Transplantation bis zur ersten Verlegung von der Intensivstation auf eine periphere Station vergingen bei den Respondern im Median 5,00 Tage, bei den Non-Respondern waren es 9,50 Tage. Der **p-Wert** beträgt **0,140**. Es kann somit zwar kein statistischer Unterschied, wohl aber eine Tendenz dahingehend aufgezeigt werden, dass die Responder nach der LTx weniger Zeit auf der Intensivstation verbrachten als die Non-Responder.

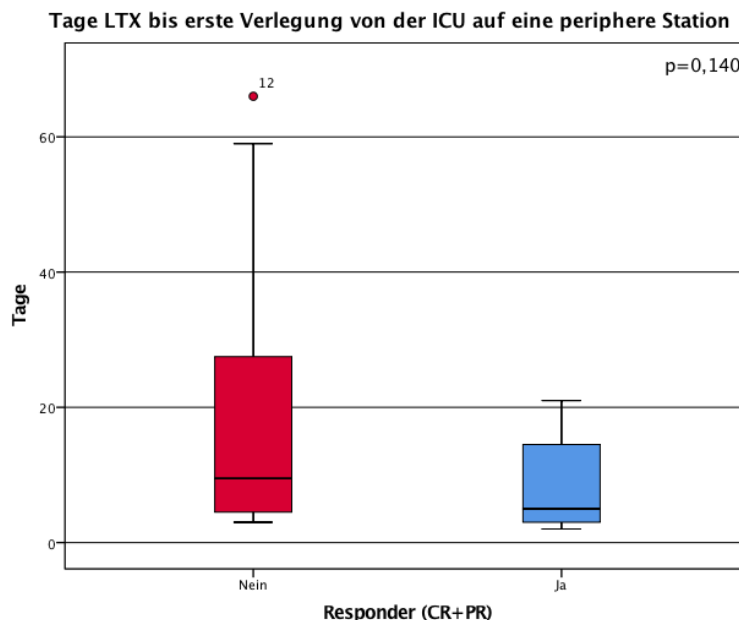


Abbildung 49 Tage LTx bis Verlegung – Responder / Non-Responder; p = 0,140

Übersicht: **Tabelle A 3.2** im Anhang.

4.3.3.3 Dauer Therapiestart bis zur Transplantation

Insgesamt vergingen vom ersten Tag der Therapie mit Terlipressin bis hin zur Lebertransplantation im Median 60 Tage.

	n	Median	Quartile		Mittelwert	Standardabweichung	Spannweite
			25%	75%			
Tage von Therapiebeginn bis LTx	25	60,00	7,00	147,5	112,52	212,39	1079,00

Tabelle 9 Dauer Therapiestart bis zur Transplantation

4.3.3.4 Dauer Therapiebeginn bis zur Transplantation im Vergleich

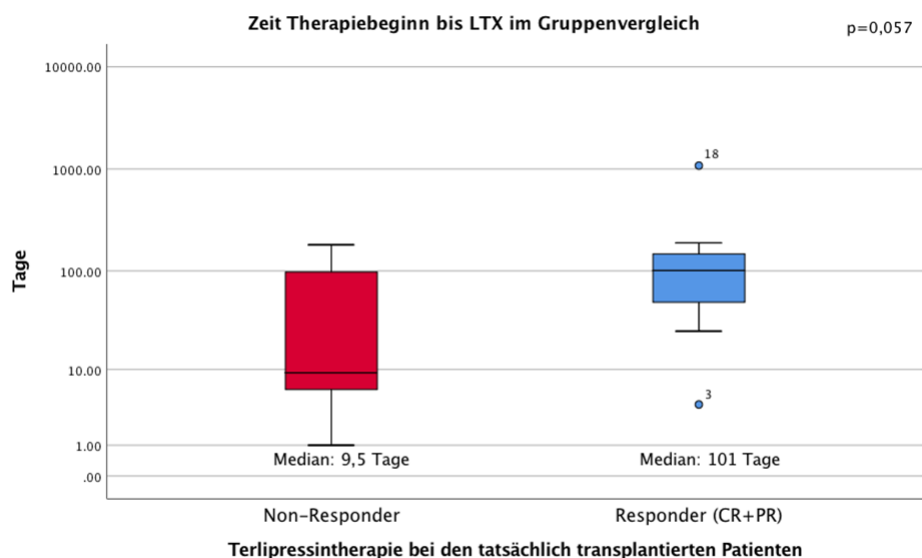


Abbildung 50 Zeit Therapiebeginn bis LTx – Responder / Non-Responder; p = 0,057

Bei den Patienten, die tatsächlich eine Transplantation erhielten, dauerte es bei den Non-Respondern im Median von Therapiebeginn mit Terlipressin bis zur Lebertransplantation 9,5 Tage, bei den Respondern dauerte es im Median hingegen 101 Tage bis zur LTx. Der **p-Wert** beträgt **0,057**. Es ist somit eine deutliche Tendenz dahingehend erkennbar, dass bei den Respondern ein längerer Zeitraum zwischen Therapiebeginn und LTx bestand als bei den Non-Respondern.

4.3.4 Überleben nach Lebertransplantation im Vergleich

Bei den Patienten der LTx-Kohorte beobachteten wir die Überlebenszeit nach der Lebertransplantation für jeweils ein Jahr. Es wurde jeweils nach 30, 90, 180 und 365 Tagen ermittelt, ob die Patienten in der Zwischenzeit verstorben oder noch am Leben waren. Dabei wurde die Gruppe der Responder und die der Non-Responder verglichen.

Von den insgesamt 25 Patienten der LTx-Kohorte gehörten 13 Patienten zu den Respondern und 12 zu den Non-Respondern.

Nach 30 Tagen waren in beiden Vergleichsgruppen nach der Lebertransplantation keine Patienten verstorben.

Nach 90 Tagen waren in der Gruppe der Non-Responder drei Patienten verstorben, einer davon 45 Tage, ein weiterer 59 Tage und der letzte 66 Tage nach der LTx. In der Gruppe der Responder war 90 Tage nach LTx ein Patient aus dieser Gruppe (nach 78 Tagen) verstorben.

Nach 180 Tagen war in der Gruppe der Non-Responder kein weiterer Patient verstorben. Ein Jahr nach der Transplantation war in der Gruppe der Non-Responder ein weiterer Patient verstorben (181 Tage nach der Lebertransplantation).

In der Gruppe der Responder verstarb innerhalb eines Jahres nach der Lebertransplantation ein Patient. In einem Fall kam es zu einem Lost-to-follow-up.

Insgesamt verstarben in der Gruppe der Non-Responder vier Patienten. Der mittels Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** beträgt **0,754**. Somit konnten wir mittels statistischer Analyse keinen Unterschied im Gruppenvergleich nachweisen. Die geringe Fallzahl und die damit einhergehende Testunsicherheit sollte beim Betrachten des Ergebnisses berücksichtigt werden.

4.3.5 Nierenfunktion

Im Weiteren wurde die Nierenfunktion der transplantierten Patienten betrachtet. Dazu wurden die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin zu verschiedenen Zeitpunkten beobachtet. Außerdem wurde untersucht, wie viele

Patienten ein Nierenersatzverfahren benötigten und über welchen Zeitraum dieses durchgeführt wurde.

4.3.5.1 Retentionsparameter

Die **Tabellen 10** und **11** sowie die dazugehörigen **Abbildungen 51** und **52** zeigen die erhobenen Werte der Patienten für den Serumharnstoff am Tag der Lebertransplantation, nach einem Monat, nach drei Monaten und für das Serumkreatinin außerdem nach sechs Monaten und nach einem Jahr.

Im Gruppenvergleich lassen sich zwischen Respondern und Non-Respondern durch die statistischen Analysen keine Unterschiede bei der Normalisierung der Retentionsparameter nachweisen. Hierbei muss die geringe Fallzahl der Kohorte von 25 Patienten berücksichtigt werden.

Bei Betrachtung der Mediane zeigt sich, dass sich die Retentionsparameter bei den erfassten Patienten insgesamt schnell besserten, wobei sie in der Gruppe der Responder zunächst rasch abfielen, um sich später auf einem etwas höheren Niveau zu stabilisieren. Bei den Non-Respondern war das Absinken der Retentionsparameter etwas langsamer zu beobachten. Über den ermittelten Zeitraum kam es bei 11 Patienten zu einem Lost-to-follow-up.

Serumkreatinin- konzentration nach LTx	Responder			Non-Responder			p- Wert
	Fall- zahl	Median in mg/dl	Standard- abweichung	Fall- zahl	Median in mg/dl	Standard- abweichung	
am LTx-Tag	12	2,43	1,27	12	2,26	1,07	1,000
nach 1 Monat	12	1,12	1,17	12	1,27	0,44	0,684
Nach 3 Monaten	12	1,15	1,26	9	1,07	0,46	0,387
nach 6 Monaten	11	1,35	0,73	8	1,01	0,44	0,170
nach 1 Jahr	7	1,37	0,93	7	1,16	0,77	1,000

Tabelle 10 Serumkreatinin nach LTx – Responder / Non-Responder

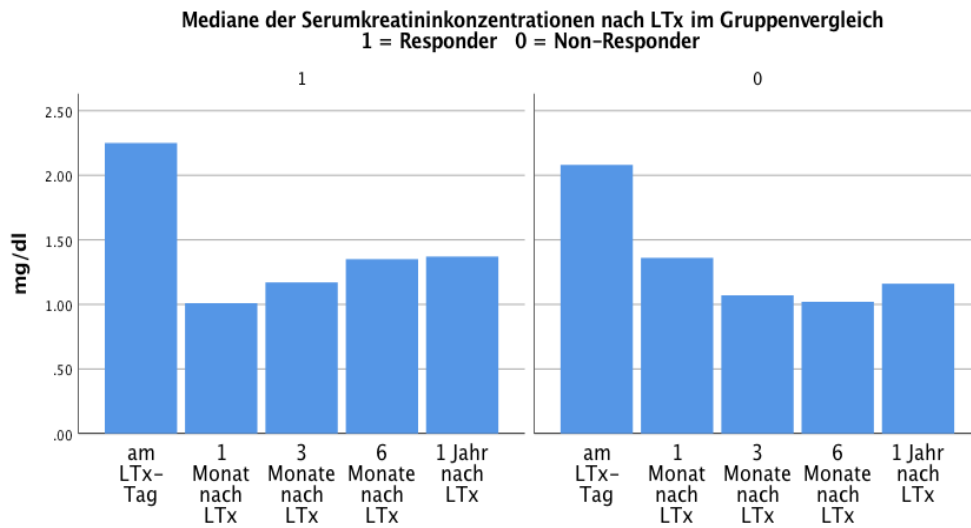


Abbildung 51 Serumkreatinin nach LTx – Responder / Non-Responder

Serumharnstoffkonzentration nach LTx	Responder			Non-Responder			p-Wert
	Fallzahl	Median in mg/dl	Standardabweichung	Fallzahl	Median in mg/dl	Standardabweichung	
am LTx-Tag	12	33,50	15,15	12	30,50	17,21	0,684
nach 1 Monat	11	17,00	13,34	12	27,00	17,71	0,414
Nach 3 Monaten	12	23,50	16,22	9	21,00	6,46	1,000

Tabelle 11 Serumharnstoff nach LTx – Responder / Non-Responder

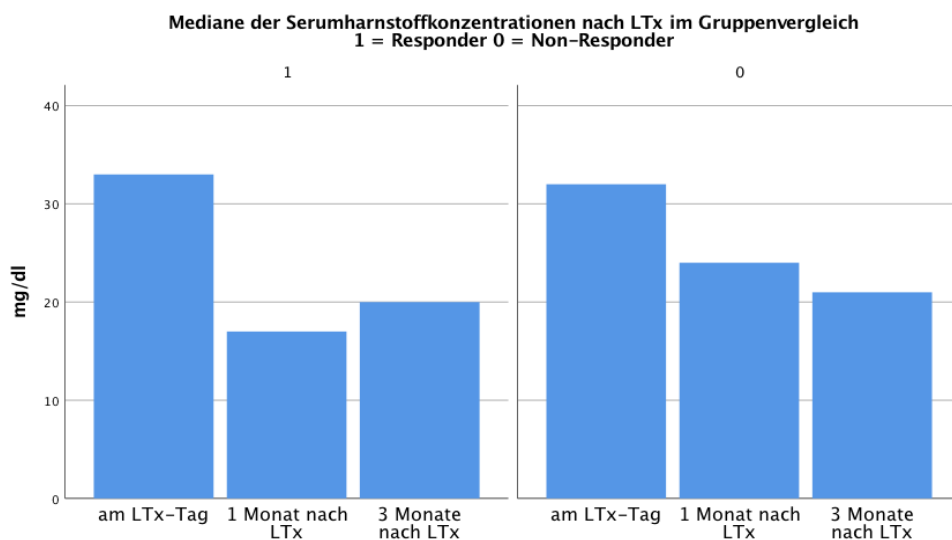


Abbildung 52 Serumharnstoff nach LTx – Responder / Non-Responder

4.3.5.2 Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens nach Transplantation

Dialysepflichtigkeit nach Lebertransplantation insgesamt

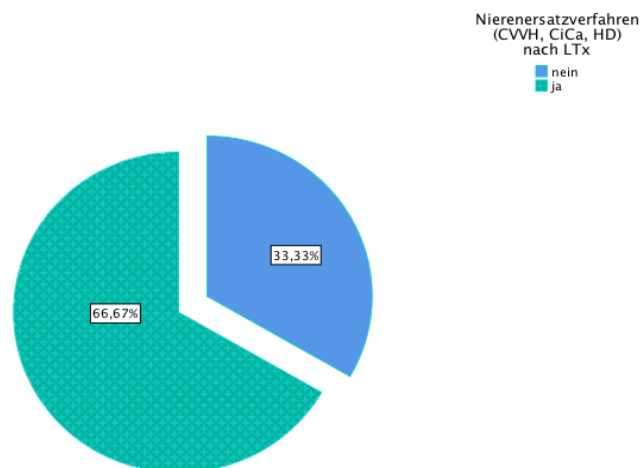


Abbildung 53 Dialysepflicht nach Lebertransplantation insgesamt

Abbildung 53 zeigt, dass unmittelbar nach der Lebertransplantation insgesamt zwei Drittel der Patienten ein Nierenersatzverfahren, wie z.B. die Hämodialyse, zumindest vorübergehend benötigten.

4.3.5.3 Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens nach Transplantation im Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich der Responder und Non-Responder zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens nach LTx. Der **p-Wert** beträgt **1,0**. Da es in einem Fall zu einem Lost-to-follow-up kam, befinden sich in beiden Gruppen jeweils 12 Patienten.

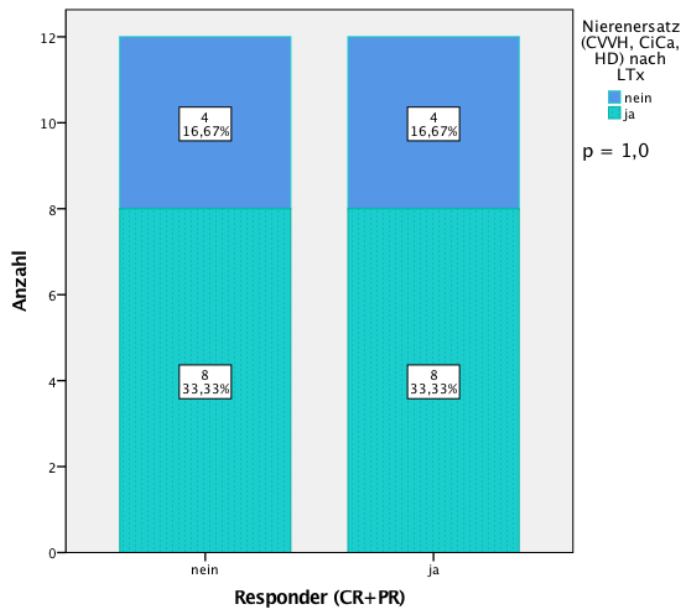


Abbildung 54 Nierenersatz – Responder / Non-Responder; p = 1,0

4.4 Weitere Gruppenvergleiche

4.4.1 Vergleich der tatsächlich transplantierten Patienten mit allen nicht-transplantierten Patienten aus der LTx-Kandidaten-Kohorte

Schließlich wurden alle Patienten noch einmal in tatsächlich transplantierte Patienten (n = 25, entspricht der LTx-Kohorte) und solche, die zwar Kandidaten für eine Transplantation waren, jedoch nicht transplantiert wurden (n = 14), eingeteilt. Zwischen diesen beiden Gruppen wurde abermals das Gesamtüberleben verglichen.

In der Kohorte der LTx-Kandidaten lebten die tatsächlich transplantierten Patienten (n = 25) deutlich länger als die nicht transplantierten (n = 14). Da von den Patienten mit LTx weniger als die Hälfte innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben, konnte die mediane Überlebenszeit hier nicht per Kaplan-Meyer-Schätzer ermittelt werden. Die mediane Überlebenszeit für die 14 nicht transplantierten Patienten betrug 105 Tage. Der mittels Log-Rank-Test bestimmte **p-Wert** beträgt **0,005**.

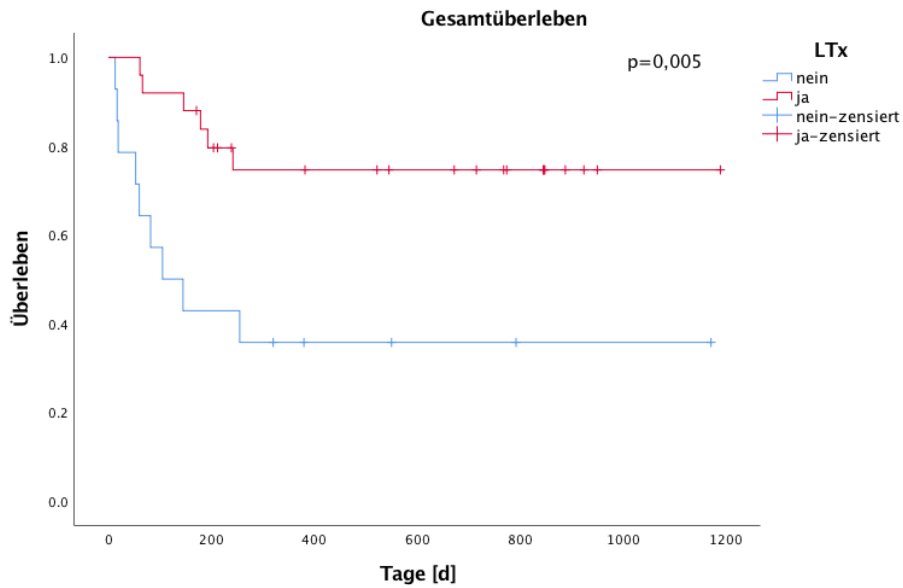


Abbildung 55 Gesamtüberleben: LTx; $p = 0,005$

4.4.2 Non-LTx-Kandidaten der Gesamtkohorte (n = 67) – Vergleich Responder und Non-Responder

Aus der Gesamtkohorte wurden auch die Non-LTx-Kandidaten (n = 67) noch einmal gesondert betrachtet. Diese Gruppe wurde wiederum in Responder und Non-Responder eingeteilt. Zwischen den Gruppen wurde die Gesamtüberlebenszeit verglichen.

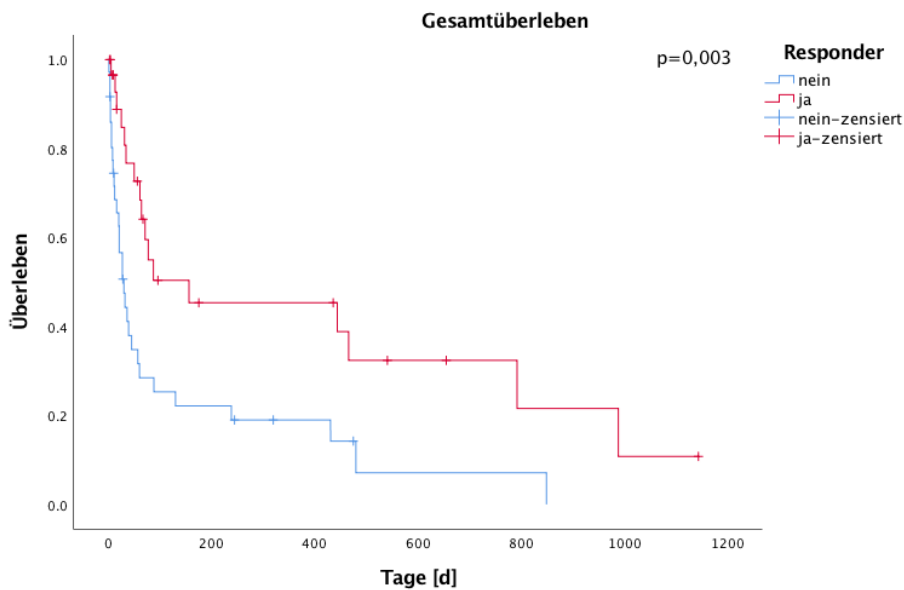


Abbildung 56 Gesamtüberleben: Responder; $p = 0,003$

Die mediane Überlebenszeit lag laut Kaplan-Meyer-Schätzer innerhalb der Gruppe der Non-LTx-Kandidaten bei den Respondern bei 157 Tagen, bei den Non-Respondern bei 31 Tagen.

Der mittels Log-Rank-Test ermittelte **p-Wert** von **0,003** sowie die Kurvenverläufe zeigen, dass die Responder ein deutlich besseres Überleben hatten.

5. Diskussion

5.1 Ansprechen auf die Terlipressintherapie

5.1.1 Definitionen und Ansprechrate

Das Ansprechen auf eine Therapie mit Terlipressin ist mit einer verbesserten Nierenfunktion und einem damit einhergehenden Rückgang der Serumkreatininkonzentration assoziiert (64-69). Das Serumkreatinin dient daher auch als Parameter zur Definition des Ansprechens auf die Therapie (5, 67). Fällt das Serumkreatinin eines Patienten während der Therapie um mindestens 50% des Ausgangswertes ab, liegt per Definition ein Therapieansprechen vor und der Patient wird als Responder bezeichnet (5, 67).

Es wird außerdem zwischen einem partiellen und einem kompletten Ansprechen unterschieden. Das komplette Ansprechen, das mit einer vollständigen Remission des HRS gleichzusetzen ist, ist als Rückgang der Serumkreatininkonzentration auf $<1,5$ mg/dl definiert; das partielle Ansprechen zeichnet sich durch den Rückgang des Serumkreatinins um mindestens 50% des Ausgangswertes aus, ohne 1,5 mg/dl zu unterschreiten (5, 67).

Es sollte hierbei beachtet werden, dass die Definition des Ansprechens auf das Terlipressin nicht durchgehend einheitlich ist. Alessandria et al. bezeichnen ein partielles Ansprechen beispielsweise als einen Abfall des Kreatinins um mindestens 30%, bei dem der Serumkreatininwert bei Therapieende jedoch oberhalb von 1,5 mg/dl verbleibt (64). Zwar findet man für das komplette Ansprechen zumeist die Angabe, dass das Serumkreatinin auf einen Wert $<0,133$ mmol/l bzw. $<1,5$ mg/dl fallen muss, der Zeitraum sowie die alternativen Angaben weichen jedoch ab. So findet man bei Testro et al. die Definition des Ansprechens auf die Terlipressintherapie als den Abfall des Serumkreatinins auf $<0,133$ mmol/l zwischen dem ersten und dem letzten Therapietag oder den Abfall des Serumkreatinins um 20% des Ausgangswertes (70). Bei Alessandria et al. muss der Kreatininabfall „während der Behandlung“, bei Angeli und Gines am „Ende der Therapie“ und bei Appenrodt et al. an Tag 14 nach der Diagnose erfolgen bzw. erfolgt sein (64, 71, 72). Jindal et al. berichten, dass es im Median vier Tage dauerte bis die Patienten auf die Therapie ansprachen (73).

Zur Untersuchung des Ansprechens auf die Terlipressintherapie und dessen Auswirkungen wurden in unserer Studie die Responder mit den Non-Respondern in Hinblick auf verschiedene Gesichtspunkte verglichen. In unserem Patientenkollektiv konnte bei 54 der 106 Patienten (51%) im Verlauf ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin dokumentiert werden.

Andere Studien berichten ebenfalls von einer Ansprechrate von ca. 50% der Patienten (74-76). So zeigte sich bei Heidemann et al. in einer bereits neun Jahre laufenden Single-Center-Studie mit 119 HRS-Patienten ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie von 55% (74). Bei Nazar et al. sprachen 46% der insgesamt 39 Patienten auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin an (76). In beiden Studien war das Ansprechen definiert als eine Serumkreatininkonzentration von $<1,5$ mg/dl am Ende der Therapie. Munoz et al. untersuchten in ihrer Studie 13 Patienten mit dem HRS-Typ 1; hier zeigten sich nach einer Terlipressintherapie von maximal neun Tagen bei 61% der Patienten eine Serumkreatininkonzentration $\leq 1,5$ mg/dl oder ein Rückgang des Serumkreatinins von mindestens 20% des Ausgangswertes (75).

Auch die Harnstoffwerte im Serum sanken während des Therapieverlaufs bei den Respondern deutlich ab. Die rückläufigen Retentionsparameter weisen auf eine terlipressininduzierte Verbesserung der Nierenfunktion hin. Zeigte sich bei Therapiebeginn noch kein Unterschied zwischen den Gruppen (Serumkreatinin: CR/PR-Gruppe: 2,54 mg/dl vs. NR-Gruppe: 2,80 mg/dl, $p = 0,144$; Harnstoff: CR/PR-Gruppe: 56 mg/dl vs. NR-Gruppe: 49 mg/dl, $p = 0,907$), wurden an Tag 3 schon deutliche Unterschiede erkennbar (Serumkreatinin: CR/PR-Gruppe: 1,67 mg/dl, NR-Gruppe: 2,80 mg/dl, $p < 0,001$; Harnstoff: CR/PR-Gruppe: 47 mg/dl, NR-Gruppe 58 mg/dl, $p = 0,059$). Am Ende der Terlipressintherapie waren beide Parameter jeweils bei den Respondern deutlich geringer (Serumkreatinin: CR/PR-Gruppe: 1,19 mg/dl, NR-Gruppe: 2,36 mg/dl $p < 0,001$; Harnstoff: CR/PR-Gruppe: 30 mg/dl, NR-Gruppe: 45 mg/dl, $p < 0,001$). Alle Angaben beziehen sich jeweils auf den Median.

Sanyal et al. belegen in ihrer Placebo-kontrollierten Studie, in die sie 56 Patienten mit dem HRS-Typ 1 einschlossen, anhand des deutlich rückläufigeren Serumkreatinins in der Terlipressingruppe (19/56, 33,9% vs. 7/56, 12,5% bei Placebo; $p = 0,008$) die Verbesserung der Nierenfunktion

durch Terlipressin (69). Auch Moreau et al. zeigen in einer retrospektiven, unkontrollierten Studie mit 91 Patienten, dass Patienten mit HRS-Typ 1 eine terlipressininduzierte Verbesserung der Nierenfunktion aufweisen (77). Dies wurde sichtbar durch den Abfall des Serumkreatinins nach Medikamentengabe um $138 \mu\text{mol/l}$ (1,57 mg/dl; 46%) im Vergleich zur Baseline ($p = 0,001$).

Dazu passt auch, dass das Ansprechen der Therapie in unserer Gesamtkohorte zu Therapieende mit einer relevanten Erhöhung der Diurese assoziiert war (900 ml/d vs. 650 ml/d; $p = 0,042$). Dies beobachteten auch Alessandria et al. (64). In ihrer Studie, in der sie 10 von 22 HRS-Patienten mit Terlipressin behandelten, erhöhte sich die Diurese dieser Patienten von 698 ml/d bei Therapiebeginn auf 1578 ml/d bei Therapieende ($p < 0,005$).

In unserer Studie ergab sich bei Respondern und Non-Respondern im Vergleich statistisch kein Unterschied in der Veränderung der Nierenfunktion nach LTx zwischen den Gruppen. Allerdings muss auch hier die kleine Fallzahl der Kohorte von 25 Patienten berücksichtigt werden. Wir konnten jedoch ermitteln, dass sich die Retentionsparameter der Patienten mit LTx insgesamt im Verlauf von einem Jahr zunehmend besserten. Sie fielen in der Gruppe der Responder zunächst rasch ab, um dann wieder moderat anzusteigen (Serumkreatinin im Median: am LTx-Tag 2,43 mg/dl, nach einem Monat 1,12 mg/dl, nach drei Monaten 1,15 mg/dl, nach sechs Monaten 1,35 mg/dl und nach einem Jahr 1,37 mg/dl; Harnstoff: am LTx-Tag 33,50 mg/dl, nach einem Monat 17,00 mg/dl und nach drei Monaten 23,50 mg/dl). In der Gruppe der Non-Responder sanken die Retentionsparameter langsamer ab (Serumkreatinin im Median: am LTx-Tag 2,26 mg/dl, nach einem Monat 1,27 mg/dl, nach drei Monaten 1,07 mg/dl, nach sechs Monaten 1,01 mg/dl und nach einem Jahr 1,16 mg/dl; Harnstoff: am LTx-Tag 30,50 mg/dl, nach einem Monat 27,00 mg/dl und nach drei Monaten 21,00 mg/dl). Dies bestätigt, dass eine LTx die beste Therapie bei HRS ist.

Angeli und Gines zeigen auf, dass die Patienten mit dem HRS-Typ 1, die auf eine Terlipressintherapie ansprechen, auch noch nach einer Lebertransplantation davon profitieren (71). Sie berichten, dass sich die Nierenfunktion bei den Respondern annähernd normalisiert, während sich die

renale Funktion bei den Non-Respondern schlechter wieder erholt. Rodriguez et al. berichten andererseits, dass sie keine signifikanten Unterschiede des Serumkreatinins drei, sechs und zwölf Monate nach der Transplantation zwischen den Respondern und Non-Respondern vom HRS-Typ 2 beobachten konnten (78).

Allerdings untersuchten Angeli und Gines Patienten mit dem HRS-Typ 1 während Rodriguez et al. Patienten mit dem HRS-Typ 2 in ihre Studie einschlossen, sodass die unterschiedlichen Beobachtungen diesem Umstand geschuldet sein können (71, 78). Außerdem zeigen Gerbes et al. auf, dass es bei HRS-Patienten während einer LTx durch das operative Trauma und die perioperative hämodynamische Situation vorübergehend zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann (8). Auch die Immunsuppression, die nach der Lebertransplantation notwendig wird, ist häufig nephrotoxisch und trägt in diesem Rahmen zur Verschlechterung der Nierenfunktion bei.

5.1.2 Verbesserung des Überlebens nach Lebertransplantation durch das Ansprechen auf Terlipressin

Das Auftreten des hepatorenenalen Syndroms bei Leberzirrhose weist auf eine Dekompensation der Erkrankung hin, sodass das HRS ein Indikator einer schlechteren Ausgangssituation der Patienten für eine Lebertransplantation ist (8). Lafayette et al. beschreiben ein schlechteres LTx-Outcome bei zuvor bestehender Niereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose (79).

Das Ansprechen auf die Terlipressintherapie scheint daher nicht nur die Nierenfunktion der Patienten vor einer Transplantation zu verbessern, sondern ist auch nach der LTx mit einem besseren Überleben assoziiert (68, 71, 79-82).

Restuccia et al. verglichen Patienten mit HRS und positivem Ansprechen auf Vasopressinanaloga wie Terlipressin (n = 9) mit Patienten ohne HRS (n = 27) in Hinblick auf das Outcome nach LTx (68). Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die Behandlungstage auf der Intensivstation und die Verbesserung der renalen Funktion ergaben sich in der Studie keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen (p = 0,15). Das Drei-Jahres-Überleben bei den behandelten HRS-Patienten betrug 100%, bei den Patienten ohne HRS betrug es 83%. Restuccia et al. zeigen also, dass eine

Verbesserung der Nierenfunktion durch eine zusätzliche konservative Therapie mit Vasopressinanaloga vor einer Lebertransplantation bei HRS-Patienten zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens nach der Transplantation führt (68).

Hinz et al. schreiben, dass der Erfolg der Lebertransplantation von der Wartezeit und dem Ansprechen auf die Terlipressintherapie abhängt (81). Im Fall des Ansprechens zeigen die Patienten ein ähnliches Gesamtüberleben wie Patienten ohne HRS.

Da Patienten mit HRS, die auf eine Lebertransplantation warten, im Gegensatz zu den Patienten ohne HRS, eine höhere Mortalität und Komplikationsrate aufweisen, raten Fabrizi et al. dazu, die Nierenfunktion der HRS-Patienten, die auf eine LTx warten, schon vor der Transplantation durch Vasokonstriktoren wie Terlipressin zu verbessern (80). Sie beschreiben auch, dass HRS-Patienten wegen Organknappheit und langer Wartezeiten oft schon vor einer LTx, welche die einzige kurative Therapie der fortgeschrittenen Leberzirrhose darstellt, versterben. Auch Rajekar und Chawla berichten, dass Patienten, deren Nierenfunktion sich durch eine Therapie mit Terlipressin verbessert, nach einer Lebertransplantation ein vergleichbares Gesamtüberleben aufweisen wie Patienten, die vor der Transplantation nicht an HRS litten ($p = 0,15$) (82). Angeli und Gines zeigen für Patienten mit dem HRS-Typ 1 ebenfalls auf, dass Non-Responder nach einer LTx ein geringeres Überleben haben und sich auch die Nierenfunktion schlechter regeneriert als bei den Respondern (71).

Laut Rodriguez et al. hat die Behandlung von Patienten mit HRS-Typ 2 mit Terlipressin und Albumin allerdings weder vor noch nach der Transplantation eine Auswirkung auf die Nierenfunktion und das Gesamtüberleben (78). Zwar sprachen in ihrer Studie 61% Patienten mit dem HRS-Typ 2 auf das Terlipressin an, jedoch zeigte sich bei fast zwei Dritteln der Responder nach Absetzen der Therapie ein Rückfall.

Ein niedriges Serumkreatinin am Ende der Terlipressintherapie führte unter den LTx-Kandidaten unserer Studie nicht zu einem verbesserten Gesamtüberleben ($p = 0,204$). Auch hier verglichen wir die Patienten, deren Serumkreatininwerte sich oberhalb des Medians (1,42 mg/dl) befanden, mit denen, deren Werte unterhalb des Medians lagen.

Es wurde für sinnvoller erachtet, an dieser Stelle Responder und Non-Responder bezüglich des Gesamtüberlebens zu vergleichen. Jedoch zeigte sich auch hier innerhalb unserer LTx-Kandidaten-Kohorte kein Vorteil für das Gesamtüberleben ($p = 0,498$).

Vermutlich hat das Ansprechen auf die Terlipressintherapie und somit eine niedrige Serumkreatininkonzentration für Patienten, die der LTx-Kandidaten-Kohorte angehören, insbesondere für die Non-Responder keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, da die hier durchgeführten Lebertransplantationen das Gesamtüberleben auch bei hohen Serumkreatininkonzentrationen verbessern.

5.1.3 Assoziationen mit dem Ansprechen auf die Terlipressintherapie

Alessandria et al. berichten, dass das Ansprechen auf die Terlipressintherapie mit einem relevanten Anstieg der Urinausscheidung, einer erhöhten Natriumsekretion und der Verbesserung des mittleren arteriellen Druckes (MAP) einherging (64). Im Vergleich dazu verbesserten sich diese Parameter bei den Non-Respondern nicht. Den Anstieg des MAP konnten auch Nazar et al. ausmachen, in ihrer Studie war dieser ab Tag drei der Therapie bei den Respondern signifikant höher (76). Die Autoren werteten dies als Verbesserung der hämodynamischen Situation und Stabilisierung des Patienten. Auch Boyer et al. sowie Sharma et al. beobachteten einen erhöhten MAP bei den Respondern (49, 83). Boyer et al. dokumentierten dies während des gesamten Therapieverlaufs (49).

In unserem Patientenkollektiv untersuchten wir nicht den MAP sondern den systolischen und diastolischen Blutdruck und verglichen die Werte der Responder mit denen der Non-Responder. Wir konnten zu keinem der gemessenen Zeitpunkte einen Unterschied bezüglich einer Blutdruckveränderung zwischen den Gruppen feststellen (Systolisch: Start: CR/PR-Gruppe: 101,25 mmHg, NR-Gruppe: 107 mmHg, $p = 0,091$; Tag 3: CR/PR-Gruppe: 109,88 mmHg, NR-Gruppe: 110,97 mmHg, $p = 0,730$; Ende: CR/PR-Gruppe: 111,34 mmHg, NR-Gruppe: 112,15 mmHg, $p = 0,965$; Diastolisch: Tag 3: CR/PR-Gruppe: 64,75 mmHg, NR-Gruppe: 83,33 mmHg, $p = 0,753$; Ende: CR/PR-Gruppe 65,98 mmHg, NR-Gruppe: 66,36 mmHg, $p = 0,940$). Lediglich der diastolische Blutdruck zu Therapiebeginn zeigt bei den Respondern eine leichte Tendenz dazu, im Durchschnitt sogar niedriger zu sein (60,4 mmHg vs. 63,2 mmHg; $p = 0,053$).

Die Diurese war bei unseren Patienten zum Ende der Therapie hin bei den Respondern im Vergleich zu den Non-Respondern relevant verbessert (CR/PR-Gruppe: 900 ml vs. NR-Gruppe: 650 ml; $p = 0,042$).

Colle et al. berichten, dass Patienten mit HRS-Typ 1, die auf eine Therapie mit Terlipressin ansprachen einen geringeren Grad der LCI aufwiesen (84). Sie beobachteten bei diesen Patienten einen Child-Pugh-Score von mehr als 10, jedoch höchstens 13 Punkten. Auch Moreau et al. (77) berichteten, dass Responder seltener einen Child-Pugh-Score von mehr als 13 Punkten aufwiesen und zudem häufiger an einer alkoholtoxisch-bedingten Leberzirrhose erkrankt waren.

Bei uns wurde nicht zwischen den Typen HRS 1 und 2 differenziert. In der Gruppe der Responder fanden wir bei Aufnahme eine Spanne der Child-Pugh-Punkte von 7 bis 17 Punkten, bei den Non-Respondern lag die Spannweite zwischen 7 und 14 Punkten. Somit konnten wir die Beobachtung von Colle et al. und Moreau et al. nicht bestätigen (77, 84). Auch in Hinblick auf den C2-Abusus als Ätiologie der LCI fanden wir keinen Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern (77,8% vs. 75,0%; $p = 0,821$).

5.2 Prädiktive Werte für das Ansprechen der Patienten auf Terlipressin

Da eine Therapie mit Terlipressin mit potenziellen Nebenwirkungen und hohen Kosten verbunden ist, erscheint es sinnvoll, prädiktive Faktoren für das Ansprechen der Patienten auf das Medikament ausfindig zu machen (7, 84).

5.2.1 Untersuchung der Labor- und Patientencharakteristika vor Therapiebeginn

Bei der Untersuchung der Labor- und Patientencharakteristika in der Gesamtkohorte zeigten sich das Serumnatrium (Median: CR/PR-Gruppe: 130,5 mmol/l, NR-Gruppe: 135 mmol/l, $p = 0,004$) und der MELD-Score (Median: CR/PR-Gruppe: 25 Punkte, NR-Gruppe: 30 Punkte, $p = 0,015$) jeweils bei Therapiestart im Vergleich von Respondern und Non-Respondern als mögliche prädiktive Werte für das Ansprechen auf das Terlipressin.

Halimi et al. beobachteten eine signifikant höhere Baseline-Serumnatriumkonzentration bei den Respondern (134 mmol/l vs. 129 mmol/l; $p = 0,05$) (85).

Wir konnten hingegen bei den Respondern deutlich niedrigere Serumnatriumwerte vor Therapiestart erfassen als bei den Non-Respondern ($p = 0,004$). Der Mittelwert lag bei beiden Gruppen im hyponatriämischen Bereich ($<135 \text{ mmol/l}$), war jedoch bei den Respondern bedeutend geringer (130 mmol/l vs. 134 mmol/l). Der Median befand sich bei den Non-Respondern an der Definitionsgrenze zur Normonatriämie ($130,5 \text{ mmol/l}$ vs. 135 mmol/l).

Saif et al. untersuchten 60 Patienten des HRS-Typs 1, die entweder mit Noradrenalin oder Terlipressin behandelt wurden. Unabhängig davon, welches Medikament für die Therapie eingesetzt wurde, gab es in ihrer Kohorte drei Responder (86). Saif et al. berichten, dass sie neben einigen weiteren Parametern (wie dem Child-Pugh-Score, Natrium im Urin, Serumalbumin, Prothrombin, INR, AST) auch das Serumnatrium als prädiktiven Wert für das Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin oder Noradrenalin für wahrscheinlich halten (86). Da hier lediglich der p-Wert ($0,092$) angegeben wurde, ist aus ihrem Bericht nicht ersichtlich, welche Gruppe die höhere Serumnatriumkonzentration aufwies. Bei der Entlassung hatten die Responder eine höhere Natriumkonzentration im Blut ($135,7 \text{ mmol/l}$ vs. $129,3 \text{ mmol/l}$).

Hinz et al. berichten, dass ein medianes Alter von mehr als 60 Jahren klar mit dem Nicht-Ansprechen auf die Terlipressintherapie assoziiert ist (81). Sie beobachteten, dass das mediane Alter der Responder bei 52 Jahren lag, die Non-Responder dagegen im Median 63 Jahre alt waren. Auch Moreau et al. beschreiben, dass die Responder signifikant jünger als die Non-Responder waren (77).

In unserer Kohorte konnten wir keine Altersunterschiede bei den Respondern ($58,35$ Jahre im Median) und Non-Respondern ($59,84$ Jahre im Median) beobachten.

Da der MELD-Score das Drei-Monats-Überleben der Patienten abschätzt, die auf eine Lebertransplantation warten, erscheint es untersuchungswürdig, ob er auch ein Prädiktor für das Ansprechen auf die Terlipressintherapie sein könnte (81). Tatsächlich beobachteten wir bei Therapiestart bei den Respondern einen geringeren Punktwert als bei den Non-Respondern (Median 25 vs. 30 Punkte; $p = 0,015$).

Auch Sharma et al. und Appenrodt et al. konnten diese Beobachtung machen (72, 83). Bei Sharma et al. zeigte sich bei den Non-Respondern ein durchschnittlicher MELD-Punktwert von 28 Punkten, bei den Non-Respondern von 33,2 Punkten ($p = 0,006$) (83). Hier wurde jedoch nicht berücksichtigt, auf welches Medikament die Responder ansprachen (50% der Patienten erhielten Terlipressin, 50% Noradrenalin; insgesamt sprach die Hälfte der Patienten auf eines der Medikamente an). Appenrodt et al. zeigen, dass ein MELD-Score unter 20 Punkten mit einem Ansprechen auf das Terlipressin assoziiert ist (72).

Hinz et al. fanden keinen Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern in Bezug auf den Punktwert des MELD-Scores vor Therapiebeginn ($p > 0,05$) (81).

Boyer et al. sowie Sarwar und Khan beobachteten außerdem, dass Patienten, die vor einer Therapie mit Terlipressin bereits ein niedrigeres Serumkreatinin aufwiesen, eher auf die Therapie ansprachen ($p = 0,029$ bzw. $p = 0,003$) (49, 87). Wir konnten dies nicht demonstrieren (Mittelwert CR/PR-Gruppe: 2,8 mg/dl, NR-Gruppe: 3,1 mg/dl; $p = 0,144$). Acevedo et al und Nazar et al. konnten weiterhin zeigen, dass das Serumbilirubin einen unabhängigen, prädiktiven Faktor für die Response darstellt (29, 76). Auch dies konnten wir nicht bestätigen (Mittelwert CR/PR-Gruppe: 6,99 mg/dl, NR-Gruppe: 14,47 mg/dl; $p = 0,172$).

In einer weiteren Studie konnten wir zwar eine Tendenz zu einem höheren Baseline-Serumkreatinin bei Non-Respondern ausmachen, es zeigte sich unter allen beobachteten Variablen (Alter, Geschlecht, florider C2-Abusus, overte HE, Diurese, diastolischer und systolischer Blutdruck, Serumbilirubin, Natrium im Urin und beim MELD-Score) kein weiterer Prädiktor für das Ansprechen auf eine Terlipressintherapie (88).

5.2.2 Serumnatrium

In der Gesamtkohorte ($n = 106$) zeigte sich das Serumnatrium über den gesamten Therapiezeitraum bei den Respondern geringer als bei den Non-Respondern (Therapiebeginn: 131 mmol/l vs. 135 mmol/l; $p = 0,004$, Therapieende: 139 mmol/l vs. 136 mmol/l; $p = 0,125$, minimaler

Serumnatriumwert während der Therapie: 134 mmol/l vs. 129 mmol/l; $p = 0,013$).

Piano et al. beschreiben, dass eine hypervolämische Hyponatriämie (definiert als Serumnatriumkonzentration <135 mmol/l) einen relevanten prognostischen Faktor darstellt, der mit einem schlechten Überleben assoziiert ist (89).

Weder für das Gesamtüberleben ($p = 0,712$) noch für das kombinierte LTx- und dialysefreie Überleben ($p = 0,358$) konnten wir einen Unterschied für die Patienten mit hohem und niedrigem Serumnatriumanteil aufzeigen. Allerdings waren die beiden Vergleichsgruppen der LTx-Kandidaten-Kohorte nicht nach der Definition für Hyponatriämie eingeteilt, sondern wurden durch den Median der Serumnatriumkonzentration, der bei Therapiestart 130 mmol/l betrug, festgelegt. Somit waren potenziell in beiden Gruppen Patienten mit Hyponatriämie vertreten; ein Vergleich ist somit nicht unbedingt aussagekräftig.

Aber auch im Gruppenvergleich der Patienten mit und ohne Hyponatriämie (Serumnatriumkonzentration <135 mmol/l) bei Therapiestart konnten wir die Beobachtung von Piano et al. nicht bestätigen (89). In unserer LTx-Kandidaten-Kohorte lag weder für das Ansprechen auf die Terlipressintherapie (58,6% vs. 60%, $p = 0,620$) noch für das Gesamtüberleben ($p = 0,200$) ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor.

Für die LTx-freie Überlebenszeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch lässt sich hier die gleiche Tendenz wie bei Piano et al. aufzeigen ($p = 0,163$) (89).

Kim et al. beobachteten ebenfalls, dass ein Absinken der Serumnatriumkonzentration mit einer Erhöhung des Sterberisikos um 5% pro Milliliter ($p < 0,001$) für Patienten auf der Warteliste verbunden ist (90).

Wir konnten beobachten, dass die LTx-Kandidaten aus unserer Gesamtkohorte ($n = 106$), die am ehesten den gelisteten Patienten entsprechen, zu jedem dokumentierten Zeitpunkt im Median eine deutlich geringere Serumnatriumkonzentration aufwiesen als die Non-LTx Kandidaten (Therapiebeginn 130 mmol/l vs. 133mmol/l; $p = 0,007$, Therapieende

135 mmol/l vs. 139 mmol/l; $p = 0,002$, sowie niedrigster Natriumwert während der Therapie 129 mmol/l vs. 133 mmol/l; $p = 0,015$).

Bei der Überlegung, wie diese beiden Beobachtungen zusammenpassen, erscheint es plausibel, dass die Patienten mit einem geringeren Serumnatriumanteil möglicherweise eher transplantiert werden als jene mit einem höheren Wert. Eine geringe Serumnatriumkonzentration ist neben der renalen Vasokonstriktion und der Wasserretention ein Zeichen für eine Niereninsuffizienz, begünstigt die Entstehung von Aszites und Ödemen und ist zudem mit einem schlechteren Outcome nach LTx assoziiert (91, 92). Dies könnte die Erklärung für unsere Beobachtung sein. Das Natrium nimmt jedoch keinen direkten Einfluss auf den MELD-Score. Es gibt Bestrebungen für den vermehrten Einsatz des MELD-Na-Scores, der die Natriumkonzentration der Patienten aufgrund der prognostischen Relevanz berücksichtigt. Dies hat im deutschsprachigen Raum aber bisher keine Umsetzung in der Priorisierung von Patienten vor LTx oder der Abschätzung der Prognose im klinischen Alltag gefunden.

In unserer Betrachtung des LTx-freien Überlebens können wir die Beobachtung von Kim et al. nachvollziehen (90). Es zeigt sich innerhalb unserer LTx-Kandidaten-Kohorte, dass die Patienten mit dem höheren Natriumanteil im Serum im Median ein tendenziell längeres LTx-freies Überleben aufwiesen als die Patienten mit dem geringeren Serumnatriumanteil (105 Tage vs. 60 Tage; $p = 0,163$). Auch wenn der p-Wert aufgrund der Gruppengröße von 25 Patienten hier nicht relevant erscheint, zeigt sich diese Tendenz doch anhand der absoluten Zahlen.

Angeli und Gines schreiben, dass auch eine Hyponatriämie durch Terlipressin verbessert wird (71). Dies konnten auch wir zeigen. Die Differenz des Serumnatriumwertes zwischen Beginn und Ende der Terlipressintherapie war bei den Respondern größer (- 6,5 mmol/l) als bei den Non-Respondern (- 4 mmol/l; $p = 0,015$). Bei beiden war das Serumnatrium im Verlauf angestiegen.

5.2.3 MELD-Score

Das HRS gehört bisher nicht zu den Erkrankungen, die für den matchMELD berücksichtigt werden (58). Patienten mit Leberzirrhose und hepatorenalem Syndrom haben nach einer Transplantation eine geringere Lebenserwartung

als Patienten mit LCI ohne HRS und der gleichen MELD-Punktzahl (68, 71, 80).

Zusätzlich sinken durch die Therapie mit Terlipressin und Albumin die Kreatininwerte im Serum des Patienten. Da das Serumkreatinin eine wesentliche Komponente bei der Berechnung des MELD-Scores ist, ergibt sich somit bei Patienten mit Therapieansprechen ein niedrigerer MELD-Score als bei Non-Respondern. In der Folge rutscht der Patient auf der Warteliste auf eine schlechtere Position und muss länger auf ein Spenderorgan warten, obwohl er einer sehr hohen Prioritätsstufe angehört (71).

Auch Alessandria et al. berichten, dass eine Behandlung mit Terlipressin und Albumin den MELD-Score signifikant senkt, indem er die renale Funktion verbessert (64).

Angeli und Gines schlagen vor, den MELD-Punktwert der Patienten für die Listing direkt vor der ersten Terlipressingabe zu ermitteln, um dieses Problem zu umgehen (71).

In unserer Gesamtkohorte hatten die Patienten bei Aufnahme im Durchschnitt einen MELD-Score von 24,7 Punkten und bei Therapiestart 27,4 Punkte; Responder hatten bei Therapiestart einen geringen Punktwert als Non-Responder ($p = 0,015$).

Für LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten war bei der Aufnahme kein Unterschied erkennbar (Mittelwert: LTx-Kand. 25,3 Punkte, Non-LTx-Kand. 24,4 Punkte; $p = 0,564$).

Tatsächlich zeigten sich aber deutliche Unterschiede bei der Differenz des MELD-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung zwischen Respondern und Non-Respondern ($p < 0,001$). Bei der Aufnahme wurden für die Non-Responder im Median 26,2 und für die Responder 22,2 MELD-Punkte errechnet. Hier zeigt sich noch kein Unterschied ($p = 0,176$). Bei der Entlassung zeigt sich bei den Respondern ein Median von 18,2 Punkten, bei den Non-Respondern von 28,4 Punkten (p -Wert $< 0,001$). Der Score war hier bei der Entlassung deutlich höher als bei der Aufnahme.

Somit senkte das Terlipressin auch in der Gesamtkohorte deutlich den MELD-Score der Patienten, die auf das Terlipressin ansprachen. Hierdurch werden Patienten mit Ansprechen auf der LTx-Warteliste zurück priorisiert und die

einzigste kurative Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose wird hinausgezögert.

Da andererseits in Deutschland ein Mangel an Spenderorganen herrscht, hat der Einsatz von Terlipressin günstige Effekte. Es stehen weit mehr Patienten auf der Warteliste als Transplantationen durchgeführt werden (15). So gab es im Jahr 2018 1301 Anmeldungen für die Warteliste für eine Lebertransplantation; es wurden in den Transplantationszentren insgesamt jedoch nur 877 Lebertransplantationen durchgeführt (56, 57).

Die Terlipressin-Therapie ist somit als überbrückende und potenziell lebensverlängernde Therapie bei Patienten mit LTx-Option durchaus sinnvoll, da durch den Organmangel auch bei einem hohen MELD-Score kein Spenderorgan garantiert werden kann (8).

So kann eine Therapie mit Terlipressin und Albumin sinnvoll zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Transplantation genutzt werden (80, 82, 93, 94). Hierzu wird auch die Behandlung über einen längeren Zeitraum eingesetzt (94). Diese Vorgehensweise wird als Bridging bezeichnet (71).

Dies befürworten auch Sibulesky et al., die berichten, dass eine persistierende/chronifizierte Schädigung der Nieren unbedingt vermieden werden sollte, da in diesen Fällen die Patienten häufig trotz Transplantation im weiteren Verlauf früher versterben (Hazard Ratio: 3,32; $p < 0,0001$) (95).

Insgesamt zeigte sich, dass sowohl Patienten, die bei Aufnahme als auch bei Therapiestart der Gruppe der Patienten mit der geringeren MELD-Punktzahl angehörten, einen Überlebensvorteil hatten.

In der LTx-Kandidaten-Kohorte waren die MELD-Punkte bei Aufnahme im Durchschnitt mit 25,3 Punkten angegeben. Bei Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit MELD-Punktwerten oberhalb des Medians und in eine Gruppe mit MELD-Punktwerten unterhalb des Medians, zeigte sich für das Gesamtüberleben, dass die Patienten mit der geringeren MELD-Punktzahl bei der stationären Aufnahme tendenziell länger lebten als die mit einem MELD-Score oberhalb des Medians ($p = 0,11$). Ebenso war die LTx- und dialysefreie Überlebenszeit bei Patienten mit einem MELD-Score unterhalb des Medians (72 Tage im Median) deutlich länger als bei denjenigen mit einem MELD-

Punktwert oberhalb des Medians (im Median 12 Tage bis zum Ereignis; $p = 0,047$).

Auch für den bei Therapiebeginn errechneten MELD-Score zeigten sich Unterschiede bei den Überlebenszeiten. Für die Patienten mit der geringeren MELD-Punktzahl war das LTx- und dialysefreie Überleben erheblich verlängert (91 vs. 7 Tage im Median; $p = 0,014$).

Eine Tendenz ($p = 0,093$) zeigte sich auch für das LTx-freie Überleben dahingehend, dass Patienten mit niedrigerem MELD-Score eine längere LTx-freie Überlebenszeit aufwiesen (101 vs. 31 Tage im Median).

Für das Gesamtüberleben konnten wir in unserer Kohorte der LTx-Kandidaten keinen Unterschied für hohe oder niedrige MELD-Scores bei Therapiestart ermitteln ($p = 0,442$).

5.3 Überleben

5.3.1 Gesamtüberleben

Bleibt das hepatorenale Syndrom unbehandelt, haben Patienten eine sehr schlechte Prognose von nur wenigen Tagen Überlebenszeit (96). Die Hauptfragestellung dieser Arbeit war, ob das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung des HRS mit Terlipressin Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte. Die Responder unserer gesamten Kohorte zeigten im Vergleich zu den Non-Respondern während des beobachteten Zeitraumes ein sehr deutlich längeres Überleben (medianes Überleben Responder 466 Tage vs. Non-Responder 46 Tage; $p = 0,001$). Somit hat sich die Terlipressintherapie, unabhängig davon, ob diese Patienten sich einer Lebertransplantation unterzogen oder nicht, bei den Respondern positiv auf das Gesamtüberleben ausgewirkt.

Auch andere Autoren konnten Ähnliches beobachten (13, 64, 65, 71, 74, 82, 97).

Heidemann et al. berichten, dass Patienten, die kein Ansprechen auf das Terlipressin zeigten, eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen als die Responder (mediane Gesamtüberlebenszeit: CR/PR-Gruppe: 29 Monate vs. NR-Gruppe: 8 Monate; $p = 0,007$) (74). Lenz et al. berichten, dass die Langzeitüberlebensprognose bei Respondern der Terlipressintherapie signifikant besser ist als bei den Non-Respondern (65). Hiremath und Srinivas

berichten, dass Metaanalysen bei Respondern ein um 15% verlängertes Überleben zeigen (97). Alessandria et al. konnten einen Überlebensvorteil der Responder der Terlipressintherapie aufzeigen (64). Die Mehrheit der von ihnen beobachteten Patienten, die auf die Therapie mit Terlipressin ansprachen (80%), erreichten die Lebertransplantation, während 80% der Patienten ohne Ansprechen auf Terlipressin vorher verstarben.

Angeli und Gines beschreiben ebenfalls, dass Patienten mit dem HRS-Typ 1 bei Nicht-Ansprechen auf die Terlipressintherapie nach einer Transplantation ein geringeres Überleben zeigen als Responder (71). Diese Beobachtung konnten wir für unsere LTx-Kohorte jedoch nicht bestätigen. Der Grund dafür kann aber die geringe Fallzahl der LTx-Kohorte sein. In unserer Untersuchung zeigten etwa 50% der später transplantierten Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin. In dieser Gruppe verstarb innerhalb eines Jahres nach LTx ein Patient nach der Transplantation. In der Gruppe der Non-Responder verstarben innerhalb eines Jahres nach LTx insgesamt vier Patienten ($p = 0,754$).

Einige Studien zeigen jedoch auch Gegensätzliches (78, 98, 99). In einer Studie von Boyer et al. wurden Patienten mit LTx, die vorher Terlipressin bzw. ein Placebo bekommen hatten, verglichen (98). Die Analyse von Solà et al. dazu beschreibt, dass sechs Monate nach der Transplantation kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den Patienten, die Terlipressin und jenen, die ein Placebo bekommen hatten, bestand (100% vs. 94%) (99). Es wurde geschlossen, dass eine Lebertransplantation immer einen Überlebensvorteil bringt, dies aber unabhängig von der vorherigen Behandlung ist. In dieser Studie wurde jedoch lediglich die Therapie mit Terlipressin als Vergleichswert genutzt, das Ansprechen auf die Therapie wurde nicht berücksichtigt.

Rodriguez et al. untersuchten die Behandlung von 56 Patienten mit dem HRS-Typ 2, die auf eine LTx warteten (78). Davon wurden 31 mit Terlipressin und Albumin behandelt, 19 Patienten waren Responder (61%). Es konnten keine Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Respondern und Non-Respondern gezeigt werden. Diese Untersuchung entspricht weitestgehend der Beobachtung in unserer LTx-Kandidaten-Kohorte ($n = 39$). Der Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern

der Terlipressintherapie innerhalb der Gruppe der LTx-Kandidaten zeigte hier keinen Unterschied für das Gesamtüberleben der Patienten ($p = 0,498$).

Schmidt und Ring-Larsen zeigen auf, dass es weiterer Untersuchungen bedarf, um zu klären, ob eine Therapie mit Vasokonstriktoren generell beim HRS empfohlen oder nur bei potentiellen LTx-Kandidaten eingesetzt werden sollte (100). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass 58% der LTx-Kandidaten und 45% der Non-LTx-Kandidaten Responder waren. Andersherum waren 23 der 54 Responder (43%) LTx-Kandidaten.

Wir untersuchten die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, für die keine Lebertransplantation infrage kam ($n = 67$) und verglichen in dieser Gruppe Responder mit Non-Respondern. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Responder auch hier einen klaren Überlebensvorteil hatte (157 vs. 31 Tage; $p = 0,003$).

Heidemann et al. berichten, dass das Alter, die Behandlungsdauer, der MELD-Score und eine Alkoholabhängigkeit als Ursache für LCI und HRS unabhängige Risikofaktoren für eine kurze Überlebenszeit darstellen (74).

Auch wir konnten aufzeigen, dass Patienten, die jünger als der Median des Kollektivs der LTx-Kandidaten-Kohorte (58,25 Jahre) waren, erheblich länger lebten als die, deren Alter sich oberhalb des Medians befand ($p = 0,021$). Für die anderen Parameter konnten wir dies nicht feststellen. Allerdings ist der Zeitpunkt der Erfassung des MELD-Scores bei Heidemann et al. nicht beschrieben (74).

Bei uns zeigte sich, dass die Abwesenheit einer overtren hepatischen Enzephalopathie bei Aufnahme ($p = 0,022$), sowie eine Lebertransplantation ($p = 0,005$) im Verlauf sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirken.

Es muss hier jedoch berücksichtigt werden, dass das Erreichen der Lebertransplantation bereits ein entsprechend längeres Überleben voraussetzt. Die Gruppe der tatsächlich transplantierten Patienten könnte somit einem Bias unterlegen sein.

Caraceni et al. erklären, dass sie die Terlipressintherapie als Bridging für Patienten mit refraktärem HRS bei LCI für sinnvoll erachten, um eine Lebertransplantation zu erreichen und ein irreversibles Nierenversagen sowie die Notwendigkeit für eine Dialyse zu verhindern bis ein passendes Organ

verfügbar ist (94). Obwohl die Behandlung normalerweise für maximal zwei Wochen vorgesehen ist, berichten sie von Fällen, in denen bis zu acht Monate lang mit Terlipressin therapiert wurde und die LTx im Anschluss erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Ganne-Carrié et al. berichten schon 1996 von einem Fall, bei dem einem Patienten mit refraktärem HRS über 67 Tage je 2 mg Terlipressin appliziert wurden, bis er mit normaler Nierenfunktion eine Spenderleber erhielt (101). Auch andere Autoren (80, 82, 93, 94, 101, 102) berichten von erfolgreichen, teilweise mehrere Monate andauernden Therapien mit Terlipressin als Bridging bis zur LTx. Rajekar und Chawla halten die Therapie für eine Überbrückung bis zur Lebertransplantation für geeignet und vermuten dadurch eine indirekte Verbesserung des Überlebens (82).

Sanyal et al. untersuchten Patienten mit dem HRS-Typ 1. Sie konnten bei 5,3% der Patienten, die Terlipressin erhalten hatten, nach einer Response einen Rückfall (Relapse) des HRS beobachten (69). Dies ist der Fall, wenn das Serumkreatinin nach Unterbrechen der Therapie wieder um mehr als 50% ansteigt und absolut einen Wert von $>1,5$ mg/dl erreicht (5, 103). In unserem Kollektiv hatten insgesamt 23,6% der Patienten einen Rückfall mit anschließend erneuter Terlipressintherapie.

5.3.2 Gesamtüberleben der tatsächlich transplantierten Patienten

Fraley et al. untersuchten 177 Patienten mit LCI und akutem Nierenversagen, die für eine LTx evaluiert wurden (104). Bei 44 der 177 Patienten war ein HRS die Ursache des akuten Nierenversagens, 12 von ihnen wurden tatsächlich transplantiert, davon verstarben vier. Sie berichten, dass die Mortalitätsrate von LCI Patienten mit HRS, die nicht transplantiert wurden, 91% betrug.

Auch in unserer Studie wiesen die transplantierten Patienten ein längeres Gesamtüberleben auf als die LTx-Kandidaten, die im Beobachtungszeitraum nicht transplantiert wurden ($p = 0,005$). Dies bestätigt die bereits gut validierte Tatsache, dass die Lebertransplantation die einzige Langzeittherapie bzw. kurative Therapie bei fortgeschrittener Leberzirrhose darstellt (71, 96, 105, 106).

5.3.3 Dialysefreies Überleben

Fabrizi et al. schreiben, dass Patienten mit HRS vor einer Lebertransplantation eher auf eine Dialyse angewiesen sind als Non-HRS Patienten (32,2% vs. 1,5%, $p < 0,001$) (107). Auch postoperativ benötigen sie eher eine Dialyse (57,9% vs. 11,1%, $p = 0,001$).

Insgesamt benötigten etwa zwei Drittel der Patienten aus unserer LTx-Kohorte nach der Lebertransplantation ein Nierenersatzverfahren wie z.B. die Hämodialyse.

Angeli und Gines berichten, dass Patienten mit dem HRS-Typ 1, die nicht auf die Terlipressintherapie ansprechen, nach einer LTx eine schlechtere Regeneration der Nierenfunktion aufweisen als die Responder (71).

In unserer Studie konnten wir zunächst zeigen, dass Responder der Gesamtkohorte unabhängig von einer Lebertransplantation und dem HRS-Typen ein längeres dialysefreies Überleben aufwiesen als Non-Responder ($p < 0,001$).

Bei den Teilnehmern der LTx-Kandidaten-Kohorte war ebenfalls eine Tendenz diesbezüglich zu erkennen; so zeigten Responder im Median ein dialysefreies Überleben von 206 Tagen, während die Patienten, die nicht auf die Terlipressintherapie ansprachen, im Median nur ein fünf Tage andauerndes dialysefreies Überleben aufwiesen ($p = 0,134$).

Angeli und Gines schreiben, dass die Behandlung mit Terlipressin das Outcome nach LTx – das Überleben, die Nierenfunktion und die Notwendigkeit für ein Nierenersatzverfahren betreffend – annähernd normalisiert (71). Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder in unserer Untersuchung ergaben sich bezüglich der Notwendigkeit des Nierenersatzverfahrens nach LTx keine Unterschiede ($p = 1,0$).

Der Einsatz von Nierenersatzverfahren bei HRS wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ginès und Schrier berichten, dass die Indikationsstellung dafür möglicherweise von der Perspektive des Patienten auf die Möglichkeit einer Lebertransplantation abhängig zu machen ist, da bisher nicht geklärt ist, ob die Prognose für die Non-LTx-Kandidaten durch ein Nierenersatzverfahren verbessert werden kann (108). Sie erachten ein Dialyseverfahren bei LTx-Kandidaten als sinnvoll, empfehlen aber diese vor allem bei Patienten

einzusetzen, die nicht auf eine vasokonstriktive Therapie ansprechen. Um unnötige Maßnahmen zu verhindern, sollte bei Non-LTx-Kandidaten individuell überprüft werden, ob eine Dialyse bei ihnen zielführend ist. Diese Überbrückung bis zur LTx bei Non-Respondern erachten auch Fraley et al. als gerechtfertigt (104). Gerbes et al. berichten, dass sie eine Überbrückung mittels Nierenersatzverfahren bis zur Lebertransplantation für sinnvoll halten, sie merken jedoch an, dass dies in ihren Beobachtungen nicht für beatmete Patienten gilt (8).

Sourianarayanan et al. berichten, dass sich bei Patienten mit HRS-Typ 1, die keine Lebertransplantation erhielten, durch eine Dialyse kein Überlebensvorteil ergab (im Median 8,8 vs. 6,5 Monate; $p = 0,62$) (109).

Fraley et al. untersuchten Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium und akutem Nierenversagen, die für eine Lebertransplantation infrage kamen (104). 77% von ihnen erhielten ein Nierenersatzverfahren. Die Autoren berichten, dass sich eine erhöhte Mortalität bei diesen Patienten zeigte (59% vs. 11%; $p = 0,02$).

In unserer Gesamtkohorte verglichen wir das dialysefreie Überleben zwischen LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten. LTx-Kandidaten zeigten im beobachteten Zeitraum nicht nur insgesamt ein längeres Überleben ($p < 0,001$), sondern auch ein deutlich längeres dialysefreies Überleben als Non-LTx-Kandidaten ($p = 0,002$). Non-LTx-Kandidaten benötigten also eher eine Dialyse oder verstarben eher. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens kann hier sicherlich in Zusammenhang mit der für die LTx-Kandidaten eher wahrscheinlichen Lebertransplantation interpretiert werden.

Staufer et al. beobachteten auf der anderen Seite, dass schwer kranke LCI-Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhielten, unabhängig ihrer Zugehörigkeit zu den potentiellen LTx-Kandidaten eine hohe Mortalitätsrate aufwiesen (110). Die Ein-Jahres-Mortalität betrug bei den Patienten mit RRT 92% (72/78), bei denen ohne RRT 50% (57/115, $p < 0,001$). Sie zeigten auf, dass eine Dialysetherapie nicht nur den LTx-Kandidaten vorbehalten sein sollte, sondern jeweils individuell über die Erfolgsaussichten eines Nierenersatzverfahrens entschieden werden muss.

Keller et al. zeigen, dass Patienten mit hepatorenalem Syndrom, die eine Hämodialyse oder ein anderes Nierenersatzverfahren erhielten, unabhängig davon, ob sie zusätzlich medikamentös behandelt wurden, ein längeres Überleben aufwiesen als Patienten, bei denen kein Nierenersatzverfahren erfolgte (111). Von 26 HRS-Patienten erhielten 16 eine Dialyse; das Ein-Jahres-Überleben betrug 43,8% vs. 6,2%.

Eine Terlipressin-Therapie sollte bei allen Patienten erwogen werden, deren Prognose nicht vollkommen infaust ist. Die Entscheidung für oder gegen eine Dialyse sollte hierbei im Einzelfall getroffen werden, kann aber insbesondere bei Transplantationskandidaten sinnvoll sein.

5.3.4 Transplantationsfreies Überleben

Beim Vergleich der LTx-freien Überlebenszeiten von Respondern und Non-Respondern der gesamten Kohorte zeigte sich, dass Responder deutlich länger ohne LTx lebten als Non-Responder (Median 130 Tage vs. 22 Tage; $p < 0,001$). Auch für die LTx-Kandidaten-Kohorte machten wir diese Beobachtung (129 vs. 13 Tage; $p = 0,013$).

Testro et al. berichten, dass der einzige prädiktive Faktor für das LTx-freie Überleben beim HRS der HRS-Typ 1 ist, da sie beobachteten, dass kein Patient mit HRS-Typ 2 ohne Transplantation überlebte (70). Es stellt sich die Frage, ob eine Behandlung mit Terlipressin für Patienten mit dem HRS-Typ 2, die keine LTx-Kandidaten sind, sinnvoll ist.

In unserer Untersuchung gab es zumindest in der Kohorte der LTx-Kandidaten keinerlei Unterschiede der LTx-freien Überlebenszeit für Patienten mit HRS-Typ 1 oder 2 ($p = 0,772$). Dies könnte jedoch daran liegen, dass hier bereits die Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Chance auf eine Transplantation hatten, exkludiert waren.

Testro et al. schlussfolgern, dass Patienten mit HRS-Typ 2 eher keine LTx-Kandidaten sind (70). Dies konnten wir nicht bestätigen, da bei unseren Patienten das Verhältnis von HRS-Typ 1 und HRS-Typ 2 Patienten sowohl unter den LTx-Kandidaten (59% vs. 41%), als auch unter den tatsächlich transplantierten (56% vs. 44%) in etwa ausgewogen war.

5.4 Therapiezeiträume

5.4.1 Behandlungsdauer und Dosis der Terlipressintherapie – Responder und Non-Responder im Vergleich

Die Patienten, die bei uns auf eine Terlipressin-/Humanalbumin-Therapie ansprachen, wurden im Median über fünf Tage medikamentös behandelt. Es zeigte sich kein bedeutsamer Unterschied zu der Therapiedauer der Non-Responder (im Median vier Tage; $p = 0,618$).

Bei der kumulativen Gesamtdosis der Patienten konnten wir einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen beobachten (Median: CR/PR-Gruppe: 24 mg/d vs. NR-Gruppe: 20 mg/d; $p = 0,026$).

Alessandria et al. berichten, dass die mediane Therapiedauer der Patienten, die auf Terlipressin ansprachen, sechs Tage betrug. Zur Therapiedauer der Non-Responder wurden keine Angaben gemacht (64).

Bei Colle et al. hatte neben einem Ansprechen auf Terlipressin eine Terlipressindosis von mindestens drei Milligramm pro Tag positive Auswirkungen auf das Überleben ($p = 0,004$) (84).

Restuccia et al. verabreichten sechs ihrer neun Probanden im Median fünf Milligramm Terlipressin pro Tag; die übrigen drei Patienten erhielten Ornipressin (68). Im Median erhielten sie die Medikation für vier Tage. 89% der neun Patienten sprachen auf die Therapie mit Terlipressin oder Ornipressin an.

Die kumulative Terlipressindosis betrug bei den Patienten der LTx-Kandidaten-Kohorte während der ersten Therapie-Episode im Median 20 mg.

Es zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen, die jeweils weniger oder mehr als 20 mg Terlipressin insgesamt erhalten hatten, weder für das Gesamtüberleben ($p = 0,998$) noch für das LTx-freie Überleben ($p = 0,349$) ein Vorteil.

5.4.2 Dauer bis zur Transplantation

Eine weitere zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung des HRS mit Terlipressin Auswirkungen auf die Zeitspanne bis zur Transplantation hatte.

Die Dauer von Therapiebeginn mit Terlipressin bis zur Lebertransplantation betrug im Median insgesamt 60 Tage. Ungefähr diesen Zeitraum ermittelten auch Testro et al. (Median 58,5 Tage) (70).

Innerhalb der LTx-Kohorte konnten wir beim Vergleich von Respondern und Non-Respondern tatsächlich eine Tendenz dahingehend aufzeigen, dass bei den Patienten, die auf die Terlipressintherapie ansprachen, ein längerer Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Transplantation bestand als bei den Non-Respondern. Im Median dauerte es von Therapiebeginn bis zur LTx bei den Respondern 9,5 Tage; bei den Non-Respondern 101 Tage. Obwohl die Zahlen sich deutlich unterscheiden, beträgt der p-Wert nur 0,057 und war somit statistisch grenzwertig signifikant, hierbei ist allerdings die geringe Gruppengröße von 25 Patienten zu berücksichtigen.

5.5 Behandlung auf der Intensivstation

Restuccia et al. verglichen Patienten mit HRS und positivem Ansprechen auf Vasopressinanaloga wie Terlipressin (n = 9) mit Patienten ohne HRS (mit normaler Nierenfunktion; n = 27) im Hinblick auf das Outcome nach LTx (68). Wie auch für andere, bereits besprochene Parameter fanden sie auch für die Behandlungstage auf der Intensivstation keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (6 vs. 8 Tage; $p > 0,05$).

Dies spricht dafür, dass das Ansprechen auf eine Terlipressintherapie die Patienten mit HRS auch bezüglich der Behandlungszeiten auf der ICU in Zusammenhang mit der Lebertransplantation mit den Patienten ohne HRS gleichstellt.

Die Patienten, die auf die Therapie mit Terlipressin ansprachen, verbrachten während ihres gesamten stationären Aufenthaltes im Durchschnitt zwar weniger Tage auf der ICU als die Non-Responder, dieser Unterschied war bei kleiner Gruppengröße jedoch nicht signifikant (17,92 Tage vs. 36,33 Tage, $p = 0,284$). Bei Restuccia et al. wurden die Patienten im Durchschnitt sechs Tage auf der ICU behandelt (68).

Fabrizi et al. schreiben, dass 90% der Patienten mit HRS vor einer Lebertransplantation auf der Intensivstation behandelt werden (im Vergleich 33,4% der Non-HRS; $p < 0,001$) und dort auch nach der Transplantation

längere Behandlungszeiten aufwiesen (HRS vs. Non-HRS: 20,8 vs. 4,4 Tage; $p = 0,001$) (107).

Für die Behandlungszeit auf der Intensivstation nach der Lebertransplantation konnten wir ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern ermitteln, jedoch eine Tendenz dahingehend aufzeigen, dass die Responder nach einer LTx eher weniger Zeit auf der Intensivstation verbrachten als die Non-Responder (5 Tage vs. 9,5 Tage; $p = 0,140$).

Außerdem untersuchten wir innerhalb der Kohorte der LTx-Kandidaten, ob die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation sich auf das Gesamtüberleben der Patienten auswirkte. Dies war nicht der Fall ($p = 0,406$). Eine mögliche Erklärung dafür könnte der Umstand sein, dass die Patienten, die eine Lebertransplantation bekamen, auf der Intensivstation behandelt wurden, was das Überleben bis zur Lebertransplantation voraussetzt. Dazu passt auch die Erkenntnis, dass die Patienten, die sich während ihres stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation befanden, ein schlechteres LTx-freies Überleben zeigten, als jene, die nicht dort behandelt wurden (im Median 16 vs. 129 Tage bis zum Ereignis; $p = 0,010$).

5.6 Vergleich LTx-Kandidaten und Non-LTx-Kandidaten

Da die Gruppe der tatsächlich transplantierten Patienten sehr klein und die Ergebnisse der Vergleiche damit nur bedingt aussagekräftig sind, wurde außerdem ein weiterer Gruppenvergleich zwischen den LTx-Kandidaten und den Patienten, bei denen die Evaluation ergeben hatte, dass für sie eine Aufnahme auf die Warteliste für eine Spenderorgan zum untersuchten Zeitpunkt nicht infrage kam. Es stellte sich jedoch heraus, dass sich in der Literatur, soweit bekannt, dafür keine geeigneten Vergleichsgruppen finden, sodass sich eine Diskussion neben der Vorstellung der Ergebnisse nicht anbietet.

Aufgrund der nicht einheitlichen Definition des LTx-Kandidaten, ist ein Vergleich mit der aktuellen Studienlage schwierig. Eine Kategorie „auf der Warteliste befindlich“ wäre für Vergleichszwecke mit anderen Studien an dieser Stelle möglicherweise dienlicher gewesen. Jedoch sind selbst Vergleiche zwischen gelisteten und nicht-gelisteten Patienten selten.

5.7 Fehlerdiskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Observationsstudie, für die keine standardisierten Abläufe vorlagen. Die Patientenerfassung erfolgte durch mündliche Anfrage auf den mitwirkenden Stationen unseres Zentrums und war somit einerseits der Kenntnis des dortigen Personals und andererseits der Frequenz der Anfragen unterlegen. Durch die engmaschige Datenerhebung konnten zwar annähernd alle HRS-Patienten mit Terlipressinbehandlung in die Studie eingeschlossen werden, es kann aber davon ausgegangen werden, dass vor allem bei sehr kurzen Behandlungszeiträumen nicht 100% der behandelten HRS-Patienten erfasst werden konnten.

Die Diagnosestellung eines HRS und die Therapieindikation erfolgten durch die behandelnden Ärzte entsprechend der aktuellen Leitlinien. Durch subjektive Wahrnehmungen entsteht an dieser Stelle jedoch, vor allem durch das Stellen einer Ausschlussdiagnose, durchaus Spielraum für eigene Interpretationen und Bewertungen.

Da die Datenerhebung nachträglich aus zum Teil manuell getätigten Einträgen des Stationsteams erfolgte, war diese sowohl für Dokumentations- als auch für Übertragungsfehler anfällig.

Des Weiteren konnte die Gruppenzuordnung in LTx- und Non-LTx-Kandidaten aufgrund einer fehlenden Definition nicht immer einheitlich vorgenommen werden. Zum Zeitpunkt der Dokumentation der Studiendaten waren noch nicht alle Patienten vollständig für eine mögliche Lebertransplantation evaluiert. Diese in Evaluation befindlichen Patienten wurden ebenfalls in die Gruppe der LTx-Kandidaten einbezogen, da für sie zum Dokumentationszeitpunkt noch kein Ausschluss von der Warteliste bestätigt war. Einige dieser Patienten wären möglicherweise nachträglich in die Gruppe der Non-LTx-Kandidaten einzusortieren gewesen.

Abschließend ist die kleine Fallzahl, vor allem innerhalb der LTx-Kohorte zu berücksichtigen, die bei einigen Ergebnissen zwar einen Trend hin zu Unterschieden in Behandlungs- und Überlebenszeiten beobachtet, das festgelegte Signifikanzniveau aber nicht erreicht. Daher wird diese Studie auf Grundlage des bisherigen Modells fortgeführt und ständig erweitert. Somit ist

zu erwarten, dass zukünftige Analysen in Zusammenschau mit den bisher erhobenen Daten aussagekräftigere Ergebnisse bereithalten.

5.8 Schlussfolgerung

Unsere Beobachtungen bestätigen, dass die Therapie des HRS mit Terlipressin zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt und bei Patienten mit Ansprechen auf die Therapie mit längeren Überlebenszeiten assoziiert ist.

Mit der Verbesserung der renalen Funktion durch die Terlipressin/Humanalbumin-Therapie geht ein Absenken des MELD-Punktwertes einher, der die Dringlichkeit des Patienten auf der Lebertransplantations-Warteliste abbildet. Bei Patienten mit einer Option auf eine Lebertransplantation wird durch die Therapie somit die Wartezeit auf ein Spenderorgan verlängert. Durch den Effekt des Aufschubs einer LTx wird das Erreichen der Transplantation für die Patienten trotz längerer Wartezeit wahrscheinlicher und die Gesamtprognose verbessert sich somit. Zudem ist es in Deutschland aufgrund des relativen Mangels an Organspendern sinnvoll, alle medikamentös-konservativen Maßnahmen auszuschöpfen, um die Anzahl der Patienten mit hoher Dringlichkeit auf der LTx-Warteliste und dementsprechend schlechter Überlebensprognose bei Nicht-Verfügbarkeit eines Spenderorgans möglichst gering zu halten. Bei Patienten ohne LTx-Option konnte in unserer Untersuchung ebenfalls eine Verlängerung des Überlebens gezeigt werden.

Insgesamt ist eine Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom und Leberzirrhose somit unabhängig von einer LTx-Option zu empfehlen.

6. Zusammenfassung

Das HRS ist eine lebensbedrohliche, aber potentiell reversible renale Funktionsstörung, die als Folge einer fortgeschrittenen LCI in Erscheinung treten kann (5, 7). Die unbehandelte Erkrankung zeigt eine schlechte Prognose von nur wenigen Tagen bis Wochen Überlebenszeit (10, 11). Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine rasche Diagnose und eine medikamentöse Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin (12). Ziel unserer prospektiven Observationsstudie war die Untersuchung der Effektivität der Terlipressintherapie bei Patienten mit LCI und HRS, die auf eine LTx warten, in Hinblick auf ein verlängertes Überleben sowie die Möglichkeit einer dadurch hinausgezögerten Transplantation. Weiterhin sollten prädiktive Faktoren für das Ansprechen der Patienten auf die Therapie untersucht werden.

An der Universitätsmedizin Mainz wurden über 40 Monate hinweg alle Patienten, die aufgrund eines HRS mit Terlipressin und Humanalbumin behandelt wurden, prospektiv erfasst und klinisch relevante Patientencharakteristika im Therapieverlauf, das Ansprechen auf die Therapie sowie das Überleben im weiteren Follow-up und mögliche Auswirkungen auf eine Lebertransplantation der Patienten beobachtet.

Wir konnten den positiven Effekt des Terlipressins auf die renale Funktion, der bereits in verschiedenen Studien gezeigt wurde, bei einer Ansprechrate von 51% bestätigen (64, 66, 68).

Im Zuge der verringerten Serumkreatinin-Konzentration senkte sich in unserer Kohorte der MELD-Punktwert und somit auch die Dringlichkeit des Patienten auf der LTx-Warteliste. Zwar konnten unsere Analysen keinen statistisch signifikanten Unterschied der Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und LTx nachweisen, es zeigt sich aber eine Tendenz zu längeren Wartezeiten auf eine LTx im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Terlipressintherapie.

Die Patienten mit niedrigem MELD-Score zeigten jedoch gleichzeitig verlängerte Überlebenszeiten. Dies bestätigt, dass eine Bridgingtherapie mit Terlipressin eine sinnvolle Methode zur Überbrückung der Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan darstellt (80, 82, 93, 94, 101, 102).

Das Ansprechen auf die Terlipressintherapie war in unserer Analyse – unabhängig davon, ob bei den Patienten die Option auf eine LTx bestand –

mit einer signifikant besseren Überlebenszeit der Patienten assoziiert. Auch innerhalb der Gruppe der Patienten ohne LTx-Option ging das Ansprechen auf eine Behandlung mit Terlipressin mit einer deutlich verbesserten Prognose einher. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit LTx-Option konnten wir jedoch kein längeres Überleben im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf eine Terlipressintherapie zeigen. Dies ist am ehesten dadurch bedingt, dass bei Patienten mit LTx-Option, die nicht auf die Therapie ansprachen, die LTx dann als Rescue-Therapie dienen konnte. Dafür spricht auch die Verlängerung des LTx-freien Überlebens bei den Respondern in der Gruppe der Patienten mit LTx-Option. Der Vergleich der Patienten mit und ohne LTx-Option ergab deutlich verbesserte Überlebenszeiten in der Gruppe der Patienten mit LTx-Option. Dies unterstreicht die Bedeutung der Lebertransplantation als potenziell kurative Therapie der fortgeschrittenen Leberzirrhose.

Die Serumnatriumkonzentration und der Punktwert des MELD-Scores bei Therapiebeginn zeigten sich als potentielle Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Terlipressintherapie. Diese und weitere Ergebnisse aus größer angelegten Studien könnten in Zukunft dazu beitragen, die Ansprechraten der Terlipressintherapie zu optimieren, um die Prognose der HRS Patienten zu verbessern, aber auch um wenig aussichtsreiche Therapieversuche zu vermeiden.

Hinsichtlich des Serumnatriums ergaben sich während unserer Beobachtungen teilweise widersprüchliche Ergebnisse zu bereits bestehender Literatur (71, 89, 90). So zeigte sich sowohl bei den Respondern als auch in der Gruppe der LTx-Kandidaten sowie bei den tatsächlich transplantierten Patienten während des gesamten Therapieverlaufs stets eine niedrigere Serumnatriumkonzentration als in den Vergleichsgruppen. Gegenstand weiterer Untersuchungen könnte somit die Rolle des Natriums, nicht nur als Prädiktor für das Ansprechen auf die Terlipressintherapie, sondern auch in Hinblick auf das Überleben nach LTx sein.

Da die vorliegende Auswertung auf einer monozentrischen Beobachtungserhebung basiert, sollten die erhobenen Ergebnisse in Zusammenhang mit größer angelegten Studien interpretiert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. [zitiert am 13.06.2019]. Available from: gbe-bund.de.
2. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85-91.
3. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1802-29.
4. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold; 2017.
5. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J.* 2008;84(998):662-70.
6. Chan S, Au, K., Francis, R., Mudge, D., Johnson, D., & Rahman, T. . An Update on Hepatorenal Syndrome. *Journal of Renal and Hepatic Disorders.* 2017;1(1): 55-61.
7. de Mattos AZ, de Mattos AA, Mendez-Sanchez N. Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. *Ann Hepatol.* 2016;15(4):474-81.
8. Gerbes AL, Gulberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, et al. [German S 3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome"]. *Z Gastroenterol.* 2011;49(6):749-79.
9. Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“ [Internet]. awmf. 2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017l_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf.
10. Licata A, Maida M, Bonaccorso A, Macaluso FS, Cappello M, Craxi A, et al. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: A retrospective single-center cohort study. *World J Hepatol.* 2013;5(12):685-91.
11. Sole C, Pose E, Sola E, Gines P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int.* 2018;38(11):1891-901.
12. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
13. Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(8):126-32, i.
14. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.* 2004;40(5):860-7.
15. Manns MP. Liver cirrhosis, transplantation and organ shortage. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):83-4.
16. Saez-Gonzalez E, Vinaixa C, San Juan F, Hontangas V, Benlloch S, Aguilera V, et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int.* 2017.
17. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):281-90.
18. A. Holstege JP, W. Rösch. *Duale Reihe Innere Medizin.* Stuttgart: Thieme; 2018.

19. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62.
20. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):231-42.
21. Sofair AN, Barry V, Manos MM, Thomas A, Zaman A, Terrault NA, et al. The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcohol-related liver disease: results from population-based surveillance. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):301-7.
22. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):754-64.
23. Häussinger D. *Leber, Pankreas und Gallenwege, Internistische Therapie*: Elsevier; 2018.
24. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
25. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015;45(1):16-26.
26. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol*. 2017;55(9):883-936.
27. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):767-76.
28. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458-61.
29. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017;9(6):293-9.
30. Appenrodt B, Trebicka J, Sauerbruch T. [Complications of liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(31-32):1601-4.
31. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
32. Hadjihambi A, Shelkh, Jalan. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology Internatinal*. 2018;12:135-47.
33. Schepke M, Reichel C, Ziske C, Spengler U, Caselmann WH, Sauerbruch T. [Liver cirrhosis--2: Complications and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(36):978-81; quiz 82-4.
34. Jawaro T, Yang A, Dixit D, Bridgeman MB. Management of Hepatic Encephalopathy: A Primer. *Ann Pharmacother*. 2016;50(7):569-77.
35. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7286-97.
36. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):864-9.
37. Zimmermann HW, Tacke, Frank, Kroy, Daniela, Trautwein, Christian. *Gastroenterologie: Erhöhte Leberwerte – was nun?* *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(22-23): 1104-8.
38. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(3):841-56.
39. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41(1):38-43.
40. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in

- 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1532-8.
41. Amesur NB, Novelli P. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
42. [zitiert am 13.06.2019]. Available from: Lebertransplantation.eu.
43. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
44. Child T. Surgery and portal hypertension. In: Major problems in clinical surgery. 1964, . S. 1–85. p.
45. Wolf G, Schrenck Tv. Das hepatorenale Syndrom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International.* 2000;97(43):2858-.
46. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(2):127-37.
47. Robertson M, Majumdar A, Garrett K, Rumler G, Gow P, Testro A. Continuous outpatient terlipressin infusion for hepatorenal syndrome as a bridge to successful liver transplantation. *Hepatology.* 2014;60(6):2125-6.
48. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int.* 2017;92(5):1058-70.
49. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol.* 2011;55(2):315-21.
50. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):941-8.
51. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010;59(1):105-10.
52. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology.* 2003;124(6):1700-10.
53. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut.* 2000;47(2):288-95.
54. Okamura Y, Hata K, Inamoto O, Kubota T, Hirao H, Tanaka H, et al. Influence of hepatorenal syndrome on outcome of living donor liver transplantation: A single-center experience in 357 patients. *Hepatol Res.* 2017;47(5):425-34.
55. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversible liver failure: treatment by transplantation: part 3 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(10):167-73.
56. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl.* 2016;22(8):1136-42.
57. [Internet] [Internet]. zitiert am 13.06.2019. Available from: www.dso.de.
58. Bundesärztekammer. Bekanntmachungen: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG
Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG
für die Wartelistenführung und Organvermittlung

- zur Lebertransplantation [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 2019 [zitiert am 13.06.2019]:1-19.
59. TPG. Transplantationsgesetz [Internet]. 2005. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=49581>.
60. Bundesärztekammer. Bekanntmachungen: Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Vierte Fortschreibung [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 30.03.2015 [zitiert am 13.06.2019]:1-31.
61. Klinikleitfaden Hepatologie Lebertransplantation Kapitel 40 [Internet] [Internet]. [zitiert am 13.06.2019]. Available from: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-ll/download/inhalt/downloads/klinikleitfaden/kapitel_40_lebertransplan.pdf.
62. H. J. Schlitt ML, M. N. Scherer, T. Becker, K.-W. Jauch, B. Nashan, H. Schmidt, U. Settmacher, X. Rogiers PN, C. Strassburg. Current Developments in Liver Transplantation in Germany: MELD-Based Organ Allocation and Incentives for Transplant Centres. *Z Gastroenterol* 2011;49:30-8.
63. Lebertransplantation [Internet]. Available from: mh-hannover.de.
64. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*. 2007;47(4):499-505.
65. Lenz K, Buder R, Lohr G, Piringer P, Voglmayr M. [Hepatorenal syndrome in decompensated cirrhosis : A special form of acute renal failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111(5):440-6.
66. Mancini E. [Hepatorenal syndrome]. *G Ital Nefrol*. 2012;29(5):563-78.
67. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008;53(3):830-5.
68. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140-6.
69. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360-8.
70. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(10):1535-40.
71. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2012;57(5):1135-40.
72. Appenrodt B, Zielinski J, Brensing KA, Heller J, Sauerbruch T, Schepke M. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(12):1428-32.
73. Jindal A, Bhadoria AS, Maiwall R, Sarin SK. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2016;36(1):59-67.
74. Heidemann J, Bartels C, Berssenbrugge C, Schmidt H, Meister T. Hepatorenal syndrome: outcome of response to therapy and predictors of survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:457613.

75. Munoz LE, Alcalá EG, Cordero P, Martínez MA, Vázquez NY, Galindo S, et al. Reversal of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with terlipressin plus albumin. First experience in Mexico. *Ann Hepatol.* 2009;8(3):207-11.
76. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 2010;51(1):219-26.
77. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2002;122(4):923-30.
78. Rodríguez E, Henrique Pereira G, Sola E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl.* 2015;21(11):1347-54.
79. Lafayette RA, Pare G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol.* 1997;48(3):159-64.
80. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Recent advances in the management of hepatorenal syndrome (HRS). *Acta Clin Belg.* 2007;62 Suppl 2:393-6.
81. Hinz M, Wree A, Jochum C, Bechmann LP, Saner F, Gerbes AL, et al. High age and low sodium urine concentration are associated with poor survival in patients with hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):92-9.
82. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:109-14.
83. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1689-97.
84. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiat E, Bernuau J, Barriere E, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(8):882-8.
85. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, di Martino V, et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(2):153-8.
86. Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):424-9.
87. Sarwar S, Khan AA. Hepatorenal syndrome: Response to terlipressin and albumin and its determinants. *Pak J Med Sci.* 2016;32(2):274-8.
88. Nguyen-Tat M JJ, Rey JW, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. *United European Gastroenterol J.* 2019;7,4 529–37.
89. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):122-34.
90. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-26.
91. Romanovsky A, Azevedo LC, Meeberg G, Zibdawi R, Bigam D, Bagshaw SM. Serum sodium shift in hyponatremic patients undergoing liver transplantation: a retrospective cohort study. *Ren Fail.* 2015;37(1):37-44.
92. Cardenas A, Gines P. [Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(1):29-36.

93. Le Moine O, el Nawar A, Jagodzinski R, Bourgeois N, Adler M, Gelin M, et al. Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastroenterol Belg.* 1998;61(2):268-70.
94. Caraceni P, Santi L, Mirici F, Montanari G, Bevilacqua V, Pinna AD, et al. Long-term treatment of hepatorenal syndrome as a bridge to liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2011;43(3):242-5.
95. Sibulesky L, Leca N, Blosser C, Rahnemai-Azar AA, Bhattacharya R, Reyes J. Is MELD score failing patients with liver disease and hepatorenal syndrome? *World J Hepatol.* 2016;8(27):1155-6.
96. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21(3):300-7.
97. Hiremath SB, Srinivas LD. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: a meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(1):54-60.
98. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1328-32.
99. Sola E, Cardenas A, Gines P. Results of pretransplant treatment of hepatorenal syndrome with terlipressin. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(3):265-70.
100. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Curr Pharm Des.* 2006;12(35):4637-47.
101. Ganne-Carrie N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 1996;41(6):1054-6.
102. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2001;64(1):15-9.
103. Nanda A, Reddy R, Safraz H, Salameh H, Singal AK. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(4):360-7.
104. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int.* 1998;54(2):518-24.
105. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):460-7.
106. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(16):e0431.
107. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(6):588-601.
108. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1279-90.
109. Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(4):793-800.
110. Staufer K, Roedl K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. *Liver Int.* 2017;37(6):843-50.
111. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute

renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail.* 1995;17(2):135-46.

112. al. LGe. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63.

8. Anhang

A 1: Beschreibung der Gesamtkohorte (n = 106)

A 1.1: Labor- und Patientencharakteristika der gesamten Kohorte

Tabelle A 1.1.1: Baseline metrische Daten bei stationärer Aufnahme

Parameter	Einheit	Mittelwert	Standard-abw.	Min	Max	Spannweite	Median	25% Quartil	50% Quartil	75% Quartil
Alter	Jahre	58,0	10,0	25,4	77,4	52,0	58,7	52,3	58,7	64,6
Albumin	mg/dl	23,2	06,8	09,0	42,0	33,0	22,0	18,0	22,0	26,3
Bilirubin	mg/dl	10,1	12,0	00,4	45,0	44,6	04,6	02,2	04,6	13,6
Child-Pugh-Score	Punkte	11,2	01,7	07,0	17,0	10,0	11,0	10,0	11,0	12,0
Kreatinin	mg/dl	02,3	01,3	00,7	07,2	06,5	02,1	01,4	02,1	03,0
CRP	mg/dl	39,8	36,9	03,0	180,0	177,0	28,0	12,8	28,0	59,8
Leukozyten	/µl	10,3	05,7	02,2	33,6	31,4	09,0	05,9	09,0	13,4
INR	-	01,7	00,5	01,0	04,8	03,8	01,6	01,3	01,6	01,9
MELD-Score	Punkte	24,7	07,9	09,0	40,0	31,0	23,7	19,1	23,7	29,8

Tabelle A 1.1.2: Baseline kategorielle Daten bei stationärer Aufnahme

Leberzirrhosekomplikationen		Anzahl	Prozent
Aszites bei Aufnahme	Grad 1	1	9
	Grad 2	17	16
	Grad 3	88	83
overt HE bei Aufnahme	vorhanden	37	34,9
Patientencharakteristika		Anzahl	Prozent
Geschlecht	männlich	71	67,0
HCC	vorhanden	21	19,8
HRS-Typ	1	54	50,9
	2	52	49,1
Grunderkrankungen		Anzahl	Prozent
LCI		101	95,3
C2		81	76,4
HCV		19	17,9
Sonstige Ätiologien		17	16

Tabelle A 1.1.3: Beschreibung der Gesamtkohorte bei Therapiebeginn

Parameter	Zeitpunkt	Einheit	Mittelwert	Standard-abw.	Min	Max	Spannweite	Median	25% Quartil	50% Quartil	75% Quartil
Serum-kreatinin	Terlistart	mg/dl	02,9	01,1	02,0	07,0	06,0	02,7	02,2	02,7	03,4
CRP	Terlistart	mg/dl	47,6	43,4	02,2	235,0	232,8	33,0	15,8	33,0	68,3
Systolischer Blutdruck	Terlistart	mmHg	104,1	15,6	80,0	140,0	60,00	100,0	90,0	100,0	110,0
Diastolischer Blutdruck	Terlistart	mmHg	61,8	11,0	20,0	90,0	70,0	60,0	60,0	60,0	70,0
Serum-harnstoff	Terlistart	mg/dl	57,7	25,3	18,0	123,0	105,0	53,0	39,0	53,0	71,3
Leukozyten	Terlistart	/µl	09,6	05,9	01,4	33,5	32,1	08,3	05,7	08,3	12,2
Urin Natrium	Zeitpunkt nicht einheitlich	mmol/L	40,6	34,0	04,0	137,0	133,0	28,0	19,5	28,0	46,5
Diurese	Terlistart	ml	760,0	561,8	30,0	2650,0	2620,0	650,0	400,0	650,0	900,0
Serum-natrium	Terlistart	mmol/L	132,0	06,7	116,0	151,0	35,0	133,0	127,8	133,0	136,0
MELD-Score	Terlistart	Punkte	27,4	07,4	14,0	40,0	26,0	27,0	22,0	27,0	33,0

A 1.2: Vergleich LTx- / Non-LTx-Kandidaten in der Gesamtkohorte

Tabelle A 1.2.1: Metrische Daten bei stationärer Aufnahme

Parameter	Zeitpunkt	Einheit	LTx-Kandidat (n = 39)						Non-LTx-Kandidat (n = 67)						p-Wert
			Median	Quartile		Mittelwert	Spannweite	Standard-abw.	Median	Quartile		Mittelwert	Spannweite	Standard-abw.	
				25%	75%					25%	75%				
Alter	Aufnahme	Jahre	58,3	52,3	61,9	56,3	41,7	8,2	58,3	52,2	67,7	59,0	48,8	10,9	0,171
Albumin	Aufnahme	mg/dl	23,0	20,0	28,0	23,9	26,0	6,1	22,0	17,0	26,0	22,8	33,0	7,1	0,314
Bilirubin	Aufnahme	mg/dl	6,2	2,6	22,4	12,2	40,3	13,0	04,1	1,8	10,7	8,9	44,51	11,3	0,140
Child-Pugh-Score	Aufnahme	Punkte	12,0	11,0	13,0	11,6	10,0	2,0	11,0	10,0	12,0	11,0	7,0	1,6	0,140
Serum-kreatinin	Aufnahme	mg/dl	2,0	1,3	2,5	2,1	4,0	1,0	02,1	1,41	3,2	2,4	6,53	1,4	0,384
CRP	Aufnahme	mg/dl	24,0	6,0	43,0	30,43	117,0	30,39	30,0	18,0	64,0	45,3	177	39,35	0,018*
Leukozyten	Aufnahme	/µl	7,6	5,0	11,1	8,9	21,0	4,7	9,6	6,4	13,4	11,0	30,30	6,0	0,065
INR	Aufnahme	-	1,7	1,4	1,9	1,7	1,8	0,5	01,5	1,3	1,8	1,6	3,82	0,6	0,195
MELD-Score	Aufnahme	Punkte	24,5	20,7	29,8	25,3	31,0	7,9	22,9	17,3	29,8	24,4	29,00	8,1	0,564

Tabelle A 1.2.2: Kategorielle Daten bei stationärer Aufnahme

Kategorielle Daten bei Aufnahme (jeweils Ja)	LTx-Kandidat (n=39)		Non-LTx-Kandidat (n=67)		p-Wert
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Geschlecht					0,034*
m	21	53,8	50	74,6	
w	18	46,2	17	25,4	
Aszites insgesamt	39	100	67	100	0,124
Aszites Grad 1	1	2,6	0	0	
Aszites Grad 2	9	23,1	8	11,9	
Aszites Grad 3	29	74,4	59	88,1	
Overte HE	14	35,9	23	34,3	1,000
HRS-Typ					0,232
1	23	59,0	31	46,3	
2	16	41,0	36	53,7	
HCC	4	10,3	17	25,4	0,078
C2	28	71,8	53	79,1	0,478
HCV	7	17,9	12	17,9	1,000
Mehrere Ätiologien	8	20,5	12	17,9	0,714
Hyponatriämie	25	64,1	34	50,7	0,334

Tabelle A 1.2.3: Therapiebeschreibung LTx- und Non-LTx-Kandidaten im Vergleich

Parameter	Einheit	Zeit-Punkt	LTx-Kandidaten						Non-LTx-Kandidaten					p-Wert	
			Medi-an	Quartile		Mittel-wert	Standard-abw.	Spann-weite	Medi-an	Quartile		Mittel-wert	Standard-abw.		Spann-weite
				25%	75%					25%	75%				
CRP	mg/dl	Start	28,00	8,70	48,00	34,80	33,80	140,80	40,00	23,00	77,00	55,10	46,70	231,80	0,010*
Serum-kreatinin	mg/dl	Start	2,53	2,18	3,03	2,60	0,70	3,00	2,86	2,30	3,54	3,10	1,20	6,00	0,003*
Serum-natrium	mmol/L	Start	130,00	124,00	135,00	129,60	6,00	21,00	133,00	128,00	137,00	133,30	6,80	35,00	0,007*
Serum-kreatinin	mg/dl	Tag 3	1,78	1,42	2,40	2,00	0,90	4,18	2,29	1,65	3,40	2,70	1,50	6,38	0,009*
Serum-kreatinin	mg/dl	Ende	1,42	1,05	1,80	1,60	0,90	4,60	1,79	1,27	2,97	2,30	1,50	6,37	0,032*
Serum-natrium	mmol/L	Ende	135,00	131,00	139,00	134,80	5,10	19,00	139,00	136,00	142,00	138,50	5,90	34,00	0,002*
CRP	mg/dl	Ende	22,00	8,90	47,00	31,20	27,80	104,00	35,00	20,00	63,00	46,40	46,00	323,70	0,023*
Dauer der Therapie	d		4,00	2,00	6,00	4,44	2,60	8,00	5,00	3,00	7,00	5,90	4,50	30,00	0,090
Kum. Terlipres-indosis	mg		20,00	12,00	28,00	19,80	10,40	37,00	20,00	14,00	32,00	25,50	19,30	130,00	0,170

Parameter	Einheit	Zeit-Punkt	LTx-Kandidaten						Non-LTx-Kandidaten						p-Wert
			Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	
				25%	75%					25%	75%				
Kum. Albumin-dosis	g		150,0	80,0	300,0	190,5	131,9	500,0	190,0	140,0	280,0	214,2	135,2	730,0	0,383
Natrium minimal	mmol/l		129,0	123,0	134,0	128,6	5,8	22,0	133,0	127,0	137,0	131,5	6,5	29,0	0,015*

A 1.3: Prädiktive Werte (Vergleich Responder und Non-Responder)

Tabelle A 1.3.1: Metrische Daten bei Aufnahme

Parameter	Einheit	Responder (n = 54)					Non-Responder (n = 52)					p-Wert
		Median	Interquartilsbereich	Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Interquartilsbereich	Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	
MELD-Score	Punkte	22,5	11,0	23,4	7,6	31,0	27,7	12,0	27,4	8,5	31,0	0,176
CRP	mg/dl	28,0	43,0	38,3	36,4	158,0	41,0	55,0	48,9	39,0	142,0	0,507
INR	-	1,6	0,5	1,7	0,6	3,8	1,6	0,7	1,7	0,4	1,6	0,280
Bilirubin	mg/dl	3,1	3,3	7,0	10,2	38,7	8,5	21,5	14,5	13,9	44,3	0,172
Kreatinin	mg/dl	2,0	1,8	2,3	1,2	5,3	2,1	1,4	2,4	1,3	6,4	0,668
Albumin	mg/dl	21,0	7,0	22,4	6,2	29,0	24,0	9,0	24,0	7,3	30,0	0,305
Leukozyten	/µl	8,8	7,3	10,4	5,7	25,5	9,3	7,9	10,1	5,7	30,3	0,631
Child-Pugh Score	Punkte	11,5	2,0	11,4	1,8	10,0	11,0	2,0	11,1	1,7	7,0	0,555

Tabelle A 1.3.2: Metrische Daten bei Therapiestart

Parameter	Einheit	Responder (n = 54)						Non-Responder (n = 52)						p-Wert
		Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	
			25%	75%					25%	75%				
MELD-Score	Punkte	25,0	21,3	30,0	25,7	7,0	26,0	30,0	23,0	35,0	29,2	7,4	25,0	0,015*
Serum-kreatinin	mg/dl	2,5	2,2	3,14	2,8	0,9	4,0	2,8	2,3	3,5	3,1	1,2	6,0	0,144
Natrium	mmol/L	130,5	116,0	125,0	130,0	6,20	27,0	135,0	129,0	137,8	134,0	6,6	31,0	0,004*
CRP	mg/dl	35,0	12,0	68,75	46,3	43,8	204,8	32,0	23,0	68,0	49,0	43,3	231,8	0,511
Harnstoff	mg/dl	55,5	39,0	69,75	48,8	22,4	103,0	49,5	39,0	73,3	58,4	25,4	104,0	0,800
Diurese	ml	650,0	500,0	1000,0	875,6	600,5	2450,0	600,0	290,0	800,0	638,1	497,2	2570,0	0,058

Tabelle A 1.3.3: Kategorielle Daten bei Aufnahme

	Responder (n = 54)		Non-Responder (n = 52)		p-Wert
Jeweils ja	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Geschlecht					0,683
m	35	64,8	36	69,2	
w	19	35,2	16	30,8	
HRS-Typ					0,698
1	29	53,7	25	46,3	
2	25	48,1	27	51,9	
florider Aloholkonsum	10	18,5	12	23,1	0,663
HCC	10	18,5	11	21,2	0,810
LTx-Kandidat	23	42,6	16	30,8	0,232
Sonstige Ätiologien	6	11,1	11	21,2	0,192
C2	42	77,8	39	75,0	0,821
HCV	12	22,0	7	13,0	0,313
Albumin	50	88,4	46	92,5	0,522
Albumin vorab	13	24,0	12	23,0	1,000
Aszites Aufnahme insgesamt	54	51,0	52	49,0	0,433
Aszites Grad 1	1	1,9	0	0	
Aszites Grad 2	7	13,0	10	19,2	
Aszites Grad 3	46	88,4	42	80,8	
Overte HE bei Aufnahme	15	27,8	22	42,3	0,154

Tabelle A 1.4: Therapiebeschreibung der Gesamtkohorte (n = 106) – Responder und Non-Responder im Vergleich

Tabelle A 1.4.1: Tag 3 der Terlipressintherapie

		Responder (n = 54)						Non-Responder (n = 52)						
Parameter	Einheit	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Medi-an	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	p-Wert
			25%	75%					25%	75%				
			Serum-kreatinin	mg/dl					1,7	1,3				
Harnstoff	mg/dl	47,0	32,5	64,3	48,8	22,4	86,0	58,0	38,0	75,0	59,2	26,6	115,0	0,033*
Diurese	ml	950,0	600,0	1300,0	1008,3	517,6	1800,0	650,0	330,0	1100,0	774,5	473,9	2050,0	0,075

Tabelle A 1.4.1: Ende der Terlipressintherapie

Parameter	Einheit	Responder (n = 54)						Non-Responder (n = 52)						p-Wert
		Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	
Serum-kreatinin	mg/dl	1,2	0,9	1,4	1,2	0,3	1,5	2,4	1,8	3,8	2,9	1,5	5,4	0,000*
Serum-natrium	mmol/L	136,0	132,0	141,0	135,6	5,74	28,0	139,0	135,3	141,0	137,7	6,04	32,0	0,339
Serum-harnstoff	mg/dl	30,0	19,8	46,0	34,2	17,6	69,0	46,0	33,0	74,0	56,5	30,8	131,0	0,000*
CRP	mg/dl	26,5	14,0	49,3	34,2	28,0	106,0	35,0	20,3	63,0	47,7	50,2	323,5	0,106
Diurese	ml	900,0	575,0	1200,0	951,6	474,2	1700,0	600,0	300,0	1050,0	722,1	442,6	1800,0	0,042*
Leukozyten	/ μ l				7,8	7,6					9,0	6,1		0,143

Tabelle A 1.4.1: Während der gesamten Terlipressintherapie

Parameter	Einheit	Responder (n = 54)						Non-Responder (n = 52)						p-Wert
		Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	
Natrium minimal	mmol/L	129,0	122,8	135,0	128,9	6,3	25,0	134,0	127,0	137,0	132,1	6,1	26,0	0,008*
Terlipressin-Tage	Tage	5,00	3,8	7,0	5,5	2,9	14,0	4,0	2,0	7,0	5,2	4,8	30,0	0,618
Kumulative Terlipressin-dosis	mg	24,0	16,0	32,0	26,2	18,3	129,0	20,0	12,0	28,0	20,5	14,6	87,0	0,026*
Kumulative Albumin-dosis	g	200,0	120,0	305,0	225,2	135,2	700,0	160,0	82,5	247,5	185,0	130,6	730,0	0,063
MELD Differenz	Punkte	-4,7			-4,8	6,6		2,0			2,0	7,0		0,000*

A 1.5: Vergleiche der Verlaufsdifferenzen zwischen Respondern und Non-Respondern

Tabelle A 1.5.1: Vergleiche der Verlaufsdifferenzen zwischen Aufnahme und Entlassung

Differenz	Einheit	Median	Responder (n = 54)					Non-Responder (n = 52)					p-Wert	
			Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.		Spannweite
			25%	75%					25%	75%				
Kreatinin	mg/dl	0,8	0,2	1,5	1,0	1,2	5,8	-0,4	-1,2	0,8	-0,3	1,5	7,2	0,000*
Bilirubin	mg/dl	0,2	-0,5	1,5	2,1	6,9	36,2	-0,2	-2,4	4,5	1,2	10,3	64,2	0,394
Albumin	mg/dl	0,0	-8,3	2,0	-3,3	7,7	35,0	-2,0	-7,0	2,0	-3,0	10,1	51,0	0,792
INR	-	0,0	-0,3	0,2	-0,0	0,7	5,9	-0,1	-0,7	0,1	-0,3	0,8	3,3	0,144
CRP	mg/dl	3,5	-8,5	16,3	3,5	43,0	335,0	-3,5	-30,3	15,3	-12,4	52,1	288,0	0,074
Leukozyten	/µl	2,5	-0,1	3,9	2,0	5,4	31,7	1,2	-1,5	3,6	0,6	6,0	24,3	0,179
Child-Pugh-Score	Punkte	1,0	0,0	3,0	1,3	1,8	9,0	0,0	-1,0	1,0	0,2	1,8	8,0	0,001*
MELD-Score	Punkte	-4,7	-8,2	-0,4	-4,8	6,6	40,0	2,0	-2,2	6,7	2,0	7,0	36,0	0,000*

Tabelle A 1.5.2: Vergleiche der Verlaufsdifferenzen zwischen Therapiebeginn und Therapieende

Differenz	Einheit	Median	Responder (n = 54)					Non-Responder (n = 52)					p-Wert	
			Quartile		Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Quartile		Mittelwert	Standard-abw.		Spannweite
			25%	75%					25%	75%				
Serumkreatinin	mg/dl	1,4	1,0	2,0	1,6	0,9	4,0	0,3	-0,5	0,8	0,2	1,0	5,0	0,000*
Serumnatrium	mmol/l	-6,5	-10,3	-2,0	-6,6	6,1	31,0	-4,0	-7,0	0,0	-3,7	5,9	32,0	0,015*
Serumharnstoff	mg/dl	18,5	12,8	33,3	22,9	16,6	73,0	1,0	-10,8	12,5	1,9	18,5	79,5	0,000*
CRP	mg/dl	4,0	-2,3	28,0	12,1	24,9	125,0	1,5	-7,3	9,5	1,3	22,3	143,0	0,060*
Leukozyten	/µl	1,8	0,1	4,1	2,2	5,4	42,8	0,4	-0,9	1,9	0,2	4,0	20,7	0,007*
Diurese	ml	-150,0	-550,0	170,0	-42,2	703,4	3350,0	0,0	-290,0	200,0	18,8	543,2	2600,0	0,423
Syst. Blutdruck	mmHg	-10,0	-20,0	0,0	-10,4	20,6	110,0	0,0	-20,0	10,0	-5,5	21,7	100,0	0,162
Diast. Blutdruck	mmHg	-9,5	-20,0	0,0	-5,7	14,2	60,0	0,0	-10,0	10,0	-3,3	15,7	80,0	0,215

A 2: Beschreibung LTx-Kandidaten-Kohorte (n = 39)

Tabelle A 2.1: Metrische Daten bei Aufnahme

Parameter	Einheit	Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	25% Quartil	75% Quartil
Alter	Jahre	56,3	8,2	41,7	58,3	52,8	61,9
Albumin	mg/dl	23,9	6,2	26,0	23,0	20,0	28,0
Bilirubin	mg/dl	12,2	13,00	40,3	6,2	2,6	22,4
Child-Pugh-Score	Punkte	11,6	2,0	10,0	12,0	11,0	13,0
Kreatinin	mg/dl	2,1	1,0	4,0	2,0	1,3	2,5
CRP	mg/dl	30,4	30,4	117,0	24,0	6,0	43,0
Leukozyten	/ μ l	8,9	4,7	21,0	7,6	5,0	11,1
INR	-	1,7	0,5	1,8	1,7	1,4	1,9
MELD-Score	Punkte	25,3	7,9	31,0	24,5	20,7	29,8

Tabelle A 2.2: Kategorielle Daten bei Aufnahme

jeweils nur „ja“		Anzahl	Prozent
Albumin vorab?		9	23,1
Aszites bei Aufnahme		39	100
	Grad 1	1	2,6
	Grad 2	9	23,1
	Grad 3	29	74,4
Overte HE bei Aufnahme		14	35,9
Geschlecht	m	21	53,8
HCC		4	10,3
HRS-Typ	1	23	59,0
	2	16	41,0
Hyponatriämie bei Start		25	64,1
Sonstige Ätiologien		9	23,1
C2	insgesamt	28	71,8
HCV	insgesamt	7	17,9

A3: Beschreibung LTx-Kohorte (n = 25)

A 3.1: Labor- und Patientencharakteristika der LTx-Kohorte

Tabelle A 3.1.1: Metrische Daten bei Aufnahme

n = 25	Einheit	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Quartile		Spannweite
					25%	75%	
Alter	Jahre	55,1	8,8	56,7	51,9	61,5	39,2
Albumin	mg/dl	23,2	6,0	21,0	20,0	27,5	26,0
Bilirubin	mg/dl	12,9	12,5	8,3	2,5	22,7	39,0
Child-Pugh-Score	Punkte	11,7	2,1	11,0	11,0	13,0	10,0
Serumkreatinin	mg/dl	2,0	0,9	1,8	1,3	2,5	3,7
CRP	mg/dl	25,6	23,5	24,0	5,4	41,0	96,0
Leukozyten	/ μ l	8,7	4,6	6,9	4,9	11,9	18,9
INR	-	1,8	0,5	1,7	1,4	2,1	1,8
MELD-Score	Punkte	25,8	7,4	27,4	20,4	30,2	31,0

Tabelle A 3.1.2: Metrische Daten bei Therapiebeginn

n = 25	Einheit	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Quartile		Spannweite
					25%	75%	
Serumkreatinin	mg/dl	2,5	0,5	2,5	2,2	2,9	1,8
CRP	mg/dl	31,3	24,7	29,0	8,9	44,5	90,8
Systol. RR	mmHg	105,3	13,8	110,0	95,0	110,0	50,0
Diastol. RR	mmHg	61,1	12,4	60,0	50,0	70,0	50,0
Harnstoff	mg/dl	55,5	23,4	55,0	34,5	67,0	99,0
Leukozyten	/ μ l	8,2	4,9	7,5	3,5	12,0	16,2
Diurese	ml	735,0	508,9	650,0	375,0	1050,0	1870,0
Natrium	mmol/l	128,8	6,4	129,0	122,5	134,5	21,0
MELD-Score	Punkte	29,3	7,8	30,0	24,0	35,5	26,0

Tabelle A 3.1.3: Kategorielle Daten bei Aufnahme

jeweils nur ja „1“		Anzahl	Prozent
Albumingabe		23	92,0
Albumin vorab?		6	24,0
Ascites bei Aufnahme	Grad 1	1	4
	Grad 2	5	20
	Grad 3	19	76
Overte HE bei Aufnahme		9	36,0
Geschlecht	m	14	56,0
HCC	vorhanden	4	16,0
HRS-Typ	1	14	56,0
	2	11	44,0
Hyponatriämie bei Start	vorhanden	16	64,0
Sonstige Ätiologien		5	20,0
C2	insgesamt	18	72,0
HCV	insgesamt	4	16,0

Tabelle A 3.2: Behandlungszeiten auf der Intensivstation im Vergleich

	Responder (n = 12)					Non-Responder (n = 12)					p-Wert
	Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Inter-quartils-abstand	Mittelwert	Standard-abw.	Spannweite	Median	Inter-quartils-abstand	
ICU Tage peri-transplant	11,6	11,2	38,0	10,0	16,0	20,3	26,9	77,0	9,0	34,0	0,528
Gesamt ICU Tage	17,9	23,2	79,0	11,0	20,8	36,3	38,0	103,0	10,5	67,8	0,284
Tage LTx bis ICU Verlegung	8,6	7,4	19,0	5,0	14,0	19,3	23,2	63,0	9,5	32,0	0,140

Tabelle A 4 (112): SAPS II

SAPS II

maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten					
	<100	100-199	≥200	-		<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
Alter (Jahre)						<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
Herzfrequenz (pro Min.)			<40 11	40-69 2	70-119	120-159 4	≥160 7				
Blutdruck (syst., mmHg)			<70 13	70-99 5	100-199	≥200 2					
Temperatur (°C)					<39,0	≥39,0 3					
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder PaO ₂ (mmHg) / FiO ₂	<100 11	100-199 9	≥200 6		-						
Urinausscheidung (L/Tag)			<0,5 11	0,5-0,99 4	≥1,0						
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)					<60	60-179	≥180				
					<28	28-83 6	≥84 10				
Leukozyten (10 ³ /mm ³)			<1,0 12		1,0-19,9	≥20 3					
Kalium (mmol/L)			<3 3		3,0-4,9	≥5,0 3					
Natrium (mmol/L)			<125 5		125-144	≥145 1					
Serum Bikarbonat (mEq/L)			<15 6	15-19 3	≥20						
Bilirubin (mg/dl)					<4,0	4,0-5,9 4	≥6,0 9				
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15						
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom 9	maligne hämatolog. Erkr. 10			AIDS 17	
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP) 6	ungeplant chirurgisch 8				

Le Gall et al., „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.“ JAMA (1993) 270: 2857-83

9. Danksagung

Ich danke zunächst der Universitätsmedizin Mainz, die dieses Projekt möglich gemacht hat. Mein herzlicher Dank gilt den Betreuern dieser Arbeit, die mir die Anregungen für dieses Projekt geliefert haben. Sie haben mich stets in allen fachlichen Fragen unterstützt und waren zu jeder Zeit zuverlässige Ansprechpartner, die ich auch persönlich sehr zu schätzen weiß.

Vor allem danke ich meiner Familie, die mich wie immer unterstützt und maßgeblich dazu beigetragen hat, dass dieses Projekt fertiggestellt werden konnte. Besonders möchte ich meine Eltern hervorheben, die mich motiviert und mir den Rücken gestärkt haben und außerdem den nötigen Rahmen dafür schufen, dass ich mich in Ruhe meiner Doktorarbeit widmen konnte. Außerdem danke ich meinem Mann, der zu jeder Zeit ein zuverlässiger Begleiter und eine große Stütze war. Als letztes danke ich meiner kleinen Tochter, die zuletzt ein wesentlicher Motivator für die Fertigstellung meiner Dissertation war.

