

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

Identifikation von Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine Behandlung des hepatorenenalen
Syndroms (HRS) bei Patienten mit Leberzirrhose – ein fünf-Jahres-Follow-Up aus einer
monozentrischen Kohorte

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

Vorgelegt von

Lea Sarah Heltsche, geb. Baechle
aus Seeheim-Jugenheim

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: aus Datenschutzgründen nicht angegeben

1. Gutachter: aus Datenschutzgründen nicht angegeben

2. Gutachter: aus Datenschutzgründen nicht angegeben

Tag der Promotion: 07. Dezember 2021

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter, soweit es für die Aussage erforderlich ist. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Inhaltsverzeichnis

1.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2.	TABELLENVERZEICHNIS	4
3.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
4.	EINLEITUNG UND ZIEL	7
5.	LITERATURRECHERCHE	9
5.1.	LEBERZIRRHOSE.....	9
5.1.1.	<i>Prognose der Leberzirrhose</i>	9
5.2.	DAS HEPATORENALE SYNDROM	10
5.2.1.	<i>Pathophysiologie des HRS</i>	11
5.2.1.1.	<i>Peripher-arterielle Vasodilatations-Theorie</i>	11
5.2.1.2.	<i>Kardiale Dysfunktion</i>	12
5.2.1.3.	<i>Nebenniereninsuffizienz</i>	13
5.2.1.4.	<i>Systemische Inflammation</i>	14
5.2.1.5.	<i>Gestörte Autoregulation der Niere</i>	15
5.2.2.	<i>Klinik des HRS</i>	17
5.2.3.	<i>Diagnostik des HRS</i>	17
5.2.4.	<i>Limitationen der Definition und Diagnostik des HRS</i>	18
5.2.5.	<i>Neue Entwicklungen bezüglich der Definition und Diagnostik des HRS</i>	20
5.2.6.	<i>Stellenwert von Biomarkern in der Diagnostik des HRS</i>	25
5.2.7.	<i>Therapie des HRS</i>	28
5.2.7.1.	<i>Medikamentöse Therapie des HRS</i>	28
5.2.7.2.	<i>Therapie des HRS mit Nierenersatzverfahren</i>	32
5.2.7.3.	<i>Therapie des HRS mit TIPS</i>	33
5.2.7.4.	<i>Therapie des HRS mit Leberersatzverfahren</i>	34
5.2.7.5.	<i>Therapie des HRS mit Lebertransplantation</i>	35
5.2.8.	<i>Prognose des HRS</i>	37
5.2.9.	<i>Prävention des HRS</i>	38
6.	PATIENTEN UND METHODEN	41
6.1.	PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	41
6.2.	KLINISCHE DATEN	42
6.2.1.	<i>Zeitpunkt der Aufnahme</i>	42
6.2.2.	<i>Beginn der Terlipressintherapie</i>	42
6.2.3.	<i>Tag 3 der Terlipressintherapie</i>	43
6.2.4.	<i>Ende der Terlipressintherapie</i>	43
6.2.5.	<i>Zeitpunkt der Entlassung</i>	43
6.2.6.	<i>Weitere klinische Eckdaten</i>	44

6.3. STATISTISCHE METHODIK.....	45
7. ERGEBNISSE.....	47
7.1. HRS-EPISODE 1.....	47
7.1.1. <i>Patientencharakteristika</i>	47
7.1.1.1. <i>Allgemeine und krankheitsspezifische Patientencharakteristika</i>	47
7.1.1.2. <i>HRS Verteilung</i>	49
7.1.2. <i>Laborchemische Patientencharakteristika</i>	50
7.1.2.1. <i>Laborchemische Patientencharakteristika</i>	50
7.1.2.2. <i>Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie</i>	50
7.1.3. <i>Terlipressin- und Albumingabe</i>	51
7.1.4. <i>Rückgang des MELD-Scores</i>	51
7.1.5. <i>Ansprechraten gesamt</i>	52
7.1.6. <i>HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2</i>	53
7.1.6.1. <i>Allgemeine und krankheitsspezifische Patientencharakteristika</i>	53
7.1.6.2. <i>Laborchemische Patientencharakteristika</i>	54
7.1.6.3. <i>Terlipressin- und Albumingabe</i>	54
7.1.6.4. <i>Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie</i>	55
7.1.6.5. <i>Ansprechraten</i>	56
7.1.7. <i>Responder vs. Non-Responder</i>	57
7.1.7.1. <i>Allgemeine und krankheitsspezifische Patientencharakteristika</i>	57
7.1.7.2. <i>Laborchemische Patientencharakteristika</i>	58
7.1.7.3. <i>Terlipressin- und Albumingabe</i>	59
7.1.7.4. <i>Rückgang im MELD-Score</i>	59
7.1.7.5. <i>Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie</i>	61
7.1.7.6. <i>Diurese im Verlauf der Terlipressintherapie</i>	63
7.1.8. <i>Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie</i>	63
7.1.8.1. <i>Binäre Merkmale</i>	64
7.1.8.2. <i>Stetige Merkmale</i>	65
7.1.8.3. <i>Unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen</i>	67
7.1.9. <i>Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes</i>	68
7.1.9.1. <i>Binäre Merkmale</i>	69
7.1.9.2. <i>Stetige Merkmale</i>	71
7.1.9.3. <i>Unabhängige Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes</i>	73
7.1.10. <i>Überleben</i>	74
7.1.10.1. <i>Todesursachen</i>	74
7.1.10.2. <i>Gesamtüberleben</i>	74
7.1.10.3. <i>Assoziation von Patientencharakteristika mit dem Überleben</i>	77
7.1.10.4. <i>Unabhängige Prädiktoren für ein längeres Überleben</i>	79
7.1.10.5. <i>Dialysefreies Überleben</i>	81
7.1.10.6. <i>LTx-freies Überleben</i>	83
7.1.10.7. <i>TIPS-freies Überleben</i>	85

7.1.10.8. Ereignisfreies Überleben	86
7.2. HRS-EPISODE 2.....	89
7.2.1. Verteilung des HRS Typs	89
7.2.2. Ansprechraten	89
7.2.3. Überlebenszeitvergleich.....	91
8. ERGEBNISDISKUSSION.....	92
8.1. ANSPRECHRATEN VON TERLIPRESSIN UND ALBUMIN	92
8.1.1. Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie.....	95
8.2. EINFLUSS VON TERLIPRESSIN UND ALBUMIN AUF DIE NIERENFUNKTION	98
8.3. EINFLUSS VON TERLIPRESSIN UND ALBUMIN AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN	99
8.3.1. Prädiktoren für ein längeres Überleben unter Terlipressin und Albumin	101
8.3.2. Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes	105
8.4. EINFLUSS VON TERLIPRESSIN UND ALBUMIN AUF DAS LTX-FREIE ÜBERLEBEN	107
8.5. EINFLUSS VON TERLIPRESSIN UND ALBUMIN AUF DAS DIALYSEFREIE ÜBERLEBEN	108
8.6. DAS HRS TYP 2 UND DIE THERAPIE MIT TERLIPRESSIN UND ALBUMIN.....	110
8.7. REZIDIVE BEI HRS.....	111
8.8. FEHLERDISKUSSION	112
9. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	115
10. LITERATURVERZEICHNIS.....	117
11. ANHANG.....	129
12. DANKSAGUNG.....	145
13. LEBENS LAUF	146

1. Abkürzungsverzeichnis

- A** **Abb.:** Abbildung
ACLF: Acute-on-chronic liver failure (dt. akut-auf-chronisches Leberversagen)
ADH: Antidiuretisches Hormon
AI: Adrenal insufficiency (dt. Nebenniereninsuffizienz)
AKD: Acute kidney disease (dt. akute Nierenerkrankung)
AKI: Acute kidney injury (dt. akute Nierenschädigung)
- C** **CAVHDF:** Continuous arterio-venous hemodiafiltration (dt. kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration)
CKD: Chronic kidney disease (dt. chronische Nierenerkrankung)
CKLT: Combined kidney-liver transplantation (dt. kombinierte Leber-Nieren-Transplantation)
Cl⁻: Chlorid
CR: Complete response (dt. komplettes Ansprechen)
CRP: C-reaktives Protein
CRRT: Continuous renal replacement therapy (dt. kontinuierliches Nierenersatzverfahren)
CVVHDF: Continuous veno-venous hemodiafiltration (dt. kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration)
- D** **DAMPs:** Damage-associated molecular patterns
DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
- E** **EASL:** European Association for the Study of the Liver
- F** **FE_{Na}:** Fraktionierte Natriumexkretion
FPSA: Fractionated Plasma Separation and Adsorption (dt. fraktionierte Plasmaseparation und -adsorption)
- G** **GFR:** Glomeruläre Filtrationsrate
- H** **HBV:** Hepatitis-B-Virus
HCV: Hepatitis-C-Virus
HCC: Hepatozelluläres Karzinom
HE: Hepatische Enzephalopathie
HF: Herzfrequenz
H₂O: Wasser

- HPF:** High-power field (dt. Hauptgesichtsfeld)
- HRS:** Hepatorenales Syndrom
- HZV:** Herz-Zeit-Volumen
- I** **ICA:** International Club of Ascites
- ICU:** Intensive care unit (dt. Intensivstation)
- IGFBP-7:** Insulin-like growth factor binding protein 7
- IL-1 β :** Interleukin 1 beta
- IL-18:** Interleukin 18
- IL-6:** Interleukin 6
- INR:** International Normalized Ratio
- K** **KG:** Körpergewicht
- KHK:** Koronare Herzkrankheit
- KI:** Konfidenzintervall
- KIM-1:** Kidney injury molecule 1
- KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcome
- L** **L-FABP:** Liver-type fatty acid-binding protein
- LTx:** Lebertransplantation
- M** **MAP:** Mean arterial pressure (dt. mittlerer arterieller Druck)
- MARS:** Molecular Adsorbent Recycling System (dt. molekulares adsorbierendes Recycling System)
- MELD:** Model for End-Stage Liver Disease
- MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease
- MHE:** Minimale hepatische Enzephalopathie
- N** **Na⁺:** Natrium
- NaCl:** Natriumchlorid
- NAFLD:** Non-alcoholic fatty liver disease (dt. nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)
- NAKI:** Non-acute kidney injury (dt. nicht akute Nierenschädigung)
- NASH:** Nichtalkoholische Steatohepatitis
- NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
- NNR:** Nebennierenrinde
- NO:** Nitric oxide (dt. Stickstoffmonoxid)

- NR:** Non-response (dt. Nicht-Ansprechen)
- O** **OR:** Odds-Ratio (dt. Quotenverhältnis)
- P** **PAMPs:** pathogen-associated molecular patterns
pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC: Primär biliäre Cholangitis
P_{Krea}: Kreatinin-Konzentration im Plasma
P_{Na}: Natrium-Konzentration im Plasma
PR: Partial response (dt. partielles Ansprechen)
PRA: Plasma-Renin-Aktivität
PSC: Primär sklerosierende Cholangitis
- R** **RAAS:** Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF: Renal blood flow (dt. renaler Blutfluss)
RCT: Randomized controlled trial (dt. randomisiert kontrollierte Studie)
RNA: Ribonucleic acid (dt. Ribonukleinsäure)
RRT: Renal replacement therapy (dt. Nierenersatzverfahren)
- S** **SBP:** Spontan bakterielle Peritonitis
SIRS: Systemic inflammatory response syndrome
SNS: Sympathisches Nervensystem
- T** **TIP(S)S:** Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-) Shunt
TIMP-2: Tissue inhibitor of metalloproteinase 2
TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha
- U** **U_{Krea}:** Kreatinin-Konzentration im Urin
U_{Na}: Natrium-Konzentration im Urin

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des HRS adaptiert nach der deutschen S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ von 2011	18
Tabelle 2: Unterscheidung zwischen AKI, AKD und CKD laut EASL-Leitlinie von 2018	21
Tabelle 3: Definitionen rund um eine akute Nierenschädigung laut ICA von 2015 und EASL von 2018	21
Tabelle 4: Neue Diagnosekriterien des HRS-AKI anhand der ICA-Kriterien von 2015 und dem ergänzenden Positionspapier von 2019	23
Tabelle 5: Indikationen für CKLT anstatt konventioneller LTx nach der EASL-Leitlinie von 2018 basierend auf den vorgeschlagenen Kriterien der American Society of Transplantation von 2012	36
Tabelle 6: Einteilung der hepatischen Enzephalopathie Grade adaptiert nach den West Haven Kriterien	44
Tabelle 7: Allgemeine Patientencharakteristika HRS-Episode 1.....	48
Tabelle 8: Laborchemische Charakteristika zu verschiedenen Zeitpunkten	50
Tabelle 9: Serum-Kreatinin-Werte im Verlauf der Terlipressintherapie	50
Tabelle 10: Dauer und Dosisangaben der Therapie mit Terlipressin und Albumin	51
Tabelle 11: Responderaten gesamt	52
Tabelle 12: Allgemeine Patientencharakteristika unterteilt nach HRS Typ.....	53
Tabelle 13: Laborchemische Charakteristika zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ	54
Tabelle 14: Dauer und Dosisangaben der Therapie mit Terlipressin und Albumin unterteilt nach HRS Typ	55
Tabelle 15: Serum-Kreatinin-Werte im Verlauf der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ.....	55
Tabelle 16: Responderaten unterteilt nach HRS Typ 1 und 2	56
Tabelle 17: Allgemeine Patientencharakteristika unterteilt nach Responderstatus	57
Tabelle 18: Laborchemische Charakteristika zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus	58
Tabelle 19: Dauer und Dosisangaben der Therapie mit Terlipressin und Albumin unterteilt nach Responderstatus	59
Tabelle 20: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf unterteilt nach Responderstatus (Auswahl)	61
Tabelle 21: Diurese im Verlauf unterteilt nach Responderstatus	63
Tabelle 22: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen....	64
Tabelle 23: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen ...	66
Tabelle 24: Binär logistisches Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin	68
Tabelle 25: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes	69
Tabelle 26: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes	72
Tabelle 27: Binär logistisches Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes	73
Tabelle 28: Patientencharakteristika assoziiert mit Überlebenszeit	78
Tabelle 29: Cox-Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Versterben	80

Tabelle 30: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf unterteilt nach Responderstatus (Gesamttabelle)..	129
Tabelle 31: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf bei Patienten mit HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus	130
Tabelle 32: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf bei Patienten mit HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus	131
Tabelle 33: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 1	132
Tabelle 34: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 2	133
Tabelle 35: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 1	134
Tabelle 36: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 2	135

3. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Übersicht der verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung des HRS	16
Abb. 2: Algorithmus für das Management einer AKI bei Patienten mit Leberzirrhose (adaptiert nach ICA von 2015 und EASL von 2018)	22
Abb. 3: Verteilung der HRS-Episoden im Gesamtkollektiv	47
Abb. 4: MELD-Score Verteilung am Aufnahmetag	48
Abb. 5: Verteilung der Hauptätiologie.....	49
Abb. 6: Verteilung der HRS Typen im Kollektiv.....	49
Abb. 7: Vergleich der Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie.....	51
Abb. 8: Vergleich des MELD-Scores zu Beginn der Terlipressintherapie und bei Entlassung.....	52
Abb. 9: Responderaten gesamt.....	53
Abb. 10: Vergleich der Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ	56
Abb. 11: Responderaten unterteilt nach HRS Typ	57
Abb. 12: MELD-Scores zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus	60
Abb. 13: MELD-Scores bei Entlassung unterteilt nach Responderstatus	60
Abb. 14: Differenz im MELD-Score von Beginn der Terlipressintherapie bis zu Entlassung unterteilt nach Responderstatus	61
Abb. 15: Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus	62
Abb. 16: Haupttodesursachen des Kollektivs	74
Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit im Gesamtkollektiv	75
Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit unterteilt nach HRS Typ.....	76
Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit unterteilt nach Responderstatus	77
Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv	81

Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus	82
Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach HRS Typ ...	82
Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv	83
Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus	84
Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv	85
Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus	86
Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv (Tod, Dialyse, LTx & TIPS)	87
Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus	87
Abb. 29: Verteilung der HRS Typen bei der 1. und 2. HRS-Episode	89
Abb. 30: Vergleich der Responderaten zwischen 1. und 2. HRS-Episode	90
Abb. 31: Ansprechverhalten im Verlauf der ersten und zweiten HRS-Episode	90
Abb. 32: Responderaten 2. HRS-Episode unterteilt nach HRS Typen	91
Abb. 33: Kaplan-Meier-Kurve für die 1. und 2. HRS-Episode.....	91
Abb. 34: Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie bei Patienten mit HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus.....	130
Abb. 35: Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie bei Patienten mit HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus.....	131
Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus	137
Abb. 37: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus	137
Abb. 38: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus	138
Abb. 39: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus	138
Abb. 40: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ.....	139
Abb. 41: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus	139
Abb. 42: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus .	140
Abb. 43: Kaplan-Meier-Kurve bei Patienten nach LTx.....	140
Abb. 44: Kaplan-Meier-Kurve bei Patienten nach LTx unterteilt nach Responderstatus	141
Abb. 45: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ	141
Abb. 46: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus	142
Abb. 47: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus	142
Abb. 48: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ.....	143
Abb. 49: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus	143
Abb. 50: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus	144

4. Einleitung und Ziel

Die Leberzirrhose ist eine schwerwiegende und relativ häufige Erkrankung. Sie kann ganz unterschiedliche Ursachen haben, wobei in Deutschland die häufigste Ursache ein übermäßiger Alkoholkonsum ist (1). Je fortgeschrittener der Grad der Leberzirrhose, desto mehr Komplikationen drohen. Diese Komplikationen umfassen unter anderem die Entstehung eines Aszites, das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie oder das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung. Eine solche Nierenfunktionsstörung kann wiederum unterschiedliche Ursachen haben, eine davon ist das hepatorenale Syndrom (HRS), welches eine funktionale, potentiell reversible Nierenfunktionsstörung ohne gravierende histopathologische Korrelate beschreibt (2, 3). Das HRS ist eine schwerwiegende Komplikation, denn das 3-Monats-Überleben liegt unbehandelt bei etwa 15% (4). Das HRS kann unterteilt werden in das HRS Typ 1 und das HRS Typ 2. Das HRS Typ 1 ist eine rasch voranschreitende Art des HRS; das mediane Überleben von Patienten ohne Therapie beläuft sich in etwa auf 14 Tage (5). Im Gegensatz dazu steht das HRS Typ 2, eine stabilere Form des HRS, welches meist über einen längeren Zeitraum entsteht und mit rezidivierendem oder therapierefraktärem Aszites assoziiert ist (6). Hier beträgt das mediane Überleben ca. 6 Monate, wenn keine Lebertransplantation erfolgt (7).

Da ein HRS so oft tödlich verläuft, ist es essentiell ein HRS effektiv behandeln zu können. Die beste Hoffnung auf Heilung des HRS ist die Lebertransplantation (7). Da wegen des vorherrschenden Organmangels nicht alle Patienten zur rechten Zeit ein Spenderorgan erhalten können, kommt der medikamentösen Therapie des HRS eine wichtige Rolle zu. Diese wird im europäischen Raum zumeist mit Terlipressin und Humanalbumin durchgeführt. Terlipressin ist ein Vasopressin-Analogon, welches seine vasokonstriktive Eigenschaft besonders im Splanchnikusgebiet entfaltet, und somit über eine Erhöhung des intravasalen Volumens und einer konsekutiv verbesserten Nierendurchblutung zu einem Rückgang des HRS führen soll (8, 9).

Die Responderaten auf die Kombinationstherapie aus Terlipressin und Humanalbumin variieren je nach Studie zwischen etwa 25 und 83%, mit einer gepoolten Responderate von ca. 42% (10). Bei einer mit 42% niedrig erscheinenden Responderate ist es von großer klinischer Bedeutung, Patienten, die mit größerer Wahrscheinlichkeit auf die Therapie ansprechen bzw. nicht ansprechen werden, identifizieren zu können. Dies

könnte dazu führen, dass bei Patienten, die mit höherer Wahrscheinlichkeit nicht ansprechen werden, früher andere Therapieoptionen initiiert werden könnten. Ein weiteres Problem bei der Bewertung der Therapie des HRS mittels Terlipressin und Humanalbumin ist die inkonsistente Datenlage bezüglich eines Vorteils im Langzeitüberleben. So konnte z. B. eine Meta-Analyse von 2010 nur einen kurzfristigen Überlebensvorteil einer Therapie mit Terlipressin und Albumin bei Patienten mit HRS Typ 1 und 2 gegenüber Placebo feststellen (11). Daher ist von klinischer Relevanz, die Überlebenszeiten unter der Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin näher zu beleuchten und Patienten identifizieren zu können, die eine höhere (oder niedrigere) Wahrscheinlichkeit haben, an einem HRS zu versterben. Solche Erkenntnisse können auch im Hinblick auf eine Verbesserung der Organallokation bei der Lebertransplantation hilfreich sein.

Die Therapie des HRS mit Terlipressin und Humanalbumin ist daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Ziel dieser Arbeit ist es, die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin bei HRS besser zu verstehen. Insbesondere sollen unabhängige positive und negative Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie identifiziert werden. Zusätzlich sollen unabhängige Faktoren ermittelt werden, die die Überlebenszeit positiv oder negativ beeinflussen. Dies soll dazu beitragen, schon bei Diagnosestellung des HRS Patienten zu identifizieren, die vermutlich maßgeblich von der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin profitieren werden, sowie solche Patienten zu erkennen, welche eine eher geringe Chance haben, auf eine Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin anzusprechen. Dies kann hilfreich sein, um die Therapie dieses schweren Krankheitsbildes weiter zu optimieren. Des Weiteren soll die Ermittlung positiver und negativer Prädiktoren des Versterbens dazu beitragen, das Langzeitoutcome der Patienten, die wegen eines HRS mit Terlipressin und Humanalbumin therapiert werden, besser zu verstehen. Zu diesem Zweck wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren und 7 Monaten 367 Patienten, die stationär in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz wegen eines HRS mit Terlipressin und Humanalbumin therapiert wurden, erfasst und deren Daten ausgewertet.

5. Literaturrecherche

5.1. Leberzirrhose

2010 starben in Deutschland 19020 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose, weltweit über eine Million (12). Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose sind eine Hepatitis B und C, chronischer Alkoholkonsum und die NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), wobei die NAFLD, parallel zu der steigenden Prävalenz der Adipositas, als Ursache in ihrer Häufigkeit zunimmt und vermutlich weiter zunehmen wird (13-15). Die Leberzirrhose ist also das Resultat verschiedener zu Grunde liegender Erkrankungen. Durch Entzündungsprozesse kommt es zum Untergang von Hepatozyten. Darauf folgen überschießende Reparaturvorgänge, welche eine bindegewebig umgebaute Leberarchitektur hinterlassen; dieser Umbauvorgang ist nach der klassischen Lehrmeinung in den meisten Fällen irreversibel (16). Mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung erhöht sich das Risiko, Komplikationen zu entwickeln (17).

5.1.1. Prognose der Leberzirrhose

Die Prognose der Leberzirrhose verschlechtert sich, je mehr Komplikationen auftreten (18, 19). Über den MELD-Score (Model for end-stage liver disease) kann bei Patienten mit Leberzirrhose das 3-Monats-Überleben eingeschätzt werden. Der MELD-Score wird daher auch von den Transplantationsorganisationen als Hilfestellung bei der Allokation der Spenderorgane genutzt. Der MELD-Score beinhaltet folgende drei Laborwerte: die Serum-Kreatinin-Konzentration, das Gesamt-Bilirubin und den International normalized ratio (INR). Er berechnet sich anhand folgender Formel: $9,57 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 3,78 \times \ln(\text{Gesamt-Bilirubin}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$ (20). Das Serum-Kreatinin ist auf ein Maximum von 4 mg/dl begrenzt, hierbei wird eine mindestens zweimalige Dialyse innerhalb der letzten 7 Tage als ein maximaler Serum-Kreatinin-Wert gewertet (20). Die geschätzte 3-Monats-Mortalitätsrate ergibt sich wie folgt: 4% (MELD <10), 27% (MELD 10-19), 76% (MELD 20-29), 83% (MELD 30-39), und 100% (MELD >40) (20).

Anders als der ebenfalls zur Schweregradeinschätzung einer Leberzirrhose verwendete Child-Pugh-Score inkludiert der MELD-Score mit dem Serum-Kreatinin einen Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion und keine subjektiv erhobenen Werte (der Child-

Pugh-Score enthält neben dem Serum-Albumin, dem Serum-Bilirubin und dem INR auch den Grad der hepatischen Enzephalopathie und den Grad des Aszites, welche aus einer klinischen Einschätzung abgeleitet werden) (21).

Der MELD-Score bringt auch einige Kritikpunkte mit sich. Einer der Hauptkritikpunkte ist, dass der MELD-Score, je nach genutzten Messmethoden der Laborwerte, variiert (22). Besonders in Konstellationen mit hohem Serum-Bilirubin zeigen sich einige Messmethoden des Serum-Kreatinins als inakkurat, hier werden enzymatische Messmethoden bevorzugt (23). Auch das Geschlecht des Patienten hat über das Serum-Kreatinin einen Einfluss auf den MELD-Score: Frauen zeigen bei gleicher glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ein niedrigeres Serum-Kreatinin, wegen einer generell niedrigeren Muskelmasse (24). Ebenso resultieren bei unterschiedlichen INR-Messmethoden signifikant unterschiedliche MELD-Scores (25, 26). Limitationen des Serum-Kreatinins werden in Kapitel 5.2.4 näher erläutert.

Da in der MELD-Score-Formel die Serum-Kreatinin-Konzentration einer von drei Faktoren ist, wird ersichtlich, dass Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion – wie bei einem HRS – und somit höherer Serum-Kreatinin-Konzentration als nierengesunde Patienten mit Leberzirrhose einen höheren MELD-Score erreichen und somit eine schlechtere Überlebenschance haben.

5.2. Das hepatorenale Syndrom

In etwa 39% aller Patienten mit Leberzirrhose, welche unter Aszites leiden, entwickeln innerhalb von 5 Jahren ein HRS, innerhalb eines Jahres sind es ca. 18% (27). Eine Studie des Department of Medicine-Civil Hospital Karachi, die alle stationären Patienten mit Leberzirrhose über 5 Monate inkludierte, zeigte, dass ca. 15% dieser Patienten per Definition ein HRS aufwiesen (28).

In etwa 25-50% der Patienten mit Leberzirrhose, die wegen einer akuten hepatischen Dekompensation hospitalisiert sind, weisen eine Form der Nierenschädigung auf – eine akute, chronische oder kombinierte (29). Bei ca. 20% der hospitalisierten Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ist eine akute Nierenschädigung zu finden (30). Eine akute Nierenschädigung bei Patienten mit Leberzirrhose kann unterschiedliche Ursachen haben. Wie bei Patienten ohne Leberzirrhose kann eine Nierenschädigung prärenal, intrarenal oder postrenal verursacht sein. Hinzu kommt bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose die Entität des HRS. Diese kann am ehesten zu den prärenalen Ursachen gezählt werden (siehe Kapitel 5.2.1). Mit ca. 68% ist bei

hospitalisierten Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose das prärenale Nierenversagen die häufigste Ursache einer akuten Nierenschädigung (30, 31). Das HRS macht 34% der prärenalen Ursachen aus, und 23% der akuten Nierenschädigungen insgesamt (30). Ein postrenales Nierenversagen ist bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eher selten anzutreffen (32-34). Die klinische Schwierigkeit besteht darin, ein intrarenal verursachtes Nierenversagen (am häufigsten verursacht durch eine akute Tubulusnekrose; dieses macht ca. 32% der akuten Nierenschädigungen bei Leberzirrhose aus) von einem HRS zu unterscheiden (30). Das HRS wird als potentiell reversibles, funktionales Nierenversagen angesehen (2, 3, 33).

5.2.1. Pathophysiologie des HRS

Die lange ubiquitär akzeptierte Theorie für die Entstehung des HRS ist die bereits 1988 von Schrier et al. postulierte „peripher-arterielle Vasodilatations-Theorie“ (35). Diese besagt, dass aus einer Umverteilung des Gefäßvolumens in das Splanchnikusgebiet über verschiedene Mechanismen eine Hypoperfusion der Niere und somit eine funktionelle Nierenschädigung entsteht (siehe Kapitel 5.2.1.1). Als Beleg der rein funktionellen Natur des HRS galt lange Zeit, dass eine komplette Erholung der Nierenleistung nach Lebertransplantation nachgewiesen werden konnte, und dass es möglich war, die Nieren von Patienten mit HRS Patienten mit strukturellem Nierenversagen zu transplantieren (36, 37). Neuere Forschungsergebnisse legen jedoch nahe, dass noch weitere Ursachen und Mechanismen (z. B. eine kardiale Dysfunktion, eine Nebenniereninsuffizienz, eine systemische Inflammationsreaktionen und eine gestörte Autoregulation der Niere) an der Entstehung des HRS beteiligt sind (siehe Kapitel 5.2.1.2 – 5.2.1.5). Auch ist es möglich, dass das HRS nicht gänzlich eine rein funktionelle Nierenschädigung darstellt, sondern vielmehr ein Spektrum der Nierenschädigung umfasst, welches „vorwiegend funktionell oder [...] mit einem gewissen Ausmaß parenchymalen Schadens“ assoziiert sein kann (38).

5.2.1.1. Peripher-arterielle Vasodilatations-Theorie

Die Umbaumechanismen in der Leber eines Patienten mit Leberzirrhose bewirken über eine Erhöhung des intrahepatischen Gefäßwiderstandes den Rückstau des Blutes in die Pfortader; es entsteht eine portale Hypertension. Durch diese werden die Endothelzellen der portalen Gefäße angeregt, vasodilatierende Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostaglandine zu produzieren (39). Diese überwiegend lokal

wirksamen Vasodilatoren führen zur Vasodilatation des splanchnischen Gefäßsystems – Aszites entsteht (35). Dadurch sinkt das zirkulierende arterielle Blutvolumen und der mittlere arterielle Druck (MAP), was zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des sympathischen Nervensystems (SNS) und einer vermehrten Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (ADH) führt, um die kardiale Auswurfleistung zu erhöhen und somit den MAP aufrecht zu erhalten (40). Ebenfalls eine Reduktion des zirkulierenden arteriellen Blutvolumens begünstigend, sind andere, u.a. auch iatrogen verursachte Faktoren, wie z. B. die großvolumige Parazentese ohne Albumingabe, der Diuretika-Einsatz, Lactulose-induzierte Diarrhoe oder gastrointestinale Blutungen (41).

Eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität (PRA), erhöhte Noradrenalin- und ADH-Konzentrationen konnten bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom nachgewiesen werden (42, 43). Diese Systeme wirken vasokonstriktiv, was für sich gesehen schon den renalen Blutfluss (renal blood flow = RBF) verringert; dies kann zu anfangs noch von niereneigenen lokalen Vasodilatoren ausgeglichen werden (44, 45). Allerdings ist die Produktion dieser Vasodilatoren bei Patienten mit Leberzirrhose generell eingeschränkt, was wiederum schon zu Beginn die renale Vasokonstriktion begünstigt (46, 47). Dieses labile Gleichgewicht kann durch verschiedene Faktoren ins Wanken geraten (siehe Abb. 1). Zusätzlich bewirkt die vermehrte Ausschüttung von Aldosteron und ADH eine Natrium- (Na^+) und Wasserretention. Diese begünstigt (neben weiteren Faktoren wie z. B. einer reduzierten Albuminproduktion) weiterhin die Entwicklung von Aszites – ein Teufelskreislauf entsteht (45). Ist das System nicht mehr in der Lage das Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, sinkt der RBF weiter, und mit ihm die GFR; es entsteht ein funktionelles Nierenversagen – das HRS (40).

5.2.1.2. Kardiale Dysfunktion

Patienten mit Leberzirrhose können in bis zu 50% eine zirrhotische Kardiomyopathie entwickeln (48). Eine solche ist gekennzeichnet durch eine gestörte Herzfunktion in physiologischen oder pathologischen Stresssituationen (48). Durch die oben erwähnte Aktivierung des RAAS, des SNS und der vermehrten Ausschüttung von ADH kommt es zu einer Erhöhung der Nachlast und des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (49). Bei Patienten mit zirrhotischer Kardiomyopathie führt dies aber nur in geringerem Maße zu einer Steigerung des HZVs (Herz-Zeit-Volumen), und zusätzlich zu einem Rückstau des Blutes über den rechten Vorhof bis zur Niere; diese venöse Stauung führt

ebenfalls zu einer Reduktion der GFR (50, 51). Patienten mit einer zirrhotischen Kardiomyopathie weisen also eine gestörte Antwort des Herzens auf das Ausmaß der vasodilatatorischen Gesamtsituation auf, welche in einem zu niedrigen HZV resultiert (33). Ein niedrigeres HZV wurde als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines HRS identifiziert (50). Dies wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass bei Blockade eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ein reduzierter RBF und ein reduziertes HZV gemessen werden kann (52). Eine weitere unterstützende Beobachtung ist, dass der Einsatz von Betablockern bei Patienten mit Leberzirrhose und spontanbakterieller Peritonitis (SBP) potentiell das Risiko für ein HRS und ein Versterben erhöht (53). Die zirrhotische Kardiomyopathie trägt demnach über zwei Mechanismen zur Entstehung des HRS bei: erstens durch eine durch den venösen Rückstau verursachten GFR-Erniedrigung und zweitens durch ein geringeres HZV und somit einer Überaktivierung vasokonstriktiver Prozesse, womit das Gleichgewicht zwischen vasodilatativer und -konstriktiver Mechanismen ins Wanken gerät.

5.2.1.3. Nebenniereninsuffizienz

Die Ursachen der Entstehung der Nebenniereninsuffizienz (adrenal insufficiency = AI) bei Patienten mit Leberzirrhose ist noch nicht abschließend geklärt. Es scheint jedoch, dass diese über verschiedene Mechanismen entstehen kann. Die Translokation von Darmbakterien führt zur Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer Botenstoffe. Diese wiederum scheinen einen dämpfenden Effekt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu haben, sodass die Nebenniere weniger Cortisol produziert (54). Außerdem führt eine anhaltende Endotoxämie zur Hyperkoagulopathie, was wiederum in der Nebenniere leicht zu Parenchymschäden führen kann (41). Auch kommt es bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer verminderten Cholesterinsynthese, welches zur Produktion von Cortisol benötigt wird (55).

Der entstandene Cortisolmangel begünstigt über folgenden Mechanismus die Entstehung einer zirrhotischen Kardiomyopathie (siehe Kapitel 5.2.1.2): eine Down-Regulation der β -adrenergen Rezeptoren am Herzen wird begünstigt und die Wirkung von Katecholaminen auf die Kontraktilität des Herzens wird moduliert (56). Gleichzeitig trägt der Cortisolmangel mittels einer reduzierten Endothelintegrität und somit höherer Gefäßpermeabilität und verändertem Gefäßtonus zur Entstehung von Aszites bei (55). In einer Studie von Acevedo et al. mit 143 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

wiesen ca. 25% der Patienten einen gewissen Grad an AI auf (wahrscheinlich mehr je fortgeschrittener die Leberzirrhose) (57, 58). Diese Patienten wiesen eine höhere PRA und Noradrenalin-Konzentration auf und hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit in den nächsten 3 Monaten ein HRS zu entwickeln und zu versterben (57).

Die AI trägt somit über drei Mechanismen zur Entstehung des HRS bei: erstens über die Begünstigung der Entstehung einer zirrhotischen Kardiomyopathie, zweitens über eine Destabilisierung der hyperdynamen Kreislaufsituation und drittens über die erhöhte Gefäßpermeabilität, die ein Voranschreiten der Verringerung des arteriellen Volumens begünstigt.

5.2.1.4. Systemische Inflammation

Ein weiterer kritischer Punkt in der Entstehung des HRS scheint eine chronische Inflammationsreaktion zu sein; diese kann auch ohne eine Kreislaufdysregulation entstehen (38, 59). Eine durch die portale Hypertension und dadurch bedingte Erhöhung der Darmpermeabilität, begünstigt die Translokation von Darmbakterien bei Patienten mit Leberzirrhose (60). Eine über PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) ausgelöste Monozytenaktivierung löst die Inflammationsreaktion des Körpers aus (41). Diese Inflammationsauslösung wird noch unterstützt durch die Entstehung von DAMPs (damage-associated molecular patterns) beim zirrhotischen Umbau der Leber (61). So kommt es zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), und Interleukin 1 beta (IL-1 β)) und vasodilatativer Substanzen (62). Diese unterhalten die bestehende Vasodilatation und unterstützen somit die Verschlechterung der hyperdynamen Kreislaufsituation. Die genannten proinflammatorische Zytokine sind außerdem assoziiert mit einem Auftreten einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose, sowie akutem Leberversagen (63).

Ebenso führt die bakterielle Translokation zu einer Up-Regulation von renalen Toll-like-Rezeptoren, was mit einem tubulären Zellschaden assoziiert ist (64). Dies spricht zum Beispiel dafür, dass das HRS nicht rein funktioneller Natur sein kann. Oben erwähnte DAMPs und PAMPs führen nicht nur zu einer systemischen Inflammationsreaktion, sondern ebenfalls zu einem verminderten mitochondrialen Stoffwechsel der proximalen Tubuluszellen. Dadurch kann weniger Natrium und Chlorid rückresorbiert werden; die dadurch steigende Natriumchlorid-Konzentration an der Macula densa des

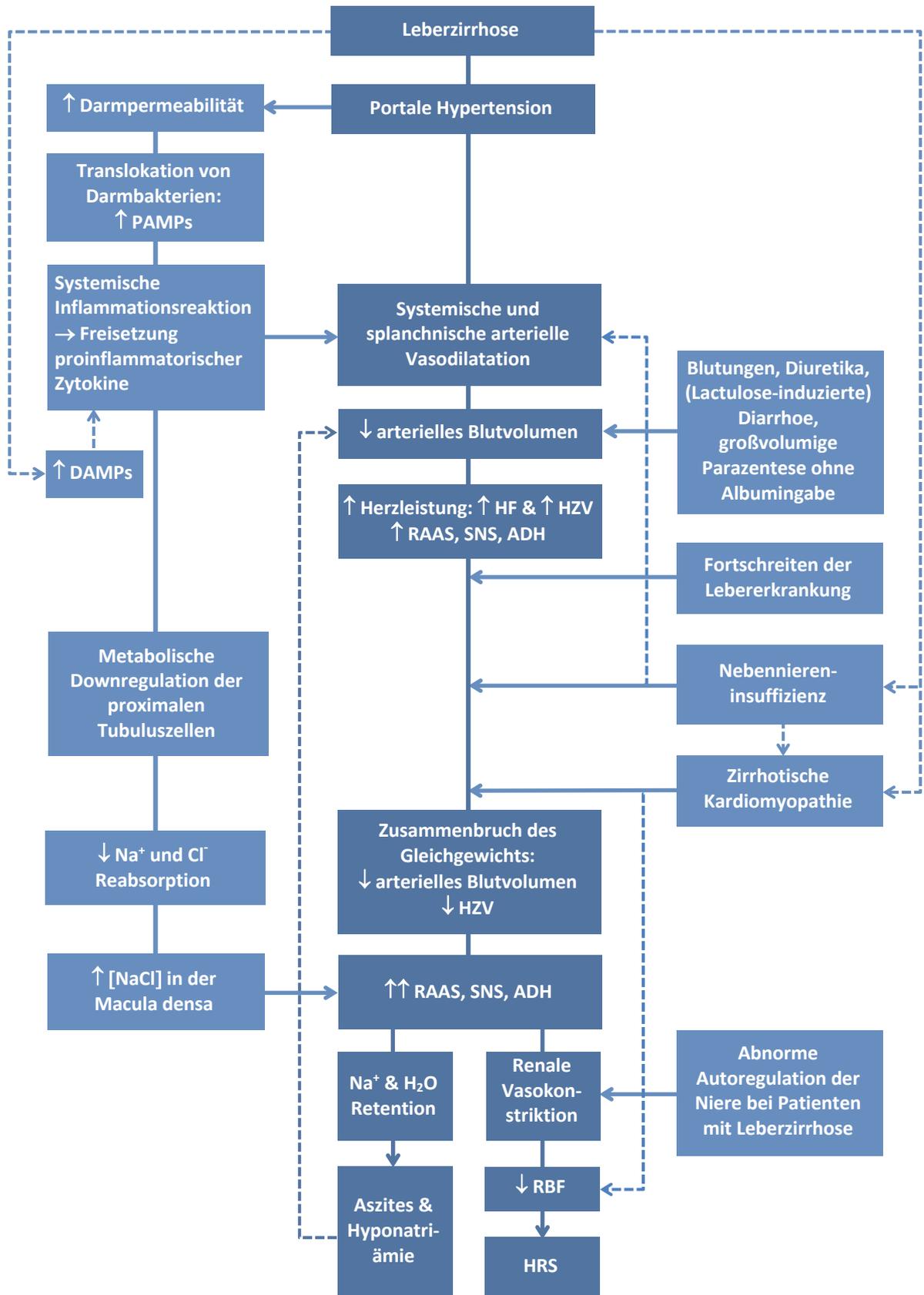
juxtaglomerulären Apparates löst eine weitere Aktivierung des RAAS aus. Dies trägt letztendlich zu einem verminderten RBF und zur Entstehung des HRS bei (38). Ebenfalls trägt zur systemischen Entzündungsreaktion das Bestehen einer Cholestase bei, welche sich häufiger bei Patienten mit Leberzirrhose findet. Hierbei kann es außerdem zu einem Gallensäure-bedingten direkten Schaden der Tubuluszellen kommen; ein weiterer Hinweis dafür, dass die Pathophysiologie des HRS und die der akuten Tubulusnekrose überlappen (65).

5.2.1.5. Gestörte Autoregulation der Niere

Die Autoregulation der Niere dient dazu, eine ausreichende Nierendurchblutung in Situationen mit erhöhten Konzentrationen an vasokonstriktiven Substanzen zu gewährleisten. Die Niere kann dazu lokal vasodilatativ wirksame Substanzen ausschütten; diese Möglichkeit erscheint allerdings bei Patienten mit Leberzirrhose eingeschränkt, also überwiegt die Wirkung der systemisch agierenden Vasokonstriktoren (47, 66). Paradoxerweise führt die weitere Minderdurchblutung der Niere dazu, dass die Niere nun selbst die Produktion von vasokonstriktiv wirkender Substanzen erhöht (wie z. B. Angiotensin II) in dem Versuch die GFR aufrecht zu erhalten, was aber gleichzeitig zu einer Vasokonstriktion der Vasa efferentes der Niere und somit einer verminderten Durchblutung führt (44).

Bei Blutdruckschwankungen soll die Autoregulation der Niere also eine konstante GFR und somit einen konstanten effektiven Filtrationsdruck aufrechterhalten; dies geschieht über die Anpassung ihrer Gefäßwiderstände. Ab einem MAP <65 mmHg sinkt allerdings der RBF und konsekutiv die GFR mit sinkendem Blutdruck ebenfalls (44). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist es nun so, dass diese Kurve, die die Beziehung zwischen Nierendurchblutung und Nierenarteriendruck repräsentiert, einen Rechts-Shift erfährt; dieser ist umso stärker je mehr die Leberzirrhose fortschreitet (67). Ein Patient mit Leberzirrhose hat demnach mit Fortschreiten der Erkrankung eine generell erhöhte Wahrscheinlichkeit, einen reduzierten RBF aufzuweisen, was die Entstehung eines HRS begünstigt (44).

Die folgende Abbildung fasst die in den Kapiteln 5.2.1.1 - 5.2.1.5 erläuterten Mechanismen zusammen.



ADH: Antidiuretisches Hormon; Cl⁻: Chlorid; HF: Herzfrequenz; DAMPs: damage-associated molecular patterns; H₂O: Wasser; HRS: hepatorenales Syndrom; HZV: Herz-Zeit-Volumen; Na⁺: Natrium; NaCl: Natriumchlorid; NNR: Nebennierenrinde; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RBF: renal blood flow = renaler Blutfluss; SNS: sympathisches Nervensystem

Abb. 1: Übersicht der verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung des HRS adaptiert nach Amin et al., ergänzt nach Scurt et al. & Angeli et al. (33, 38, 41).

5.2.2. Klinik des HRS

Letztlich präsentieren sich Patienten mit HRS mit denselben Symptomen wie andere Patienten mit einem Nierenversagen. Es kommt zur Oligurie, zur Abnahme der GFR und zum Konzentrationsanstieg harnpflichtiger Substanzen im Serum, wie z. B. dem Kreatinin oder dem Harnstoff. Das HRS Typ 1 weist oft einen imminenten Auslöser auf, während das HRS Typ 2 eher de novo bei Patienten mit refraktärem Aszites entsteht (40). Auslöser für das HRS Typ 1 können sein: spontan bakterielle Peritonitis, ösophageale Varizenblutung, großvolumige Parazentese (>4-6 l) ohne Volumenexpansion mit Albumin, übermäßige Diuretikagabe, oder ein akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) ausgelöst z. B. durch Medikamente, übermäßigen Alkohol- oder Drogenkonsum oder Virushepatitiden (30, 41, 68-70).

5.2.3. Diagnostik des HRS

In der klinischen Praxis ist es nicht immer einfach, das HRS von anderen Formen des Nierenversagens bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose zu unterscheiden (71). Letztlich kann die Diagnose HRS nur nach Ausschluss anderer Ursachen gestellt werden. Daher braucht es nach der deutschen S3-Leitlinie die in Tabelle 1 aufgezeigten Kriterien für die Diagnosestellung des HRS. Bei den Diagnosekriterien dient Punkt 3 dafür, ein anderes prärenales Nierenversagen (z. B. durch Hypovolämie bei Dehydratation oder Diarrhoe) auszuschließen, welches sich nach der Volumenexpansion mit Albumin bessern sollte (30). In früheren Leitlinien fand sich die Volumenexpansion in Form von kristalloiden Lösungen oder NaCl 0,9%, dies wurde jedoch zu Gunsten der Volumenexpansion mit Albumin verlassen, da sich dies bei Patienten mit Leberzirrhose effektiver in der Bekämpfung eines prärenal Nierenversagens zeigte (6, 72). Punkte 4 – 6 dienen vor allem dem Ausschluss intrarenaler Ursachen des Nierenversagens (72). Nach der Diagnosestellung HRS kann laut aktualisierter deutscher S2k-Leitlinie von 2018 ein HRS Typ 1 und ein HRS Typ 2 unterschieden werden. Dies erfolgt je nach Höhe der Serum-Kreatinin-Konzentration und Dynamik des Serum-Kreatinin-Anstiegs wie folgt (6):

- HRS Typ 1: Serum-Kreatinin-Verdopplung auf über 2,5 mg/dl (226 mmol/l) in weniger als zwei Wochen
- HRS Typ 2: Serum-Kreatinin-Werte zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl (133 bis 226 mmol/l) bei stabilem oder langsam fortschreitendem Verlauf (6)

Das HRS Typ 1 ist also charakterisiert durch ein rasches Nierenversagen, während das HRS Typ 2 oft mit refraktärem Aszites vergesellschaftet ist und ein moderates Nierenversagen zeigt (6).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des HRS adaptiert nach der deutschen S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ von 2011 (72)

Diagnostische Kriterien des HRS adaptiert nach der S3-Leitlinie von 2011
1) Zirrhose mit Aszites (oder alkoholische Steatohepatitis)
2) Serumkreatinin > 1,5 mg/dl (> 133 mmol/l)
3) Keine Besserung des Serumkreatinin auf Werte < 1,5 mg/dl nach mindestens 2-tägigem Pausieren aller Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin <ul style="list-style-type: none"> - Die empfohlene Albumindosierung beträgt 1 g/kg Körpergewicht pro Tag bis zu einem Maximum von 100 g/Tag.
4) Ausschluss eines Schockgeschehens
5) Keine laufende oder kürzlich erfolgte Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten
6) Ausschluss einer parenchymatösen Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> - Keine Proteinurie > 500 mg/Tag und unauffälliges Urinsediment - keine Mikrohämaturie > 50 Erythrozyten/HPF - unauffällige Nierensonografie

HRS: hepatorenales Syndrom; HPF: high-power field = Hauptgesichtsfeld

5.2.4. Limitationen der Definition und Diagnostik des HRS

In den letzten Jahren sind zunehmende Schwierigkeiten bei Anwendung der „klassischen“ Diagnosekriterien des HRS und des Nierenversagen bei Leberzirrhose im Allgemeinen erkannt worden. Salerno et al. publizierten zum Beispiel 2011 eine Studie mit 253 Patienten, die an Leberzirrhose und Nierenversagen erkrankt waren. In dieser zeigten 45,8% ein HRS (Typ 1 oder 2), und bei 36% dieser Patienten musste die Diagnose HRS angenommen werden, obwohl nicht alle formalen Diagnosekriterien erfüllt waren (73). Dies stellt die Realität des klinischen Alltags dar, und zeigt, dass die Definitionen und Diagnosekriterien neu überdacht werden müssen (44).

Es gibt unterschiedliche Probleme damit, ein Nierenversagen bei Patienten mit Leberzirrhose rein über einen festen Serumkreatininwert zu definieren: zum einen produzieren Patienten mit Leberzirrhose wegen einer verminderten Muskelmasse im Sinne einer Sarkopenie und reduzierter Lebersyntheseleistung häufig nicht so viel Kreatinin wie andere Patienten, zum anderen kommt es zu vermehrter (u. a.

medikamenteninduzierter) Kreatinin-Sekretion durch das Tubulussystem und zu Fluktuationen des Serumkreatinins bei Aszites durch Volumenverschiebungen, sowie eine Beeinflussung von laborchemischen Testverfahren zur Messung des Serumkreatinins durch hohe Bilirubinwerte (74-77). Dies kann dazu führen, dass die Nierenfunktion überschätzt wird (40, 78). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass schon kleine Verschlechterungen der Nierenfunktion bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert sind (79-82). Außerdem konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass ein hohes Serum-Kreatinin zu Beginn einer Therapie mit dem Vasokonstriktor Terlipressin (siehe Kapitel 5.2.7.1) mit einer niedrigeren Response-Rate assoziiert ist (83). Es kann gefolgert werden, dass es für ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie besser wäre, ein HRS bei niedrigeren Serum-Kreatinin-Werten zu entdecken und somit früher zu therapieren (44, 84).

Wie in der Einleitung zu Kapitel 5.2 erwähnt, besteht die größte klinische Herausforderung in der Diagnostik des HRS darin, ein HRS von einer akuten Tubulusnekrose zu unterscheiden (38, 85). Während Volumenverlust und Vasodilatation durch Infektion typische Auslöser für ein HRS sind, können sie durch Tubulusnekrosen ebenso Ursache für ein intrarenales Nierenversagen sein (30). Da das HRS als (hauptsächlich) funktionales Nierenversagen angesehen wird (siehe Kapitel 5.2.1), gilt es, einen histopathologischen Schaden der Niere auszuschließen. Da eine Nierenbiopsie zum Ausschluss einer intrarenalen Schädigung in den meisten Situationen aufgrund des relevanten Komplikationsrisikos nicht praktikabel ist, muss auf nicht-invasive diagnostische Methoden wie die Nierensonografie und die Untersuchung des Urins zurückgegriffen werden (72). Allerdings kann der Ausschluss einer gravierenden Proteinurie oder Hämaturie (siehe Tabelle 1) nicht mit 100%-iger Sicherheit eine Nierenschädigung ausschließen (86). Unterschiedliche Biomarker für den Hin- bzw. Nachweis einer Nierenschädigung sind in den letzten Jahren untersucht worden und könnten frühe Nierenschädigungen in Zukunft besser nachweisen (siehe Kapitel 5.2.6).

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Diagnosekriterien ist, dass es Hinweise unberücksichtigt lässt, die auf die Entstehung eines HRS auf Grundlage einer vorbestehenden Nierenerkrankung hindeuten, sodass letztlich eine histopathologische Läsion der Niere und ein HRS auch nebeneinander bestehen können (44, 85, 87). Früher wurde angenommen, dass Patienten mit Leberzirrhose selten eine parallel bestehende chronische Nierenerkrankung aufweisen (88). Heute ist allerdings bekannt, dass dies durchaus vorkommt. So konnte zum Beispiel 2014 in einer Studie mit 643 Patienten mit

Leberzirrhose bei 3,4% eine CKD nachgewiesen werden (89). Eine andere Studie mit 152 Patienten mit Leberzirrhose und eingeschränkter Nierenfunktion zeigte, dass 30% dieser Patienten eine CKD aufwiesen (90).

Zusätzlich kann eine akute Tubulusnekrose aus einem HRS entstehen, wenn dieses längere Zeit besteht, wie Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop und mittels Biomarkern zeigten (30, 87, 91, 92). Ebenso können mehrere Entitäten, die ursächlich für ein vorliegendes Nierenversagen sein können, parallel bestehen (2).

5.2.5. Neue Entwicklungen bezüglich der Definition und Diagnostik des HRS

Auf Grund der in Kapitel 5.2.4 dargelegten Limitationen der alten Definitionen der akuten Nierenschädigung und des HRS bei Patienten mit Leberzirrhose, überarbeitete der ICA (International Club of Ascites) 2015 die generelle Definition des Nierenversagens bei Patienten mit Leberzirrhose und zeitgleich die des HRS. 2019 wurde dieses durch ein Positionspapier erweitert. Die EASL (European Association for the Study of the Liver) veröffentlichte 2018 eine neue Leitlinie, in der diese Definitionen übernommen wurden. Diese empfiehlt, keine Grenze bei einem Serumkreatinin $>1,5$ mg/dl zu ziehen, sondern im Einklang mit der Definition einer AKI (acute kidney injury) der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) auch schon eine Erhöhung des Basis-Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 2 Tagen oder um $\geq 50\%$ innerhalb von 7 Tagen als substantiell anzusehen und gegebenenfalls eine Therapie einzuleiten (85). Eine niedrige Diurese oder GFR (glomeruläre Filtrationsrate) als Kriterien der KDIGO für eine AKI wurden von der EASL jedoch nicht übernommen, denn diese ist bei Patienten mit Leberzirrhose oft verfälscht. Patienten könnten eine erhöhte Diurese aufgrund von einer Diuretikatherapie haben oder oligurisch bei relativ normaler GFR sein; außerdem sei die korrekte Umsetzung der Diuresemessung auf einer Normalstation mit vielen Fehlerquellen behaftet (84, 85).

Laut diesen neuen Leitlinien soll als erstes zwischen einem AKI, einer AKD (acute kidney disease) und einer CKD (chronic kidney disease) unterschieden werden (85). Tabelle 2 zeigt die Kriterien für diese Unterscheidung. Hierbei sollte angemerkt werden, dass wann immer die GFR bei Patienten mit Leberzirrhose mittels einer Serum-Kreatinin-Konzentration errechnet wird, diese überschätzt wird (93, 94). Die Formel, welche die GFR bei Patienten mit Leberzirrhose am präzisesten zu schätzen scheint, ohne eine tatsächliche Clearance zu messen, ist die MDRD-6 Formel (Modification of Diet in Renal Disease mit 6 Variablen); jedoch unterschätzt auch diese die tatsächliche GFR (95).

Tabelle 2: Unterscheidung zwischen AKI, AKD und CKD laut EASL-Leitlinie von 2018 (85)

Unterscheidung zwischen AKI, AKD und CKD		
AKI	<ul style="list-style-type: none"> Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 50\%$ innerhalb 7 Tage 	
AKD	<ul style="list-style-type: none"> Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 50\%$ oder GFR < 60 ml/min pro $1,73$ m² oder Abfall der GFR $\geq 35\%$ 	} für < 3 Monate
CKD	<ul style="list-style-type: none"> GFR < 60 ml/min pro $1,73$ m² 	

AKD: acute kidney disease = akute Nierenerkrankung; AKI: acute kidney injury = akute Nierenschädigung; CKD: chronic kidney disease = chronische Nierenerkrankung; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Die folgende Tabelle stellt Definitionen rund um die Diagnose einer AKI laut ICA und EASL dar:

Tabelle 3: Definitionen rund um eine akute Nierenschädigung laut ICA von 2015 und EASL von 2018 (84, 85)

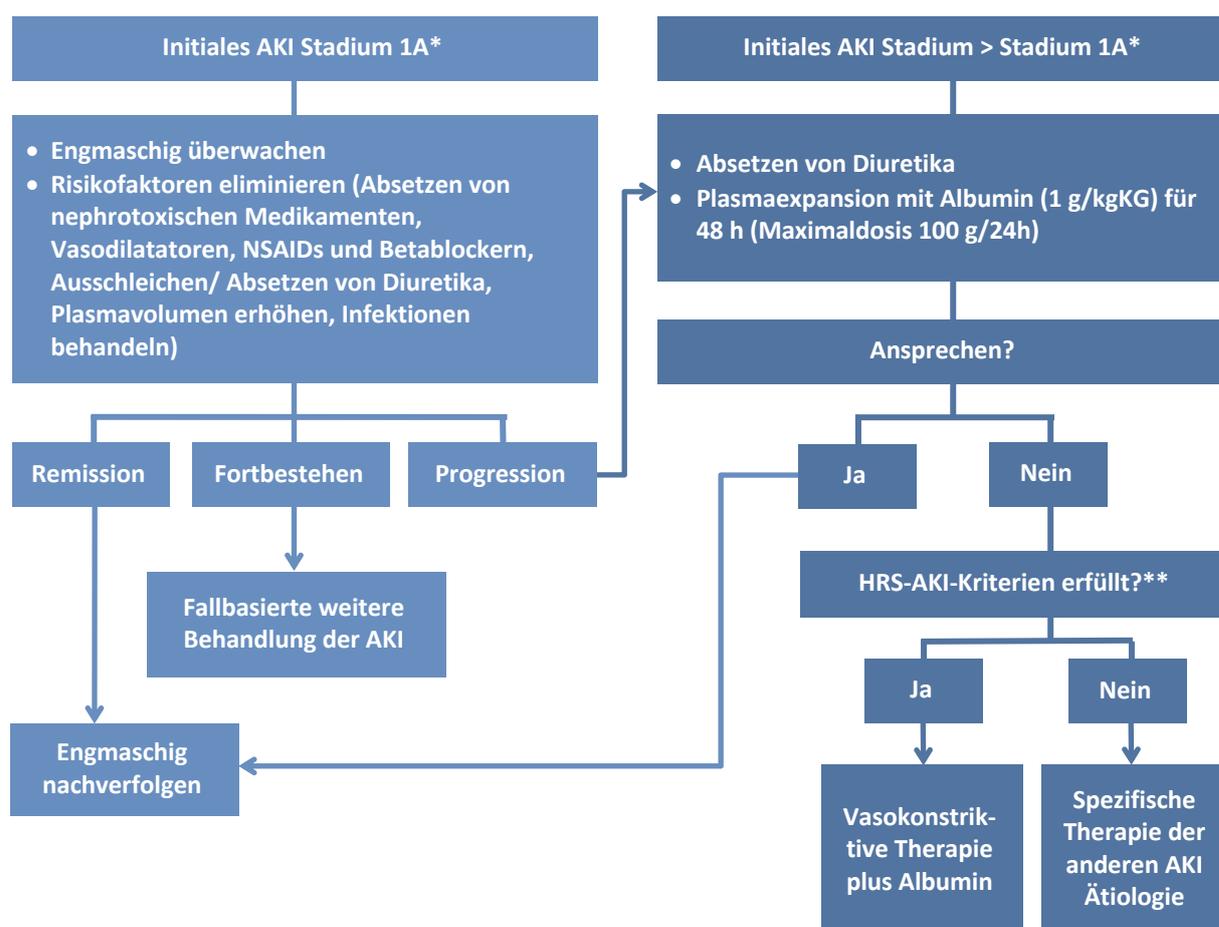
Definitionen rund um eine akute Nierenschädigung laut ICA und EASL			
Basis-Serum-Kreatinin	Ein Serum-Kreatinin-Wert der letzten 3 Monate kann als Basis-Serum-Kreatinin angesehen werden. Bei Patienten mit mehreren Werten in diesem Zeitraum ist der Serum-Kreatinin-Wert mit dem zeitlich kürzesten Abstand zur Aufnahme zu nutzen. Bei Patienten ohne vorbekannte Laborwerte, ist der Serum-Kreatinin-Wert bei Aufnahme als Basis-Kreatinin-Wert anzusehen.		
Akute Nierenschädigung (AKI)	<ul style="list-style-type: none"> Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb 48 Stunden Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 50\%$ innerhalb 7 Tagen (nachgewiesen oder angenommen) 		
Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung	<ul style="list-style-type: none"> Stadium 1: Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl oder Anstieg des Serum-Kreatinins um das $\geq 1,5$-fache bis 2-fache <ul style="list-style-type: none"> Stadium 1A: Serum-Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl Stadium 1B: Serum-Kreatinin $> 1,5$ mg/dl Stadium 2: Anstieg des Serum-Kreatinins um das > 2-fache bis 3-fache Stadium 3: Anstieg des Serum-Kreatinins um das > 3-fache oder ein Serum-Kreatinin-Wert $\geq 4,0$ mg/dl bei einem akuten Anstieg von $\geq 0,3$ mg/dl oder Notwendigkeit der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens 		
Fortschreiten der akuten Nierenschädigung	Fortschreiten: Übergang in höheres Stadium	Rückbildung: Übergang in niedrigeres Stadium	
Therapie-Ansprechen	Kein Ansprechen: Keine Rückbildung des Nierenversagens	Partielles Ansprechen: Rückbildung des Nierenversagens mit einem Rückgang des Serum-Kreatinins auf $\geq 0,3$ mg/dl des Basis-Serum-Kreatinins	Komplettes Ansprechen: Rückbildung des Nierenversagens mit einer Rückkehr des Serum-Kreatinin-Wertes auf Werte, die bis zu $0,3$ mg/dl über dem Basis-Serum-Kreatinin liegen

AKI: Acute kidney injury = akute Nierenschädigung; ICA: International Club of Ascites

Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, soll das Basis-Serum-Kreatinin nicht mittels Formeln errechnet werden, da dies, wie oben erwähnt, das tatsächliche Serum-Kreatinin unterschätzt (93). Bei der Ermittlung des Basis-Kreatinin-Wertes sei jedoch erwähnt,

dass bei manchen Patienten das wahre Basis-Serum-Kreatinin erst nach einer Besserung der Nierenfunktion ersichtlich ist (96). Auch bei Therapieansprechen wurde im Einklang mit den diagnostischen Kriterien des AKI ein Rückgang des Serum-Kreatinins in Bezug auf das Basis-Kreatinin des einzelnen Patienten eingeführt, im Gegensatz zu vorherigen Leitlinien, in denen ein Therapieansprechen als Abfall des Serum-Kreatinins unter die Grenze von 1,5 mg/dl galt (97).

Das folgende Diagramm zeigt den vorgeschlagenen Algorithmus der EASL aus dem Jahre 2018 bei der Diagnose einer AKI bei Patienten mit Leberzirrhose:



AKI: Acute Kidney Injury = akute Nierenschädigung; HRS: hepatorenales Syndrom; KG: Körpergewicht; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs = nichtsteroidales Antiphlogistikum

*: AKI Stadium 1A: AKI Stadium 1 mit Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl, siehe Tabelle 3

** : anhand der ICA-Kriterien von 2015 und dem ergänzenden Positionspapier von 2019 (38, 84); siehe Tabelle 4

Abb. 2: Algorithmus für das Management einer AKI bei Patienten mit Leberzirrhose (adaptiert nach ICA von 2015 und EASL von 2018) (84, 85)

Der ICA-Algorithmus aus dem Jahr 2015 enthielt die Unterteilung in Stadium 1A und 1B nicht. Dies wurde von der EASL 2018 hinzugefügt, um den signifikant schlechteren Überlebenschancen von Patienten mit Leberzirrhose und AKI mit einem Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, im Gegensatz zu einem Serum-Kreatinin $< 1,5$ mg/dl, Rechnung zu tragen (85, 98). Ein initiales Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl scheint ein Risikofaktor für ein

Fortschreiten der AKI zu sein (79). Nach der Diagnosestellung einer AKI mit Stadium >1A und Volumenexpansion mit Albumin, soll geprüft werden, ob die Kriterien für ein HRS vorliegen (siehe Tabelle 4). Ist dies der Fall, so soll laut ICA und EASL die Diagnose eines HRS-AKI anstatt eines HRS Typ 1 gestellt werden, alle anderen Entitäten werden als Non-HRS-AKI bezeichnet (38, 84, 85). Danach soll eine Therapie mit Vasokonstriktoren und Albumin eingeleitet werden, hierbei ist das Serum-Kreatinin irrelevant (84). Bei fortbestehendem AKI Stadium 1A konnte sich die ICA 2015 nicht auf eine klare Therapieempfehlung einigen (84). Insgesamt kann das HRS-AKI nun früher therapiert werden, als ein HRS Typ 1 nach den konventionellen Diagnosekriterien. Nachfolgend werden die neuen HRS-AKI Diagnosekriterien besprochen.

Tabelle 4: Neue Diagnosekriterien des HRS-AKI anhand der ICA-Kriterien von 2015 und dem ergänzenden Positionspapier von 2019 (38, 84)

Neue Diagnosekriterien des HRS-AKI anhand der ICA-Kriterien von 2015 und dem ergänzenden Positionspapier von 2019
1) Diagnose einer Leberzirrhose und Aszites
2) Diagnose einer AKI gemäß den Diagnosekriterien des ICA <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb 48 Stunden oder • Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 50\%$ innerhalb 7 Tagen (nachgewiesen oder angenommen) oder • Diurese ≤ 0.5 ml/kgKG ≥ 6 Stunden*
3) Kein Ansprechen (siehe Tabelle 3) innerhalb 48 Stunden nach Pausieren der diuretischen Medikamente und Volumenexpansion mit Albumin (1 g/kgKG/Tag mit einer Maximaldosis von 100 g/Tag)
4) Ausschluss eines Schockgeschehens
5) Keine laufende oder kürzlich erfolgte Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten (NSAIDs, Aminoglykoside, Jod-haltiges Kontrastmittel, etc.)
6) Kein makroskopisches Zeichen für einen strukturellen Nierenschaden**, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen einer Proteinurie (>500 mg/Tag) • Fehlen einer Hämaturie (>50 Erythrozyten/HPF) • Unauffällige Nierensonografie • Vorhandensein von Biomarkern, die eine strukturelle Nierenschädigung wahrscheinlicher machen Andeutung einer renalen Vasokonstriktion mit $FE_{Na} < 0,2\%$ ($< 0,1\%$ stärker vorhersagend)

AKI: Acute Kidney Injury = akute Nierenschädigung; FE_{Na} : Fraktionierte Natriumexkretion; HPF: high-power field = Hauptgesichtsfeld; HRS: hepatorenales Syndrom; ICA: International Club of Ascites; KG: Körpergewicht; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs = nichtsteroidales Antiphlogistikum

* nur bei Patienten mit einem Blasendauerkatheter anwendbar

** Kein Kriterium bei Patienten mit bekannter vorbestehender struktureller Nierenerkrankung

Angeli et al. nahmen eine Diurese $\leq 0,5$ ml/kgKG über einen Zeitraum von mindestens 6 Stunden als Kriterium auf, da es Hinweise gibt, dass Patienten mit einer solch reduzierten Diurese, aber normalen Serum-Kreatinin-Konzentrationen bereits ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (38, 96, 99). Erstmals wurde 2019 auch der diagnostische Nutzen von konventionellen und neueren Biomarkern aufgenommen (siehe auch Kapitel 5.2.6)(38). Auch weist die neue EASL-Leitlinie darauf hin, dass ein HRS zusätzlich zu einer CKD bestehen kann (85). Hier soll unterschieden werden, ob ein HRS-AKI zusätzlich zu einer CKD (mit histopathologischem Schaden der Niere) besteht oder zusätzlich zu einer HRS-CKD (ohne histopathologische Schädigung der Niere – nach den veralteten Definitionen würde dies bedeuten, dass ein HRS Typ 1 zusätzlich zu einem HRS Typ 2 besteht) (38). Angeli et al. postulieren, dass bei Patienten mit vorbekannter CKD Punkt 6 von Tabelle 4 als Diagnostikriterium des HRS irrelevant sei (38).

Analog dazu soll das HRS Typ 2 als HRS-NAKI (non-acute kidney injury) definiert werden, unterteilbar in HRS-AKD und HRS-CKD, definiert anhand der Definitionen für eine AKD und eine CKD aus Tabelle 2 je nach Länge der Nierenschädigung (38, 85). Zuvor wurden nur Entitäten mit strukturellem Nierenschaden als CKD gewertet– hierunter fiel das HRS Typ 2 nicht. Da nun auch die HRS-CKD als CKD gewertet wird, verändert sich die Prävalenz der CKD bei Patienten mit Leberzirrhose. In einer großen nordamerikanischen multizentrischen Studie aus dem Jahre 2019 mit 2346 Patienten, wiesen 46,8% der Patienten, die nicht-elektiv stationär behandelt wurden, eine CKD auf (verglichen mit 3,4% aus dem Jahre 2014, siehe Kapitel 5.2.4) (88). Dabei wurde herausgefunden, dass die Prävalenz eines Diabetes mellitus als Komorbidität in der Gruppe der Patienten mit CKD höher war, als in der Gruppe der Patienten ohne CKD (88). Auch war bei den Patienten mit CKD die NASH (Nichtalkoholische Steatohepatitis) als Ätiologie der Leberzirrhose häufiger anzutreffen als bei Patienten ohne CKD (88). Dies steht im Einklang damit, dass eine NAFLD ein Risikofaktor ist, eine CKD zu entwickeln (100). Ob oben genannter Unterschied in der Prävalenz einer CKD bei Patienten mit Leberzirrhose auf die veränderten Definition der CKD bei Leberzirrhose, den Anstieg der NAFLD als Ursache der Leberzirrhose (und somit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine CKD als Folge der NAFLD) oder ein schlichtweg unterschiedliches Patientenkollektiv der beiden Studien zurückzuführen ist, bleibt offen (13, 14, 88, 89).

5.2.6. Stellenwert von Biomarkern in der Diagnostik des HRS

Wegen den generellen Schwierigkeiten in der klinischen Praxis zwischen HRS und struktureller Nierenschädigung zu unterscheiden (siehe Kapitel 5.2.4) werden Methoden erforscht, die diese Unterscheidung unterstützen können. Da ca. 50% der Patienten, die mit Terlipressin wegen eines HRS therapiert werden, nicht auf die Therapie ansprechen, aber 12% derer, die ein Placebo erhalten, ist es vorstellbar, dass Patienten häufig falsch diagnostiziert werden; dass einige Patienten, die nicht auf Terlipressin ansprechen kein HRS sondern eine strukturelle Nierenschädigung haben, bei der Terlipressin gar nicht zu einem Therapieerfolg führen kann (101, 102). Daher wäre es von großem Nutzen, zusätzliche objektive Kriterien für die Unterscheidung zwischen HRS und strukturellem Nierenschaden zu identifizieren. Unterschiedliche Biomarker sind in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren untersucht worden. Diese lassen sich grob in „konventionelle Biomarker“ und „neuere Biomarker“ unterscheiden. Zu den „konventionellen Biomarkern“ zählen z. B. die fraktionierte Natriumexkretion (FE_{Na}) und der Albumingehalt im Urin. „Neuere Biomarker“ werden derzeit ausgiebig untersucht, hierzu zählen z. B. das neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), Interleukin 18 (IL-18), Kidney injury molecule 1 (KIM-1), Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) u.a. (41). Diese neuen Biomarker können weiter unterteilt werden: in Biomarker für die Funktion der Nieren (Cystatin C), Biomarker, die einen tubulären Nierenschaden anzeigen (NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP, u.a.) und Biomarker, die einen Zell-Zyklus-Arrest anzeigen (z. B. tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) und insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP-7)) (103). Ferner wird untersucht, inwiefern tubuläre microRNA in der Differenzierung der AKI-Entitäten bei Patienten mit Leberzirrhose hilfreich sein kann – hier existieren allerdings bislang wenige Daten (41). Aufgrund der Vielzahl an neuen Biomarkern, wird hier nur auf die am besten untersuchten, bzw. die am klinisch relevantesten Biomarker eingegangen.

Ein eventuell hilfreicher Marker in der Unterscheidung zwischen funktioneller und struktureller Nierenschädigung ist die FE_{Na} , die sich anhand folgender Formel

berechnet: $FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Krea}}{P_{Na} \times U_{Krea}} \times 100$ (wobei U_{Na} und U_{Krea} die Natrium- und Kreatinin-

Konzentrationen im Urin, und P_{Na} und P_{Krea} die Natrium- und Kreatinin-Konzentrationen im Plasma meinen) (41). Bei funktionellen Nierenschädigungen sind die Nierentubuli intakt, aber wegen der Nierenhypoperfusion wird Natrium zurückgehalten und somit ist die FE_{Na} niedrig (<1%). Bei strukturellen Nierenschädigungen ist die Möglichkeit der

Tubuli Natrium zurückzuhalten eingeschränkt und somit steigt die FE_{Na} auf $>2-3\%$ (38). Da ein Großteil der Patienten mit Leberzirrhose eine chronische Hypoperfusion der Niere aufweist und somit generell eine $FE_{Na} <1\%$ aufweisen, auch wenn eine strukturelle Nierenschädigung vorliegt, wurde die FE_{Na} in ihrer Bedeutung zwischen funktioneller und struktureller Nierenschädigung bei Patienten mit Leberzirrhose zu unterscheiden, vernachlässigt (38). Eine Studie von Belcher et al. aus dem Jahre 2014 mit 188 Patienten mit Leberzirrhose und einer AKI zeigte, dass die FE_{Na} bei Patienten mit HRS signifikant niedriger ist, als bei Patienten mit einer intrarenalen Nierenschädigung (FE_{Na} bei HRS im median: $0,10\%$; FE_{Na} bei struktureller Nierenschädigung im median: $0,31\%$, $p \leq 0,001$) (102). Dabei muss allerdings erwähnt werden, dass sich in dieser Studie die FE_{Na} bei prärenalem Nierenversagen ($0,27\%$) nicht sehr von der FE_{Na} bei strukturellem Nierenschaden ($0,31\%$) unterschied (102). Aber bei der Unterscheidung zwischen HRS und Nicht-HRS kann die FE_{Na} bei Patienten mit Leberzirrhose und AKI durchaus hilfreich sein (es wird eine $FE_{Na} <0,2\%$ bzw. $<0,1\%$ als cut-off-Wert angenommen) (38, 41, 102). Eine Limitation in der Nutzung der FE_{Na} ist, dass sie durch Diuretikaeneinnahme variieren kann (41). Ein nicht zu vernachlässigender Vorteil der FE_{Na} ist, dass sie (anders als die o. g. Biomarker für tubulären Schaden) leicht zu bestimmen und annähernd ubiquitär verfügbar ist.

Beim Albumingehalt im Urin verhält es sich ähnlich. Albumin zeigt bei glomerulären Schäden eine erhöhte Filtrationsrate und bei proximalen Tubulusschäden eine begrenzte Reabsorptionsrate (41). In o. g. Studie war der mediane Albumingehalt im Urin bei struktureller Nierenschädigung signifikant höher als beim HRS. Jedoch konnte mit diesem Marker nicht zwischen einem HRS und einem anderen prärenalem Nierenversagen (medianes Albumin im Urin 21mg/dl) unterschieden werden (102). Allerdings kann hier die Unterscheidung gut über das Ansprechen auf eine Volumenexpansion mit Albumin erfolgen (siehe Punkt 3 Tabelle 1). Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine Studie von Ariza et al., die 55 Patienten inkludierte (104). Die Limitation dieses Biomarkers ist die Beeinflussung durch Komorbiditäten wie eines Diabetes mellitus oder einer CKD (41).

Einer der meistversprechenden neuen Biomarker ist NGAL – viele Studien haben darauf hingedeutet, dass NGAL dabei helfen könnte, zwischen einem HRS und einem intrarenalen Nierenversagen zu unterscheiden (102, 105-107). Es scheint, dass die NGAL-Konzentrationen im Urin bei Patienten mit HRS zwischen denen von Patienten mit prärenalem Nierenversagen und akuter Tubulusnekrose liegen (108). Hier ist sogar

jeweils eine Differenzierung zwischen HRS und strukturellem Nierenschaden und HRS und prärenalem Nierenversagen möglich (104). Jedoch ist bisher kein klarer cut-off-Wert identifizierbar. Wie eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2017 zeigte, variierte dieser zwischen 137 ng/ml und 365 ng/ml (Werte darüber sollen auf einen strukturellen Nierenschaden hinweisen) (109). Belcher et al. postulieren, dass NGAL den größten Nutzen der neuen Biomarker in der Vorhersage eines strukturellen Nierenschadens hat (102). Allerdings sind auch bei einer CKD oder einer Entzündungsreaktion erhöhte NGAL-Konzentrationen nachweisbar (110). Auch deuten die über die NGAL-Konzentrationen der Patienten mit prärenalem Nierenversagen erhöhten NGAL-Konzentrationen bei Patienten mit HRS daraufhin, dass das HRS nicht rein funktioneller Genese, sondern mit einem gewissen Grad an tubulärem Zellschaden assoziiert ist (38, 106, 108).

Cystatin C wird im proximalen Tubulussystem unter physiologischen Bedingungen vollständig rückresorbiert. Wird also Cystatin C im Urin nachgewiesen, so ist dies ein Hinweis auf einen tubulären Nierenschaden (41). Cystatin C Konzentrationen im Urin scheinen sich zwischen HRS und strukturellem Nierenschaden signifikant zu unterscheiden, allerdings nicht zwischen HRS und prärenalem Nierenversagen (104). Wie oben erwähnt, kann hier allerdings die Differenzierung über das Ansprechen auf eine Volumenexpansion mit Albumin erfolgen. Eine Limitation ist, dass Cystatin C bei CKD erhöht sein kann (41).

IL-18-Konzentrationen im Urin scheinen ebenfalls bei strukturellem Nierenschaden signifikant höher zu sein, als bei Vorliegen eines HRS; zur Differenzierung zwischen HRS und prärenalem Nierenversagen, scheint es jedoch weniger geeignet (102, 104). Hier kann die Differenzierung wieder über das Ansprechen auf eine Volumenexpansion mit Albumin erfolgen. Eine Limitation des IL-18 ist, dass es bei Entzündungsreaktionen generell erhöht sein kann (110). Wie beim NGAL, ist auch beim IL-18 bisher kein klarer cut-off-Wert identifizierbar – wie o. g. Meta-Analyse aus dem Jahre 2017 zeigte, variierten die cut-off-Werte zwischen 54 pg/ml und 1109 pg/ml (Werte darüber sollen auf einen strukturellen Nierenschaden hinweisen) (109).

Eine Limitation aller Studien ist, dass natürlich kein „Goldstandard-Biomarker“ existiert, mit dem eine sichere Zuteilung der verschiedenen AKI-Entitäten durchgeführt werden könnte, mit dem neue Biomarker verglichen werden könnten. Da eine Nierenbiopsie oft kontraindiziert ist, beruhen die meisten Annahmen in o. g. Studien auf der Einteilung der AKI-Entitäten nach klinisch gestellten Diagnosen, was die Aussagekraft einschränkt.

Auch muss gesagt werden, dass in den meisten Studien, die Spannen der Biomarker-Konzentrationen zwischen den verschiedenen AKI-Entitäten überlappen, also in Einzelfällen falsche Diagnoseentscheidungen getroffen werden können. Der Nutzen einzelner Biomarker bleibt also eingeschränkt, was die kombinierte Betrachtung verschiedener Biomarker sinnvoll erscheinen lässt (85). Belcher et al. postulierten, dass bei einer Kombination der vier Biomarker NGAL, IL-18, L-FABP und Albumingehalt im Urin, Patienten, bei denen alle vier Biomarker in die Richtung eines strukturellen Nierenschadens deuteten, mit einer um den Faktor 13,3 erhöhten Wahrscheinlichkeit tatsächlich einen strukturellen Nierenschaden aufwiesen (102). Inwiefern die Nutzung von Biomarkern in Zukunft in der klinischen Praxis bei der Diagnostik des HRS eine Rolle spielt, bleibt abzuwarten.

5.2.7. Therapie des HRS

Die beste Hoffnung auf Heilung eines HRS ist die Lebertransplantation (LTx) – diese heilt die zugrunde liegende Leberzirrhose, womit die Ursache des HRS behoben würde, und somit die Nieren die Chance haben, sich ebenfalls zu erholen (70). In Deutschland wurden 2019 laut Eurotransplant 776 Lebertransplantationen durchgeführt. Trotzdem befanden sich in Deutschland Ende des Jahres 2019 noch 868 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation (111). Wegen des vorherrschenden Organmangels, den damit einhergehenden langen Wartezeiten auf ein Spenderorgan und weil nicht alle Patienten mit einer Leberzirrhose für eine Lebertransplantation geeignet sind, ist es wichtig, andere Therapiemöglichkeiten zu optimieren – besonders im Hinblick auf die Prognose eines HRS, mit einem 3-Monatsüberleben von 15% (siehe Kapitel 5.2.8) (4, 70). Derzeit verhält es sich noch so, dass alle medikamentösen oder anderweitig supportiven Therapien des HRS eben genau das sind: eine Unterstützung, die Patienten helfen soll, die Zeit bis zu einer Lebertransplantation zu überbrücken, bzw. zu überleben (33, 112).

5.2.7.1. Medikamentöse Therapie des HRS

Es gibt verschiedene medikamentöse Ansätze in der Behandlung des HRS. Der wohl am besten erforschte Ansatz ist der Einsatz vasokonstriktiver Medikamente. Der Einsatz vasokonstriktiver Medikamente bei einer Hypoperfusion der Nieren erscheint zunächst kontraintuitiv. Jedoch führt die Vasokonstriktion dazu, dass körpereigene vasokonstriktiv wirkende Mechanismen (RAAS, SNS, ADH-Ausschüttung; siehe Kapitel

5.2.1) nicht mehr überschießend aktiviert werden müssen, und so der RBF gesteigert wird, und sich die Nieren erholen können. Dabei wirken verschiedene vasokonstriktive Medikamente auf unterschiedliche Weise. Noradrenalin oder Midodrin wirken über α -1-Rezeptoren systemisch vasokonstriktiv, das Vasopressin-Analogon Terlipressin an den V1-Rezeptoren der Gefäße des Splanchnikusgebietes (113, 114). Terlipressin hat eine höhere Affinität zum V1-Rezeptor gegenüber dem V2-Rezeptor, und wirkt daher hauptsächlich im Splanchnikusgebiet vasokonstriktiv (113). Beim Einsatz von Terlipressin wird somit das Volumen, das über den Aszites verloren geht, verringert. Dies führt zu einem höheren arteriellen Volumen; das kardiale Output wird gesteigert und die RAAS-Aktivierung heruntergefahren, was wiederum die Nierenperfusion verbessert. Eine niedrigere Plasma-Renin-Aktivität, niedrigere Aldosteron- und Noradrenalin-Konzentrationen konnten bei Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin gesehen werden (115). Die Nieren sind im besten Fall in der Lage, sich komplett zu erholen und ihre Funktion wieder aufzunehmen. Nun ist es so, dass der Volumenverlust in Form von Aszites besonders beim HRS Typ 2 eine Rolle zu spielen scheint, da dieses häufig mit refraktärem Aszites vergesellschaftet ist (40). Dies erklärt möglicherweise die besseren Ansprechraten des HRS Typ 2 auf eine Therapie mit Terlipressin und zum anderen die hohen Rezidivraten des HRS Typ 2, da natürlich nach dem Absetzen des Terlipressins die Ursache für den refraktären Aszites nicht beseitigt ist.

Terlipressin wurde in mehreren Meta-Analysen als das effektivste vasokonstriktive Medikament in der Therapie des HRS identifiziert. Wang et al. führten z. B. 2020 eine große Meta-Analyse mit 24 Studien durch. Hierbei zeigte sich Terlipressin plus Albumin als die effektivste Therapie des HRS, gefolgt von Noradrenalin plus Albumin (116). Noradrenalin hat allerdings den Nachteil der Voraussetzung eines zentralvenösen Zugangs zur Applikation und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung (85). Dadurch eliminiert sich auch der häufig postulierte Vorteil der Kosteneffizienz Noradrenalins (117). Auch muss gesagt werden, dass es unterschiedliche Daten bezüglich der Effektivität von Noradrenalin und Albumin gibt. Während einige Studien eine vergleichbare Effektivität von Noradrenalin plus Albumin und Terlipressin plus Albumin sehen, scheint Terlipressin plus Albumin in anderen Studien deutlich effektiver in der Therapie des HRS, bezogen auf das Ansprechen und das 28-Tages-Überleben, als Noradrenalin plus Albumin (118, 119). Die in den USA verbreitete Kombination von Midodrin mit dem Somatostatin-Analogon Octreotid ist im Vergleich zu Terlipressin

oder Noradrenalin deutlich unterlegen (120). Die Präferenz von Terlipressin als vasokonstriktive Substanz der ersten Wahl ist in nationale und europäische Leitlinien eingegangen (6, 85). Erfolgt eine Therapie mit Noradrenalin aus anderer Indikation, so soll jedoch keine zusätzliche Terlipressin-Gabe erfolgen (6).

Obwohl früher als i. v. Boli gegeben, gibt es neuere Daten, die zeigen, dass eine kontinuierliche Gabe des Terlipressins über einen Perfusor die benötigte Dosis und die Nebenwirkungsrate senken kann und dabei ähnliche Ansprechraten wie eine Bolus-Gabe erreicht (121). Hierbei soll mit einer Tagesdosis von 2-3 mg Terlipressin/Tag angefangen werden; bei einem Nicht-Ansprechen nach zwei Tagen, kann die Terlipressin-Dosis schrittweise bis zu einer Maximaldosis von 12 mg/Tag erhöht werden (85, 122).

In Kombination mit einer vasokonstriktiv wirkenden Substanz (vorzugsweise Terlipressin), sollte der Volumenexpander Albumin mit einer Dosis von 20-40 g/Tag gegeben werden (85). Terlipressin plus Albumin ist der Therapie mit alleinigem Terlipressin überlegen (115). Ebenso ist Albumin anderen Plasmaexpandern überlegen (123). Dabei scheint die kumulative Gesamtdosis des Albumins mit dem Überleben assoziiert zu sein (124). Der Nutzen des Albumins scheint einerseits von der Erhöhung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens über die Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes herzurühren, auf der anderen Seite scheint Albumin wegen seiner antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften hilfreich in der Therapie des HRS zu sein (125, 126).

Nebenwirkungen des Terlipressins sind meist ischämischer Natur oder mit einem Volumen-Overload durch die Vasokonstriktion assoziiert. Sie beinhalten das Auftreten von kardialen ischämischen Ereignissen, Bauchkrämpfen und anhaltender Diarrhoe, peripherer Ischämien, arterieller Hypertonie, Arrhythmien und auch Hyponatriämie (127). Der Einsatz von vasokonstriktiven Medikamenten wird bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskulären Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), arterieller Hypertonie oder Asthma bronchiale nicht empfohlen (96).

Interessante neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Terlipressin eventuell besonders effektiv bei Patienten mit einer systemischen Inflammationsreaktion wirkt. Wong et al. zeigten z. B. im Jahre 2017 in einem Patientenkollektiv von 198 Patienten mit einem HRS Typ 1, dass Patienten mit einem HRS und parallel bestehendem SIRS (systemic inflammatory response syndrome) wahrscheinlicher auf Terlipressin und

Albumin ansprechen, als Patienten mit einem HRS ohne parallel bestehendem SIRS (Ansprechraten 42,9% und 15,9% respektive) (128). Diese Ergebnisse erscheinen zunächst paradox. Hier scheint aber der Nutzen des Terlipressins in der indirekten Hemmung der Darmbakterien-Translokation durch Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet zu liegen, was die Inflammationsreaktion reduziert (2).

Es konnte gezeigt werden, dass eine frühe Initiierung einer Therapie mit vasokonstriktiven Medikamenten das Outcome und Überleben bei Patienten mit HRS verbessert (11). Manche Studien deuten darauf hin, dass Patienten, die nicht frühzeitig auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin ansprechen, auch bei länger anhaltender Therapie nicht ansprechen werden (129). Es wird angenommen, dass eine Therapie für länger als 14 Tage bei Patienten, die bis dahin nicht auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin angesprochen haben, nicht vertretbar ist (86).

Das HRS Typ 2 wird oftmals aus Ermangelung anderer Alternativen ebenfalls mit Terlipressin und Albumin therapiert (85). In einer kleinen Studie mit 56 Patienten mit einer Leberzirrhose und einem HRS Typ 2 konnten Rodriguez et al. keinen Vorteil eines Ansprechens auf eine Therapie mit Terlipressin in Bezug auf das Gesamtüberleben vor und nach LTx nachweisen (130). Dies unterstützt eine Studie von Testro et al., in der kein Patient mit HRS Typ 2 ohne LTx überlebt hat; dementsprechend wurde eine Therapie mit Terlipressin bei HRS Typ 2 lediglich als Therapieoption bei Patienten auf der Warteliste für eine LTx postuliert (131). Andere Studien haben aus ihren Ergebnissen jedoch einen Nutzen der Therapie mit Terlipressin und Albumin auch bei HRS Typ 2 abgeleitet (132). Die EASL empfiehlt die Nutzung von Terlipressin und Albumin bei Patienten mit HRS Typ 2 ab 2018 nicht mehr generell und schlägt anstatt dessen eine Therapie analog zu der des therapierefraktären Aszites vor (85).

Auch zeigt das HRS Typ 2 oftmals schon früh nach der Therapiebeendigung ein Rezidiv (129). Rezidive treten allerdings auch in bis zu 20% der Fälle mit HRS Typ 1 auf (86). Theoretisch müsste also eine längerfristige Therapie mit Terlipressin und Albumin eingeleitet werden. Dies birgt zwei Hauptprobleme: erstens ein anhaltendes Risiko von ischämischen Nebenwirkungen und zweitens die Notwendigkeit einer längerfristigen stationären Behandlung (133). Es gibt einzelne Berichte über eine ambulante, längerfristige Infusionstherapie mit Terlipressin in sehr kleinen Kollektiven, diese Praxis ist jedoch noch nicht etabliert und bedarf weiterer Untersuchungen (85, 134). Eine kleine Studie mit 19 Patienten, die wegen eines HRS ambulant im Median 51 Tage mit Terlipressin behandelt wurden, zeigte 2019, dass eine solche längerfristige Therapie

nicht nur die Serum-Kreatinin-Konzentration und die Frequenz der Notwendigkeit einer Parazentese signifikant senkte, sondern auch die Muskelkraft steigerte, und sich in diesem Patientenkollektiv komplikationsarm als Überbrückung bis zur Transplantation einsetzen ließ (135). Die EASL empfiehlt bei einem HRS-Rezidiv die erneute Therapie mit Terlipressin und Albumin (85).

Wie eine große Meta-Analyse aus dem Jahre 2018 mit 1011 Patienten mit einem HRS zeigt, variieren die Ansprechraten auf die Therapie mit Terlipressin plus Humanalbumin je nach Studie zwischen in etwa 25 und 83%, mit einer gepoolten Responserate von 42% (10). Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2020 registrierte 14 RCTs (randomized controlled trial) von 2002 bis 2018 mit insgesamt 778 Patienten, die an HRS Typ 1 erkrankt waren und mit verschiedenen vasokonstriktiven Medikamenten behandelt wurden. Hier konnte ein Ansprechen auf die vasokonstriktive Therapie in insgesamt 48,9% der Fälle gesehen werden. Allerdings konnte keine Verbesserung der Ansprechrate über diese 16 Jahre gezeigt werden (136). Prognostisch günstige Faktoren für ein Ansprechen sind ein Anstieg des MAP, niedrigerer MELD-Score, niedrigeres Serum-Bilirubin und ein niedrigeres Basis-Serum-Kreatinin (83, 137, 138). Da eine niedrigere Basis-Serum-Kreatinin-Konzentration ein wichtiger Faktor für ein Ansprechen zu sein scheint, ist die frühe Initiation einer Therapie wichtig, ohne das Serum-Kreatinin bei Fortschreiten der Erkrankung ansteigen zu lassen (139).

5.2.7.2. Therapie des HRS mit Nierenersatzverfahren

Laut der EASL-Leitlinie von 2018 gelten bei einem HRS letztlich dieselben Indikationen für ein Nierenersatzverfahren wie bei allen anderen Patienten; zusätzlich sollte sie bei Non-Respondern auf eine vasokonstriktive Therapie erwogen werden (85). Jedoch sind nicht alle Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und einem HRS überhaupt geeignet für ein Nierenersatzverfahren (140). Der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens (RRT, renal replacement therapy) bei Patienten mit HRS scheint nicht mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert zu sein, wenn diese für eine Lebertransplantation ungeeignet sind (141). Zhang et al. konnten in einer relativ kleinen Gruppe von 80 Patienten mit HRS Typ 1, die ungeeignet für eine Lebertransplantation waren, keinen Vorteil einer RRT bezogen auf das Kurz- und Langzeitüberleben zeigen (140).

Wong et al. konnten im Jahre 2005 in einer Studie mit 102 Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet waren und wegen einer AKI dialysepflichtig waren, zeigen, dass nur 35% der Patienten bis zur Transplantation überlebten (142). Allerdings

postulieren Park et al. auf Grund ihrer Studie mit 157 Patienten mit einem HRS und anschließender Lebertransplantation, dass das Outcome bei Patienten mit RRT vor der Transplantation besser sei, als bei Patienten mit einem HRS ohne RRT vor der Transplantation (143). Die RRT als Überbrückung bis zur LTx sei also in der Tat effektiv (96, 144). Dies unterstützt auch eine Meta-Analyse von 9 verschiedenen Studien von Thorat et al., welche insgesamt 464 Patienten umfasst. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einer RRT vor der Lebertransplantation in etwa die gleiche Überlebenschance hatten wie Patienten, die keine Dialyse benötigten (145). Witzke et al. postulieren anhand eines kleinen Patientenkollektivs, dass lediglich Patienten mit einem HRS, die keine maschinelle Beatmung benötigen, von einer RRT profitieren (146).

Eine große amerikanische Studie aus dem Jahre 2010 zeigte, dass von 1041 Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Lebertransplantation eine RRT erhielten, 67,9% eine vollständige, spontane Erholung der Nierenfunktion nach der Transplantation zeigten. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass die Dauer der RRT ausschlaggebend für die Erholung der Nierenfunktion ist; diese wurde wahrscheinlicher, je kürzer die RRT andauerte. Bei 70,8% der Patienten, die eine RRT für weniger als 30 Tage benötigten, zeigte sich eine komplette Remission der Nierenfunktionsstörung, wohingegen nur noch 11,5% derer Patienten, die länger als 90 Tage eine RRT benötigten, eine solche Remission zeigten (147). Dies steht im Einklang damit, dass eine strukturelle Nierenstörung auf Grund einer funktionellen Nierenstörung entstehen kann, und dass dieses Risiko steigt, je länger die funktionelle Störung besteht (siehe Kapitel 5.2.4). Wird eine RRT nötig, so sollte diese frühzeitig initiiert werden, da dies die Überlebenschance der Patienten verbessert (148).

Wird eine RRT eingesetzt, scheint die CRRT (continuous renal replacement therapy, dt. kontinuierliches Nierenersatzverfahren) den intermittierenden Verfahren überlegen zu sein, besonders wegen des stabileren Herzkreislaufsystems während der CRRT. Bei einer intermittierenden RRT kommt es zu erheblichen Schwankungen des kardialen Outputs, des mittleren arteriellen Drucks (MAP), und somit auch der zerebralen Perfusion (149). Eine Peritonealdialyse scheint wegen des erhöhten Infektionsrisikos bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ungeeignet (145). Bei der CRRT scheint es irrelevant zu sein, ob eine CVVHDF oder CAVHDF (continuous arterio-venous hemodiafiltration) genutzt wird (150).

5.2.7.3. Therapie des HRS mit TIPS

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische (Stent-) Shunt (TIP(S)S) spielt besonders bei der Therapie des HRS Typ 2 eine Rolle (85). Das therapeutische Prinzip eines TIPS ist die Senkung des Pfortaderdrucks, der ursächlich für die Entstehung von Aszites sowie eines HRS Typ 2 ist (86).

Bei einem HRS Typ 1 kann die Anlage eines TIPS die Nierenfunktion und die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern (151, 152). Jedoch ist die Anwendbarkeit des TIPS bei HRS Typ 1 im klinischen Alltag oft limitiert durch den fortgeschrittenen Schweregrad der Leberzirrhose (85). Kontraindikationen eines TIPS beinhalten eine schwere Herzinsuffizienz, eine unkontrollierte systemische Infektion, einen Serum-Bilirubin-Wert >5 mg/dl oder ein vorbestehender hepatischer Enzephalopathie-Grad ≥ 2 (122). Somit bleibt der TIPS eine Therapieoption bei selektierten Patienten mit relativ erhaltener Leberfunktion (153).

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2018, die 9 Studien mit insgesamt 128 Patienten inkludierte, zeigte ein Ein-Jahres-Überleben nach TIPS von 47% beim HRS Typ 1 und 64% beim HRS Typ 2. Allerdings zeigte sich auch bei 49% der Patienten ein Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie – eine schwerwiegende Komplikation des TIPS (154). In einer großen retrospektiven Studie aus den USA, in der 918 Patienten mit HRS und TIPS analysiert wurden, zeigte sich mit TIPS eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit den stationären Aufenthalt zu überleben als mit einer alleinigen Dialysetherapie (155). Laut deutschen Leitlinien sollte die Anlage eines TIPS unter Berücksichtigung der Kontraindikationen „bei allen Patienten mit HRS erwogen werden“ (122). Wird ein TIPS eingesetzt, sollte prinzipiell ein moderner beschichteter Stent genutzt werden, um koagulativen Komplikationen vorzubeugen (122).

5.2.7.4. Therapie des HRS mit Leberersatzverfahren

Der Einsatz von Leberersatzverfahren in der Therapie des HRS ist noch wenig erforscht. Hier gibt es zwei generelle Konzepte: das MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) und das Prometheus[®]-Verfahren auf Basis des FPSA-Verfahren (Fractionated Plasma Separation and Adsorption). Eine kleine Studie aus dem Jahre 2000 zeigte einen Überlebensvorteil der Patienten mit HRS, die mit MARS therapiert wurden gegenüber denen, die nur mit einer normalen RRT behandelt wurden. Allerdings war die Studie limitiert auf 30 Tage und eine zusätzliche vasokonstriktive Therapie wurde nicht durchgeführt (156). Danach durchgeführte Studien konnten keine verbesserte

Nierenfunktion oder einen Überlebensvorteil nachweisen (157, 158). Für das FPSA-Verfahren ist die Datenlage ähnlich. Eine Subgruppenanalyse einer prospektiv randomisierten Studie aus dem Jahre 2012, die das FPSA-Verfahren plus Standardtherapie mit der reinen Standardtherapie verglich, konnte keinen Überlebensvorteil bei Patienten, die zusätzlich mit dem FPSA-Verfahren therapiert wurden, feststellen (159). Inwieweit der Einsatz der Leberersatzverfahren als Überbrückung bis zur Lebertransplantation bei HRS sinnvoll ist, bleibt unklar. Laut deutschen Leitlinien sind die Leberersatzverfahren bisher keine Therapiealternative bei Vorliegen eines HRS (122).

5.2.7.5. Therapie des HRS mit Lebertransplantation

Wie in Kapitel 5.2.7 erwähnt, stellt die Lebertransplantation (LTx) die einzig kurative Option bei Patienten mit Leberzirrhose und einem HRS dar und die Möglichkeit einer solchen sollte bei jedem Patienten mit HRS erwogen werden (85). Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2018 zeigte, dass ca. 83% der Patienten mit einem HRS eine Erholung der Nierenfunktion nach LTx aufwiesen (70% bei HRS Typ 1 und 86% bei HRS Typ 2) (160). Auch die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten offenbarten sich beim HRS Typ 1 als niedriger als beim HRS Typ 2 (160).

Die vasokonstriktive Therapie mit Terlipressin und Albumin sollte bei Patienten mit einem HRS vor einer LTx durchgeführt werden, denn sie reduziert die Morbidität und Mortalität nach dem Eingriff (161). Studienergebnissen weisen darauf hin, dass das Outcome bei Patienten, die wegen eines HRS vor der Lebertransplantation mit Terlipressin und Albumin therapiert wurden, sich nicht von dem Outcome bei Transplantations-Patienten ohne HRS unterscheidet (161). Bei Vorliegen eines HRS Typ 2 gibt es widersprüchliche Daten dahingehend, ob Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, davon profitieren mit Terlipressin und Albumin therapiert zu werden. Rodriguez et al. konnten in einer Untersuchung aus dem Jahre 2015 keinen Überlebensvorteil eines Ansprechens auf o. g. Therapie mit nachfolgender LTx erkennen (130). Andere Daten deuten wiederum daraufhin, dass ein Ansprechen auf o. g. Therapie in der Tat mit einem verlängerten transplantationsfreien Überleben assoziiert ist (132).

Da eine reduzierte Nierenfunktion ein schlechteres Outcome nach LTx wahrscheinlicher macht, kommt die Frage auf, ob Patienten mit HRS eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation (CKLT) erhalten sollten (145, 162-165). Einige Studien suggerieren,

dass eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation bei Patienten mit HRS keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Lebertransplantation zeigt (166). Andere wiederum postulieren, dass in gewissen Situationen eine CKLT indiziert sei, vornehmlich bei länger anhaltender AKI (mit erhöhtem Risiko, dass ein HRS in einen strukturellen Nierenschaden übergehen könnte, siehe Kapitel 5.2.4) oder schwerwiegender CKD (162). In dieselbe Richtung weist, dass das Überleben bei einer CKLT besser als bei einer zweizeitigen Leber- und Nierentransplantation (Reihenfolge irrelevant) ist (167). Allerdings ist diese Fragestellung aufgrund des bestehenden Organmangels auch eine ethische, da dann zumindest bei einigen Patienten eine CKLT durchgeführt wird, bei denen eine Erholung der Nierenfunktion im weiteren Verlauf nach Lebertransplantation aufgetreten wäre und somit eine isolierte Lebertransplantation ausgereicht hätte (168, 169). Die Frage, bei welchen Patienten die CKLT der alleinigen LTx vorgezogen werden sollte, kann noch nicht abschließend beantwortet werden (162, 169). Die American Society of Transplantation schlägt die in Tabelle 5 aufgezeigten Kriterien für die Erwägung einer CKLT anstatt einer alleinigen LTx vor, welche die EASL in ihre Leitlinie aus dem Jahre 2018 übernommen hat. Dem sei hinzuzufügen, dass bei Patienten mit AKI Faktoren mit einem hohen Risiko für eine CKD (wie einem Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, höherem Alter, sowie die akute Tubulusnekrose als Ätiologie einer AKI) zu berücksichtigen sind, da diese mit einer bleibenden Nierenfunktionsstörung und einer höheren Mortalität nach einer LTx assoziiert sind (85, 162, 170, 171).

Tabelle 5: Indikationen für CKLT anstatt konventioneller LTx nach der EASL-Leitlinie von 2018 basierend auf den vorgeschlagenen Kriterien der American Society of Transplantation von 2012 (85, 162)

Indikationen für CKLT anstatt konventioneller LTx nach der EASL-Leitlinie von 2018 basierend auf den vorgeschlagenen Kriterien der American Society of Transplantation von 2012

- 1) Patienten mit einer AKI (darunter HRS-AKI) für ≥ 4 Wochen mit folgenden Kriterien:
 - AKI im Stadium 3 (siehe Tabelle 3) **oder**
 - $eGFR \leq 35$ ml/min nach der MDRD-6-Formel (gemessene GFR ≤ 25 ml/min)

- 2) Patienten mit CKD für ≥ 3 Monate mit folgenden Kriterien:
 - $eGFR \leq 40$ ml/min nach der MDRD-6-Formel (gemessene GFR ≤ 30 ml/min) **oder**
 - Proteinurie ≥ 2 g/Tag **oder**
 - $>30\%$ globale Glomerulosklerose oder interstitielle Fibrose in einer Nierenbiopsie **oder**
 - Metabolische Grunderkrankung

AKI = acute kidney injury = akute Nierenschädigung; CKD: chronic kidney disease = chronische Nierenerkrankung; CKLT: combined kidney-liver transplantation = kombinierte Nieren-Leber-Transplantation; EASL: European Association for the Study of the Liver; eGFR: estimated glomerular filtration rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HRS: hepatorenales Syndrom; LTx: Lebertransplantation; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Kontrovers diskutiert wird die Nutzung der aktuellen Serum-Kreatinin-Konzentration im Rahmen der Ermittlung des MELD-Scores bei Patienten mit HRS auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Die Mortalität bei Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, und ein HRS haben, ist höher als bei Patienten ohne HRS und demselben MELD-Score; dies gilt für das HRS Typ 1 und 2 (178). Alessandria et al. zeigten im Jahre 2005, dass die Mortalität sich beim HRS Typ 1 mit einem steigenden MELD-Score nur noch geringfügig erhöhte und somit fast unabhängig vom MELD-Score war, wohingegen die Mortalität beim HRS Typ 2 mit steigendem MELD-Score stark anstieg – bei einem MELD-Score von 30 war das Mortalitätsrisiko des HRS Typ 1 und 2 fast identisch (178). Ein weiteres Problem besteht darin, dass unterschiedliche Ätiologien einer Nierenschädigung unterschiedliche Mortalitätsrisiken aufweisen. So haben z. B. Patienten mit einem HRS ein schlechteres 3-Monats-Überleben als Patienten mit demselben Serum-Kreatinin-Wert und einem parenchymalen Nierenschaden (139). Durch ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin verringert sich das Serum-Kreatinin, das in die Berechnung des MELD-Scores eingeht; der Rückgang des MELD-Scores reduziert somit die Wahrscheinlichkeit ein Spenderorgan zugeteilt zu bekommen. Dem steht allerdings ein postuliertes verbessertes transplantationsfreies Überleben nach Ansprechen auf eine vasokonstriktive Therapie gegenüber (siehe Kapitel 5.2.7.1 und 5.2.8). Bei Patienten mit HRS-Rezidiven, die rasch nach Absetzen der o. g. Therapie auftreten und somit rezidivierend oder längerfristig eine Therapie mit Terlipressin und Albumin notwendig machen, kann trotz fortgeschrittener Leberzirrhose durch die therapiebedingte Reduktion des MELD-Scores möglicherweise eine monatelange Wartezeit auf der Transplantationsliste entstehen (139). Deswegen fordert die EASL eine Änderung der Zuteilung der Spenderorgane (85). Eine vorgeschlagene Lösung ist, anstatt der aktuellen Serum-Kreatinin-Konzentration (also nach HRS-Therapie) die Basis-Kreatinin-Konzentration, bzw. die maximale Serum-Kreatinin-Konzentration zur Errechnung des MELD-Scores bei Patienten mit einem HRS, die auf eine Therapie mit Terlipressin und Albumin ansprechen, zu nutzen (85, 179). Ein weiterer Lösungsansatz wären Ausnahmeregelungen bezüglich des MELD-Scores bei Patienten mit wiederkehrendem HRS Typ 1, sodass bei diesen Patienten die Therapie mit Terlipressin und Albumin bei der Organverteilung eingerechnet werden soll, ähnlich wie eine Dialysetherapie mit einem maximal erreichbaren Serum-Kreatinin gleichgesetzt wird (85, 139, 180). Bei einem wiederkehrenden HRS Typ 2 hielt die EASL

eine Transplantation in den nächsten drei Monaten für ausreichend, und schlägt deshalb vor, den höchsten erreichten MELD-Score für die Organzuteilung zu nutzen (139).

5.2.8. Prognose des HRS

Das 3-Monats-Überleben des HRS über die Subtypen hinweg liegt unbehandelt bei etwa 15% (4). Beim HRS Typ 1 beläuft sich das mediane Überleben von Patienten ohne Therapie auf etwa 14 Tage (5). Im Gegensatz dazu hat das HRS Typ 2 mit einer medianen Überlebenszeit von ca. sechs Monaten, wenn keine Lebertransplantation erfolgt, eine deutlich bessere Prognose als das HRS Typ 1 (7). Die 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit beim HRS Typ 1 ist fast unabhängig vom MELD-Score, wohingegen sie beim HRS Typ 2 mit steigendem MELD-Score stark sinkt (178).

Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und AKI, die keine LTx erhalten, weisen eine sehr hohe Mortalität auf (laut Cholongitas et al. 91% bei intensivpflichtigen Patienten) (181, 182). Außerdem verlängerte sich in der selben Studie der ICU-Aufenthalt (intensive care unit) (181). Wie in Kapitel 5.2.7.5 erwähnt, ist die Lebertransplantation die beste Option auf Heilung des HRS. Allerdings wird auch klar, dass ein bestehendes HRS den Transplantationserfolg mindern kann (165).

Darüber hinaus birgt das HRS Typ 2 ein hohes Rezidiv-Risiko nach Absetzen der Therapie mit Terlipressin und Albumin, aber auch beim HRS Typ 1 können erneute Episoden auftreten (86, 129). Solche rezidivierenden Episoden bringen neue Herausforderungen im klinischen Alltag mit sich (siehe Kapitel 5.2.7.1).

In einer in Kapitel 5.2.7.1 beschriebenen Meta-Analyse aus dem Jahre 2020 wurden 14 RCTs von 2002 bis 2018 mit insgesamt 778 Patienten registriert, die an einem HRS Typ 1 erkrankt waren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller RCTs zusammengefasst, die mit vasokonstriktiven Medikamenten behandelt wurden, lag bei 37,7%. Von den Autoren wurde festgehalten, dass kürzlich zurückliegende RCTs nicht mit einem besseren Überleben assoziiert waren als ältere Untersuchungen, was darauf hinweisen könnte, dass sich das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose und HRS in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert hat (136).

5.2.9. Prävention des HRS

Durch die hohe Mortalität des HRS kommt der Prävention eine wichtige Rolle zu. Die Prävention des HRS ist besonders beim HRS Typ 1 erforscht. Hierbei geht es vor allem darum, Auslösern eines HRS Typ 1 vorzubeugen oder diese bei Auftreten zu behandeln.

Das Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) kann in bis zu 30% der Fälle zu einem HRS führen (183). In der Behandlung der SBP zeigte Albumin in Kombination mit einer antibiotischen Therapie in einer Studie von Sort et al., einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen antibiotischen Therapie; zeitgleich war die Rate an Nierenfunktionsstörungen reduziert (183). Die Gabe von Albumin bei Patienten mit SBP zur Prophylaxe eines HRS hat Einzug in die EASL-Leitlinien von 2018 gehalten (85). Ein Rezidiv kann im ersten Jahr nach Erstmanifestation einer SBP in bis zu 69% der Fälle auftreten, wenn keine Rezidivprophylaxe erfolgt. Daher soll eine Rezidivprophylaxe mit Norfloxacin erfolgen (122, 184). Über eine angemessene Dauer einer solchen Prophylaxe gibt es keine genauen Empfehlungen, allerdings ist der Konsens, dass sie wegen einer möglichen Restistenzbildung nicht dauerhaft eingesetzt werden sollte, und zum Beispiel bei Patienten mit Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes und bei Verschwinden des Aszites wieder abgesetzt werden sollte (85, 122). Eine prospektive Studie aus dem Jahre 2007 bei Patienten mit Leberzirrhose mit niedrigen Serum-Albumin-Spiegeln und einem fortgeschrittenem Leberzirrhosestadium oder eingeschränkter Nierenfunktion zeigte, dass die Ein-Jahres-Wahrscheinlichkeit eine SBP oder ein HRS zu entwickeln bei Prophylaxe mit Norfloxacin deutlich reduziert war gegenüber der Placebo-Gruppe. Ebenso war das Mortalitätsrisiko in der Gruppe der Patienten, die Norfloxacin erhielten, niedriger (185). Laut deutschen Leitlinien ist die antibiotische Prophylaxe einer SBP mit Norfloxacin bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites mit niedrigem Gesamteiweißgehalt empfohlen (122).

Schwere Fälle einer alkoholinduzierten Hepatitis können ebenfalls ein HRS Typ 1 auslösen (186). Solch schwere Fälle von alkoholinduzierten Hepatitiden werden häufig mit Corticosteroiden oder Pentoxifyllin therapiert. Bezüglich Pentoxifyllin gibt es widersprüchliche Daten. In einer Meta-Analyse, die Pentoxifyllin und Placebo vergleicht, zeigt sich eine reduzierte Inzidenz von HRS Typ 1, allerdings kein Ein-Monats-Überlebensvorteil (187). Eine Studie aus dem Jahre 2013 verglich den Einsatz von Corticosteroiden mit oder ohne Pentoxifyllin in der Therapie der alkoholinduzierten Hepatitis und fand keinen Unterschied in der Mortalität, aber einen eventuellen Vorteil bezüglich der Entwicklung eines HRS (188). Laut einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2015 zeigte keine Therapieform einen mittelfristigen Überlebensvorteil, lediglich kurzfristige Überlebensvorteile (189). Inwieweit Pentoxifyllin zur Prophylaxe eines HRS genutzt werden kann, bleibt unklar (85).

Ein weithin anerkannter Faktor in der Prävention des HRS Typ 1 ist die Albumingabe während großvolumigen Parazentesen. Ginès et al. zeigten schon 1988, dass Patienten, bei denen großvolumige Parazentesen notwendig waren, seltener Nierenschäden aufwiesen, wenn sie zusätzlich Albumin zur Volumenexpansion erhielten (190). Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2012 zeigte eine deutliche Reduktion der Mortalität bei der Gabe von Albumin während großvolumigen Parazentesen (191). In deutschen Leitlinien wird die Albumingabe in einer Dosierung von 6-8 g/l Aszites bei einer Parazentese >5 l empfohlen, um einem HRS Typ 1 resultierend aus einer zirkulatorischen Dysfunktion vorzubeugen (122). Für Parazentesen ≤5 l gibt es von der EASL ebenfalls die Empfehlung eine Albuminsubstitution durchzuführen, denn es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass eine Langzeitgabe von Albumin bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites einen Überlebensvorteil und eine niedrigere HRS-Entstehungsrate mit sich bringt (85, 192).

Zusätzlich kann gesagt werden, dass alle Maßnahmen, die eine Progression einer kompensierten Leberzirrhose verhindern, dazu dienen, eine Dekompensation einer Leberzirrhose rückgängig zu machen oder einer Reduzierung der Nierendurchblutung vorzubeugen, letztlich auch das Auftreten eines HRS reduzieren (193).

6. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer fortlaufenden Observationsstudie, die im März 2013 begonnen wurde. Die Patientenrekrutierung wurde von mir im Zeitraum von Oktober 2017 bis Oktober 2018 durchgeführt. Die Datenauswertung umfasst alle Patienten von März 2013 bis Oktober 2018, um dem Langzeitverlauf gerecht zu werden (5 Jahre und 7 Monate).

Allen volljährigen Patienten, die in dieser Zeit aufgrund eines HRS stationär in die I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen wurden, oder die während ihres stationären Aufenthaltes ein HRS entwickelt haben, und konsekutiv mit Terlipressin und Albumin behandelt wurden, wurde angeboten, in die vorliegende Studie aufgenommen zu werden. Die Diagnosestellung des HRS und Therapieindikation erfolgte von den behandelnden Ärzten. Bei Zustimmung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen und Patientencharakteristika, klinische Parameter sowie laborchemische Daten erhoben. Die Verabreichung des Terlipressins erfolgte kontinuierlich per Perfusor in einer Dosis von 4 mg/Tag. Über die Dauer der Therapie und eine eventuelle Dosissteigerung entschied der behandelnde Hepatologe. Die Albumingabe von insgesamt 40 g erfolgte zweimal täglich als Kurzinfusion, jeweils à 20 g. Im Rahmen eines follow-ups wurden primäre und sekundäre Endpunkte wie Versterben, Dialyseeinleitung, LTx, etc. erfasst. Hierzu erfolgten regelmäßige Prüfungen der digitalen Krankenhausakte; aus der stationären Behandlung entlassene Patienten wurden mittels telefonischem Kontakt mit den Patienten oder ihren ambulant behandelnden Ärzten weiter beobachtet.

6.1. Patientencharakteristika

Von jedem Patienten wurden bei Aufnahme in die Studie soweit möglich folgende Charakteristika erhoben:

- Geburtsdatum und Alter
- Geschlecht
- Ätiologie der Leberzirrhose
- Vorliegen eines HCC (hepatozelluläres Karzinom)
- HRS-Typ
- Anzahl der HRS-Episoden
- Florider Alkoholkonsum

- Parallele Betablockertherapie
- Aufnahme- und Entlassdatum

Die Einteilung in HRS Typ 1 und 2 erfolgte trotz neuer europäischer Leitlinien zur Einteilung des HRS (siehe Kapitel 4.2.5) anhand der deutschen S3-Leitlinie von 2011 und der aktualisierten S2k-Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) von 2018 (6, 72). Diese Entscheidung wurde getroffen, da die Datenerhebung 2013 begann, und die neue EASL-Leitlinie noch nicht veröffentlicht war. Auch später inkludierte Patienten wurden nach der alten Definition unterteilt, um die Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte zu ermöglichen. Ein HRS Typ 1 wurde also bei Patienten diagnostiziert, die bei Erfüllung der sonstigen Kriterien (siehe Tabelle 1) eine Serum-Kreatinin-Konzentration >2,5 mg/dl aufwiesen und ein HRS Typ 2 analog bei einer Serum-Kreatinin-Konzentration von 1,5 mg/dl – 2,5 mg/dl.

6.2. Klinische Daten

6.2.1. Zeitpunkt der Aufnahme

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden folgende Daten laborchemisch oder klinisch erhoben bzw. berechnet:

- Kreatinin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Bilirubin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- CRP-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Albumin-Konzentration im Serum [g/l]
- INR
- Aszites (Grad 1 – 3)
- Hepatische Enzephalopathie (HE; Stadium 0 – 4)
- Child-Pugh-Punkte und resultierendes Child-Pugh-Stadium
- MELD-Score

6.2.2. Beginn der Terlipressintherapie

Folgende Daten wurden zu Beginn der Terlipressintherapie erfasst:

- Systolischer und diastolischer Blutdruck [mmHg]
- Kreatinin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Bilirubin-Konzentration im Serum [mg/dl]

- CRP-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Diurese [ml]
- MELD-Score

6.2.3. Tag 3 der Terlipressintherapie

Folgende Daten wurden an Tag 3 der Terlipressintherapie erfasst:

- Systolischer und diastolischer Blutdruck [mmHg]
- Kreatinin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Diurese [ml]

6.2.4. Ende der Terlipressintherapie

Folgende Daten wurden am Ende der Terlipressintherapie erfasst:

- Systolischer und diastolischer Blutdruck [mmHg]
- Kreatinin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Diurese [ml]
- Kreatinin-Konzentration im Serum [mg/dl] an Tag 7 nach Beendigung der Terlipressintherapie

6.2.5. Zeitpunkt der Entlassung

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden folgende Daten laborchemisch oder klinisch erhoben, bzw. berechnet:

- Kreatinin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Bilirubin-Konzentration im Serum [mg/dl]
- CRP-Konzentration im Serum [mg/dl]
- Albumin-Konzentration im Serum [g/l]
- INR
- Aszites (Grad 1 – 3)
- Hepatische Enzephalopathie (Stadium 0 – 4)
- Child-Pugh-Punkte und resultierendes Child-Pugh-Stadium
- MELD-Score

Der Aszites Grad wurde in Anlehnung an die Child-Pugh-Einteilung von den behandelnden Ärzten in drei Grade unterteilt (194):

Grad 1: sonographisch kein Aszites nachweisbar

Grad 2: geringer Aszites (sonographisch nachweisbar, nicht punktabel)

Grad 3: mittelgradiger bis schwerer Aszites (sonographisch nachweisbar, punktabel)

Die hepatische Enzephalopathie wurde von den behandelnden Ärzten in Anlehnung an die West Haven Kriterien erhoben (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Einteilung der hepatischen Enzephalopathie Grade adaptiert nach den West Haven Kriterien (195)

Grad	Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
Normal	Normal	Normal	Normal
Grad 0 = MHE	Normal	Nur durch psychomotorische oder neuropsychologische Tests erfassbar	Keine
Grad 1	Leichte mentale Verlangsamung	Reduzierte Aufmerksamkeit, Eu-/Dysphorie	Gestörte Feinmotorik
Grad 2	Müdigkeit, Apathie oder Lethargie	Minimale Desorientierung (Zeit), Persönlichkeitsveränderung	Ataxie, verwaschene Sprache
Grad 3	Somnolenz	Ausgeprägte Desorientierung (Zeit und Ort)	Rigor, Asterixis
Grad 4	Koma	-	-

MHE: minimale hepatische Enzephalopathie

6.2.6. Weitere klinische Eckdaten

Des Weiteren wurden, soweit möglich bzw. zutreffend, regelmäßig folgende Daten erhoben:

- Start- und Enddatum der Terlipressingabe
- Dauer der Terlipressintherapie [d]
- Kumulative Terlipressindosis [mg]
- Kumulative Albumindosis [g]
- Responderstatus (Komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen oder Nicht-Ansprechen)
- Datum einer Dialyseeinleitung
- Datum einer TIPS-Anlage
- Datum einer LTx
- Todesdatum und Todesursache (oder letztes Datum mit gesichertem Überleben)

Der Responderstatus wurde in Anlehnung an die EASL-Leitlinie von 2010 wie folgt definiert: Als Nicht-Ansprechen (NR, non-response) gilt eine verbleibende Serum-Kreatinin-Konzentration $\geq 1,5$ mg/dl und ein fehlender mindestens 50%-iger Serum-Kreatinin-Konzentrationsabfall. Als partielles Ansprechen (PR, partial response) gilt eine verbleibende Serum-Kreatinin-Konzentration $\geq 1,5$ mg/dl und ein mindestens 50%-iger Serum-Kreatinin-Konzentrationsabfall. Als komplettes Ansprechen (CR, complete response) gilt ein Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration auf $< 1,5$ mg/dl (97). Als Responder galten Patienten, die entweder ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten; als Non-Responder diejenigen, die ein Nicht-Ansprechen aufwiesen oder bei denen die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens im selben stationären Aufenthalt notwendig wurde. Hier wurde sich aus den in Kapitel 6.1 erläuterten Gründen ebenfalls gegen den Gebrauch der neuen EASL-Leitlinie von 2018 entschieden.

6.3. Statistische Methodik

Die Auswertung von Patienten mit der ersten HRS-Episode erfolgte getrennt von Patienten mit einer Rezidiv-Episode. Diese Entscheidung wurde getroffen, um eine bessere Vergleichbarkeit mit vorbestehenden Daten zu erreichen.

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft® Excel Version 16.37 und die statistische Auswertung mit IBM® SPSS® Version 23 und 25.

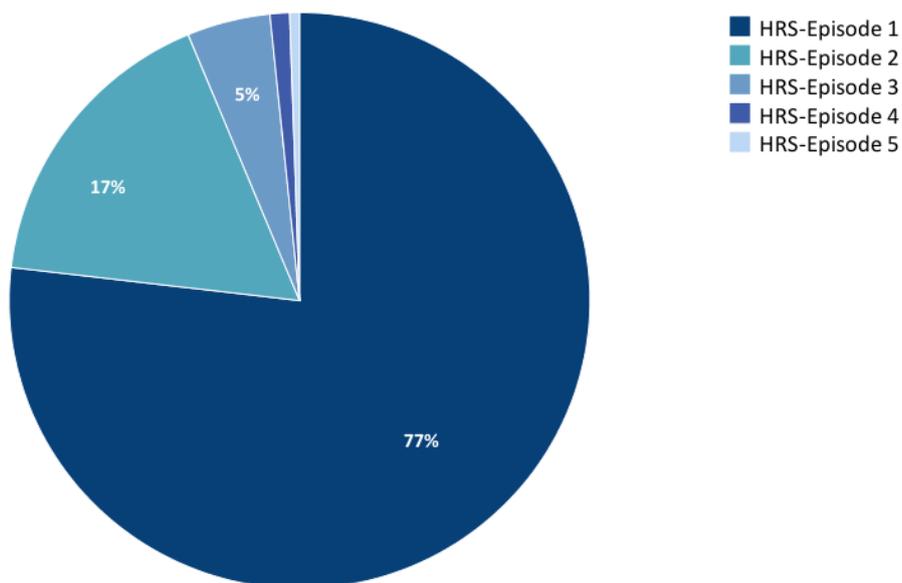
Es handelt sich um eine explorative Analyse; das Konfidenzintervall wurde auf $p < 0,05$ festgelegt und eine Adjustierung auf multiples Testen wurde nicht vorgenommen.

Der Unterschied in stetigen Variablen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie (z. B. die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und zum Ende der Terlipressintherapie) wurde mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz untersucht. Zum Vergleich zentraler Tendenzen der stetigen Variablen zwischen zwei Gruppen (z. B. HRS Typ 1/2 oder Responder/Non-Responder) wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Bei der Untersuchung der positiven oder negativen Prädiktoren des Ansprechens auf die Terlipressintherapie wurden binäre Variablen (z. B. Geschlecht) mittels Chi²-Tests auf Signifikanz hin getestet. Die Richtung des Zusammenhangs wurde mittels des Odds-Ratio (OR) ermittelt. Stetige Variablen (z. B. Serum-Kreatinin-Konzentration) wurden mittels T-Test getestet. Der T-Test wurde trotz nicht perfekter Normalverteilung genutzt, da eine ausreichend große Stichprobe vorliegt. Die stetigen Variablen wurden zuvor log-transformiert, um Ausreißer im Datensatz weniger zu gewichten. Stetige und

kategoriale Variablen mit vorherigem p-Wert $<0,1$ wurden mittels binär-logistischer Regressionsanalyse im Vorwärts LR-Modus auf unabhängigen Einfluss getestet. Die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven erstellt; mittels log-Rank-(Mantel-Cox)-Test wurden hier Gruppenvergleiche analysiert. Zur Untersuchung positiver und negativer Prädiktoren auf das Überleben wurden univariate Cox-Regressionen durchgeführt. Variablen mit vorherigem p-Wert $<0,1$ wurden mittels Cox-Regression im Vorwärts LR-Modus auf unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit getestet.

7. Ergebnisse

Im Studienzeitraum wurden 367 Patienten mit HRS therapiert. Patienten mit der ersten HRS-Episode machten mit 282 (76,8%) den größten Teil des Kollektivs aus. Die zweite HRS-Episode hatten 62 Patienten (16,9%), die dritte HRS-Episode 17 Patienten (4,6%) und die vierte und fünfte HRS-Episode noch 4 (1,1%) und 2 (0,5%) Patienten respektive.



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 3: Verteilung der HRS-Episoden im Gesamtkollektiv

7.1. HRS-Episode 1

282 Patienten wurden im Studienzeitraum wegen ihrer ersten HRS-Episode behandelt. Im Median wurden die Patienten 54,5 Tage nachverfolgt (Interquartilsabstand: 18 – 314 Tage).

7.1.1. Patientencharakteristika

7.1.1.1. Allgemeine und krankheitsspezifische Patientencharakteristika

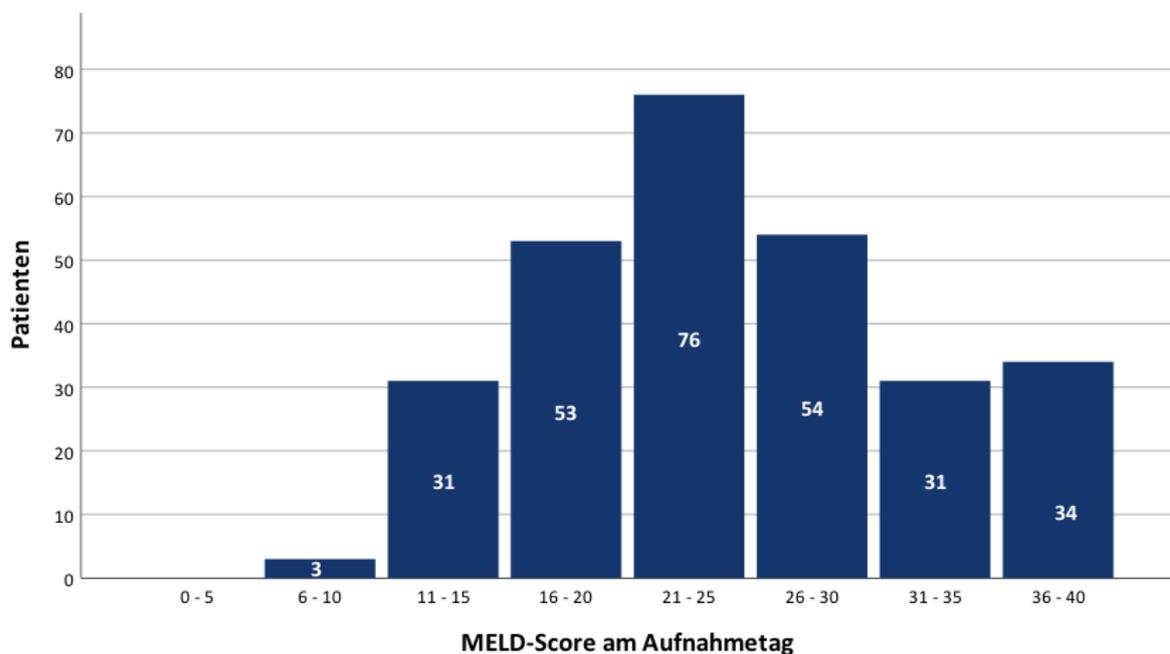
Die behandelten Patienten waren im Mittel 59,4 Jahre alt, 32% waren Frauen, 68% Männer. Die meisten Patienten (27%) wiesen am Tag der Aufnahme einen MELD-Score zwischen 21 und 25 auf, aber auch sehr hohe MELD-Scores zwischen 36 und 40 waren am Aufnahmetag mit 12% häufig vertreten. Tabelle 7 zeigt allgemeine Patientencharakteristika wie die Geschlechterverteilung, etc.

Tabelle 7: Allgemeine Patientencharakteristika HRS-Episode 1

N=282	Patienten	Prozent
Geschlecht	w: 91 m: 191	w: 32,3% m: 67,7%
Alter [Jahre]		
Mittelwert ± SD	59,4 ± 11,2	
HRS Typ	HRS Typ 1: 172 HRS Typ 2: 110	HRS Typ 1: 61,0% HRS Typ 2: 39,0%
HCC	ja: 59 nein: 223	ja: 20,9% nein: 79,1%
Child-Pugh-Stadium	A: 0 B: 62 C: 220	A: 0% B: 22,0% C: 78,0%
MELD-Score	median: 23,5 Range: 7 - 40	

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HRS: hepatorenales Syndrom; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

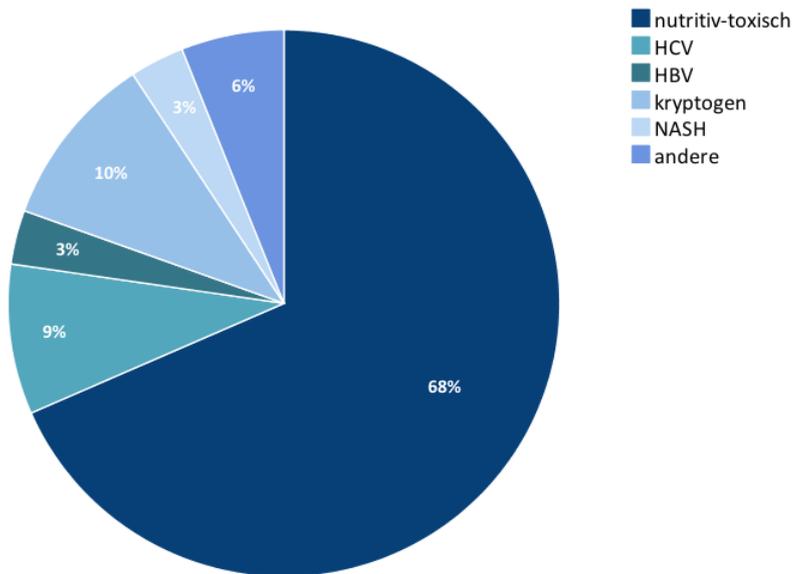
Abbildung 4 zeigt die Verteilung des MELD-Scores am Aufnahmetag; zur besseren Übersicht wurden die einzelnen MELD-Scores zu Gruppen zusammengefasst.



MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Abb. 4: MELD-Score Verteilung am Aufnahmetag

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Hauptetiologie der zugrundeliegenden Leberzirrhose bei den Patienten. Mit 68,4% ist die nutritiv-toxisch bedingte Leberzirrhose die häufigste Hauptursache in dem vorliegenden Patientenkollektiv.



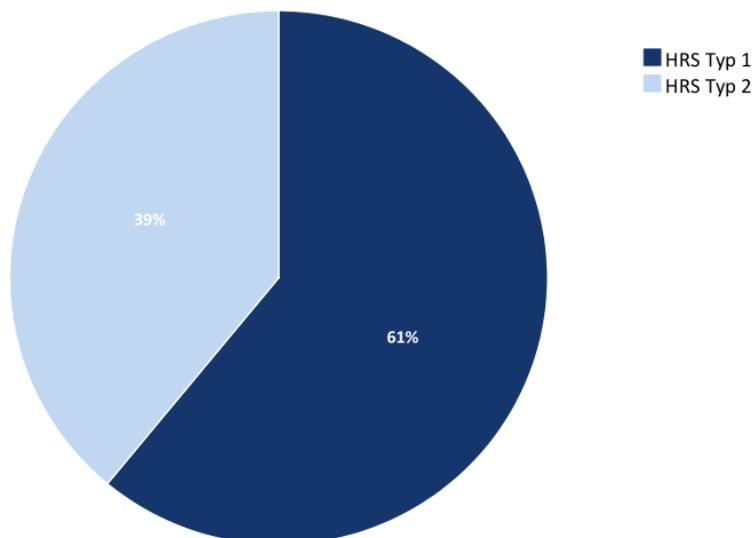
HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; NASH: nichtalkoholische Steatohepatitis

Abb. 5: Verteilung der Hauptätiologie

43 der Patienten (15%) hatten multiple Ätiologien, von diesen waren 37 (86%) der Leberzirrhosen nutritiv-toxisch verursacht bzw. spielte ein Alkoholabusus bei der Genese eine Rolle. Bei 18 Patienten (42%) war die Genese Hepatitis-C-Virus-kombiniert (HCV).

7.1.1.2. HRS Verteilung

In dem vorliegenden Kollektiv hatten 172 Patienten (61%) ein HRS Typ 1 und 110 Patienten (39%) ein HRS Typ 2 (siehe Abbildung 6).



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 6: Verteilung der HRS Typen im Kollektiv

7.1.2. Laborchemische Patientencharakteristika

7.1.2.1. Laborchemische Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die laborchemischen Patientencharakteristika zu verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 8: Laborchemische Charakteristika zu verschiedenen Zeitpunkten

N=282	Aufnahmetag	Beginn der Terlipressin-therapie	Entlassung
Serum-Kreatinin [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	2,4 ± 1,3	3,0 ± 1,1	2,3 ± 2,0
• Median	2,1	2,7	1,6
• Range	0,5 – 8,7	1,5 – 7,2	0,5 – 15,2
Serum-Bilirubin [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	9,2 ± 11,0	8,7 ± 10,9	7,4 ± 9,4
• Median	4,2	3,7	3,6
• Range	0,4 – 50,1	0,4 – 47,9	0,4 – 51,8
CRP [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	44,4 ± 42,1	52,0 ± 48,4	48,8 ± 52,8
• Median	29,5	38,5	32,0
• Range	1,0 – 242,0	11,0 – 308,0	1,0 – 400,0
INR			
• Mittelwert ± SD	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
• Median	1,6	1,6	1,6
• Range	1,0 – 10,0	0,8 – 10,0	1,0 – 10,0
MELD-Score			
• Median	23,5	26,0	23
• Range	7 – 40	14 – 40	6 – 40

CRP: C-reaktives Protein; INR: International Normalized Ratio; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

7.1.2.2. Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie

In Tabelle 9 sind die Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie dargestellt.

Tabelle 9: Serum-Kreatinin-Werte im Verlauf der Terlipressintherapie

N=282	Mittelwert ± SD	Median	Range
Serum-Kreatinin [mg/dl] zu Beginn der Terlipressintherapie	3,0 ± 1,1	2,7	1,5 – 7,2
Serum-Kreatinin [mg/dl] zum Ende der Terlipressintherapie	2,2 ± 1,6	1,6	0,5 – 10,1
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zum Ende der Terlipressintherapie	-0,8 ± 1,3	-0,8	-4,6 – 5,6

Abbildung 7 zeigt die Serum-Kreatinin-Konzentrationen zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie.

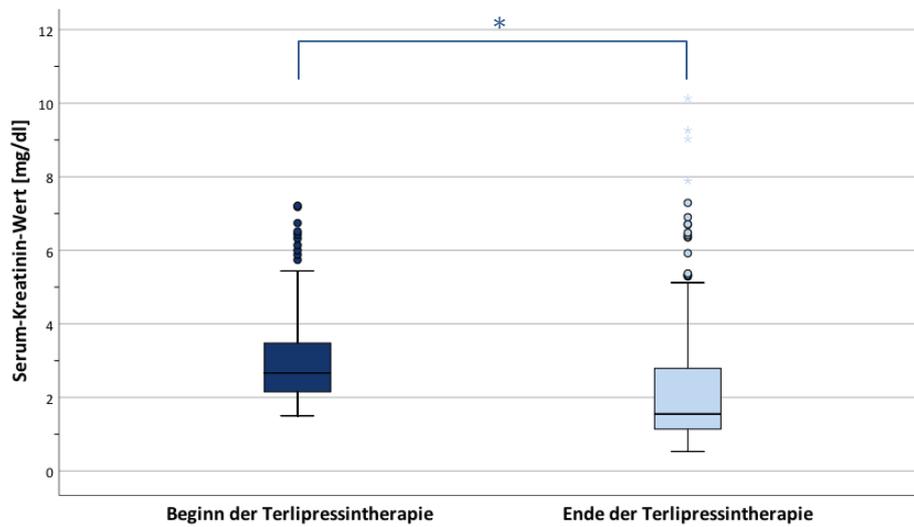


Abb. 7: Vergleich der Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie ($p < 0,001$)

Die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie zeigt einen medianen Unterschied von -0,8 mg/dl. Die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie unterscheiden sich statistisch signifikant. ($p < 0,001$).

7.1.3. Terlipressin- und Albumingabe

Tabelle 10 zeigt die Dauer und die kumulativen Dosen der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin im Gesamtkollektiv. Im Mittel erhielten alle Patienten über einen Zeitraum von 6,7 Tagen eine kumulative Terlipressindosis von 26,2 mg und eine kumulative Humanalbumindosis von 254,8 g.

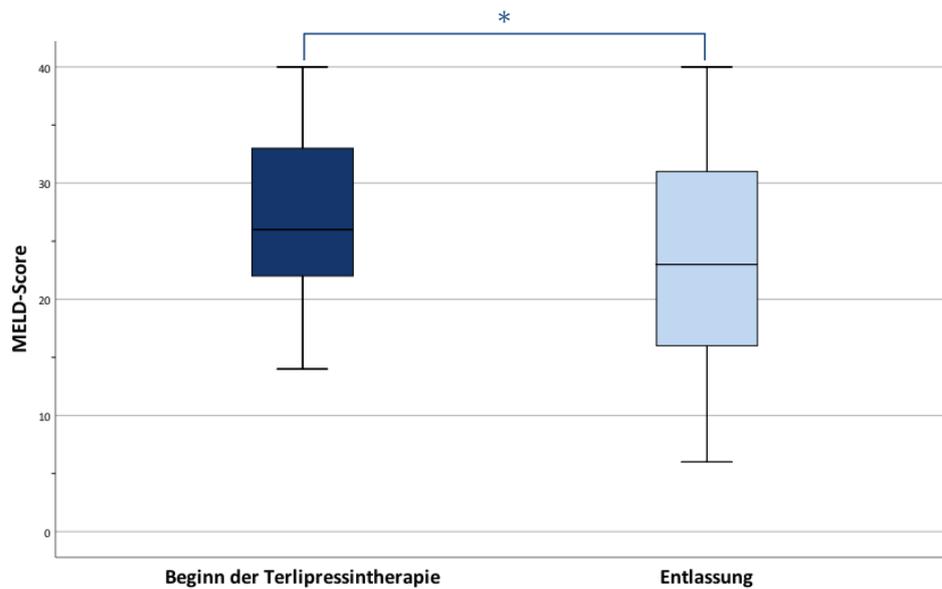
Tabelle 10: Dauer und Dosisangaben der Therapie mit Terlipressin und Albumin

N=282	Mittelwert ± SD	Median	Range
Dauer der Terlipressintherapie [d]	6,7 ± 3,8	6,0	2 – 22
Kumulative Terlipressindosis [mg]	26,2 ± 18,6	20,0	3,0 – 134,0
Kumulative Albumindosis [g]	254,8 ± 163,2	220,0	10 – 880

7.1.4. Rückgang des MELD-Scores

Zu Beginn der Terlipressintherapie wies das Kollektiv einen medianen MELD-Score von 26 auf, dieser fiel auf einen medianen MELD-Score von 23 bei Entlassung (siehe

Abbildung 8; $p < 0,001$). Im Median ist der MELD-Score von Beginn der Terlipressintherapie bis zur Entlassung um 4 Punkte zurückgegangen.



MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Abb. 8: Vergleich des MELD-Scores zu Beginn der Terlipressintherapie und bei Entlassung ($p < 0,001$)

7.1.5. Ansprechraten gesamt

118 Patienten (42%) zeigten ein Ansprechen (9 davon zeigten ein partielles, 109 ein komplettes Ansprechen) auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin, 164 Patienten (58%) nicht (siehe Tabelle 11 und Abbildung 9). Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten, gelten als Responder; Patienten, die kein Ansprechen zeigten, als Non-Responder.

Tabelle 11: Responseraten gesamt

N=282		Alle Patienten	
Komplettes Ansprechen	109 (38,7%)	}	118 (41,8%) = Responder
Partielles Ansprechen	9 (3,2%)		
Kein Ansprechen	164 (58,2%)		= Non-Responder

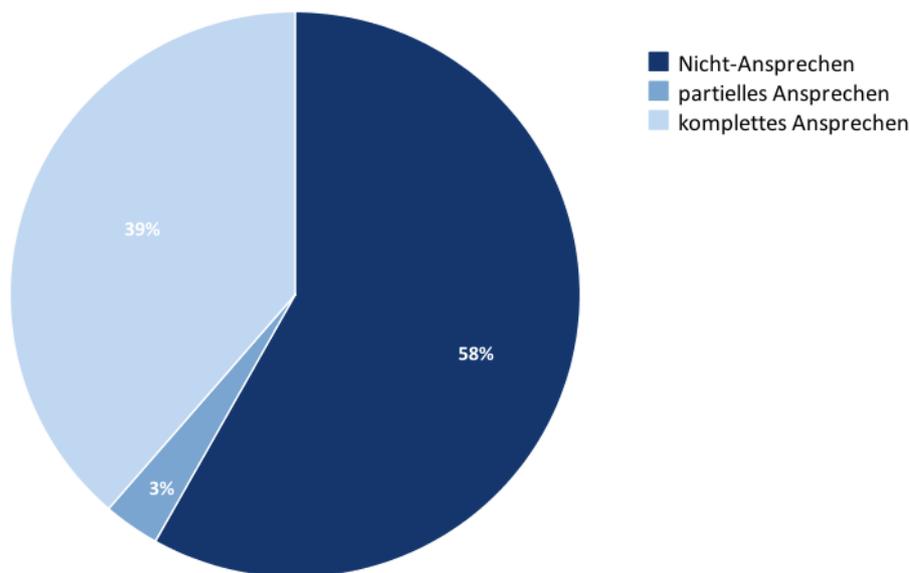


Abb. 9: Responderaten gesamt

7.1.6. HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2

Es wurden 172 Patienten (61%) wegen eines HRS Typ 1 und 110 Patienten (39%) wegen eines HRS Typ 2 behandelt. Kapitel 7.1.6.1 – 7.1.6.5 befassen sich mit Unterschieden zwischen diesen beiden Subgruppen.

7.1.6.1. Allgemeine und krankheitsspezifische Patientencharakteristika

Tabelle 12 stellt die Verteilung der allgemeinen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika unterteilt nach HRS Typ dar. Hierbei zeigt sich außer beim Child-Pugh-Stadium und beim MELD-Score kein Unterschied zwischen HRS Typ 1 und HRS Typ 2. Der deutlich höhere MELD-Score beim HRS Typ 1 lässt sich auf das definitionsgemäß höhere Serum-Kreatinin beim HRS Typ 1 zurückführen.

Tabelle 12: Allgemeine Patientencharakteristika unterteilt nach HRS Typ

N=282	HRS Typ 1 (N=172)	HRS Typ 2 (N=110)	p-Wert
Geschlecht			
• w	59 (34,3%)	32 (29,1%)	0,361
• m	113 (65,7%)	78 (70,9%)	
Alter [Jahre]			
Mittelwert ± SD	59,5 ± 11,7	59,2 ± 10,3	0,820
HCC			
• ja	38 (22,1%)	21 (19,1%)	0,545
• nein	134 (77,9%)	89 (80,9%)	

N=282	HRS Typ 1 (N=172)	HRS Typ 2 (N=110)	p-Wert
Child-Pugh-Stadium			
• A	0 (0%)	0 (0%)	0,045*
• B	31 (18,0%)	31 (28,2%)	
• C	141 (82,0%)	79 (71,8%)	
MELD-Score			
• Median	30,0	23,0	<0,001*
• Range	15 – 40	14 – 40	

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HRS: hepatorenales Syndrom; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

7.1.6.2. Laborchemische Patientencharakteristika

Tabelle 13 stellt unterschiedliche Laborcharakteristika zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ dar. Insgesamt kann gesagt werden, dass Patienten mit HRS Typ 1 im vorliegenden Kollektiv schwerer erkrankt waren als Patienten mit HRS Typ 2. Dies spiegelt sich in dem höheren medianen MELD-Score (siehe Tabelle 12) und den konstant statistisch signifikant höheren Laborwerten wider (außer INR).

Tabelle 13: Laborchemische Charakteristika zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ

N=282	HRS Typ 1 (N=172)	HRS Typ 2 (N=110)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	3,4 ± 1,2	2,3 ± 0,6	<0,001*
• Median	3,1	2,1	
• Range	1,5 – 7,2	1,5 – 5,1	
Serum-Bilirubin [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	10,5 ± 12,0	6,0 ± 8,2	0,001*
• Median	5,0	2,5	
• Range	0,4 – 47,9	0,4 – 38,5	
CRP [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	56,6 ± 50,6	44,8 ± 44,0	0,039*
• Median	41,5	28,5	
• Range	1,0 – 308,0	2,2 – 198,0	
INR			
• Mittelwert ± SD	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,7	0,101
• Median	1,6	1,6	
• Range	1,0 – 10,0	0,8 – 7,4	

CRP: C-reaktives Protein; INR: International Normalized Ratio

7.1.6.3. Terlipressin- und Albumingabe

Tabelle 14 zeigt die Dauer und die kumulativen Dosen der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin unterteilt nach HRS Typ. Keine dieser drei Größen unterschied sich

statistisch signifikant zwischen den HRS Typen ($p=0,508$, $p=0,639$ und $p=0,650$ respektive).

Tabelle 14: Dauer und Dosisangaben der Therapie mit Terlipressin und Albumin unterteilt nach HRS Typ

N=282	HRS Typ 1 (N=172)	HRS Typ 2 (N=110)	p-Wert
Dauer der Terlipressintherapie [d]			
• Mittelwert \pm SD	6,6 \pm 3,8	6,9 \pm 3,9	0,508
• Median	6,0	6,0	
• Range	2 – 19	2 – 22	
Kumulative Terlipressindosis [mg]			
• Mittelwert \pm SD	26,3 \pm 19,8	25,9 \pm 16,7	0,639
• Median	20,0	22,5	
• Range	3,0 – 134,0	4,0 – 104,0	
Kumulative Albumindosis [g]			
• Mittelwert \pm SD	255,6 \pm 169,9	253,7 \pm 152,6	0,650
• Median	220,0	220,0	
• Range	10 – 880	14 – 860	

HRS: hepatorenales Syndrom

7.1.6.4. Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie

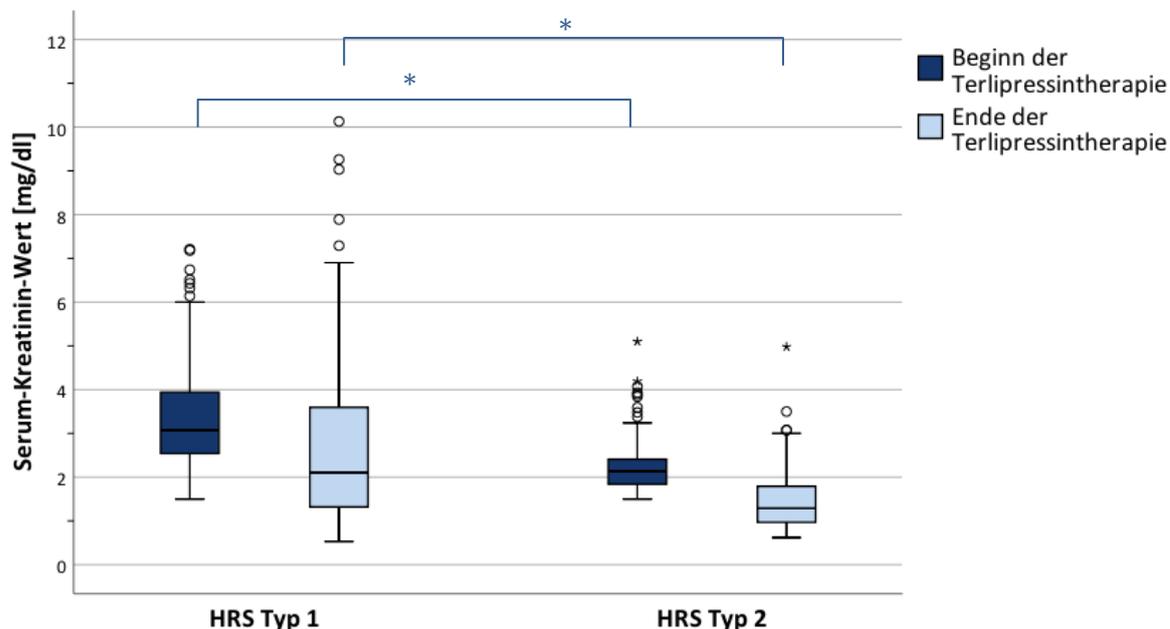
In Tabelle 15 sind die Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie dargestellt.

Tabelle 15: Serum-Kreatinin-Werte im Verlauf der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ

	HRS Typ 1 (N=172)	HRS Typ 2 (N=110)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl] zu Beginn der Terlipressintherapie			
• Mittelwert \pm SD	3,4 \pm 1,2	2,3 \pm 0,6	<0,001*
• Median	3,1	2,1	
• Range	1,5 – 7,2	1,5 – 5,1	
Serum-Kreatinin [mg/dl] zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert \pm SD	2,7 \pm 1,8	1,5 \pm 0,7	<0,001*
• Median	2,1	1,3	
• Range	0,5 – 10,1	0,6 – 5,0	
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert \pm SD	-0,7 \pm 1,6	-0,8 \pm 0,6	0,879
• Median	-0,8	-0,9	
• Range	-4,6 – 5,6	-3,2 – 0,8	

HRS: hepatorenales Syndrom

Beim HRS Typ 1 fällt die Kreatinin-Konzentration zwischen Beginn und Ende der Terlipressintherapie um im Median 0,8 mg/dl, beim HRS Typ 2 um im Median 0,9 mg/dl. Dieser mediane Abfall der Kreatinin-Konzentration zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem HRS Typ 1 und dem HRS Typ 2 ($p=0,879$).



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 10: Vergleich der Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie unterteilt nach HRS Typ ($p<0,001$ und $p<0,001$)

Abbildung 10 zeigt die Unterschiede der Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie zwischen HRS Typ 1 und 2. Diese unterscheiden sich zu Beginn und zum Ende der Terlipressintherapie jeweils statistisch signifikant zwischen dem HRS Typ 1 und 2 ($p<0,001$ und $p<0,001$).

7.1.6.5. Ansprechraten

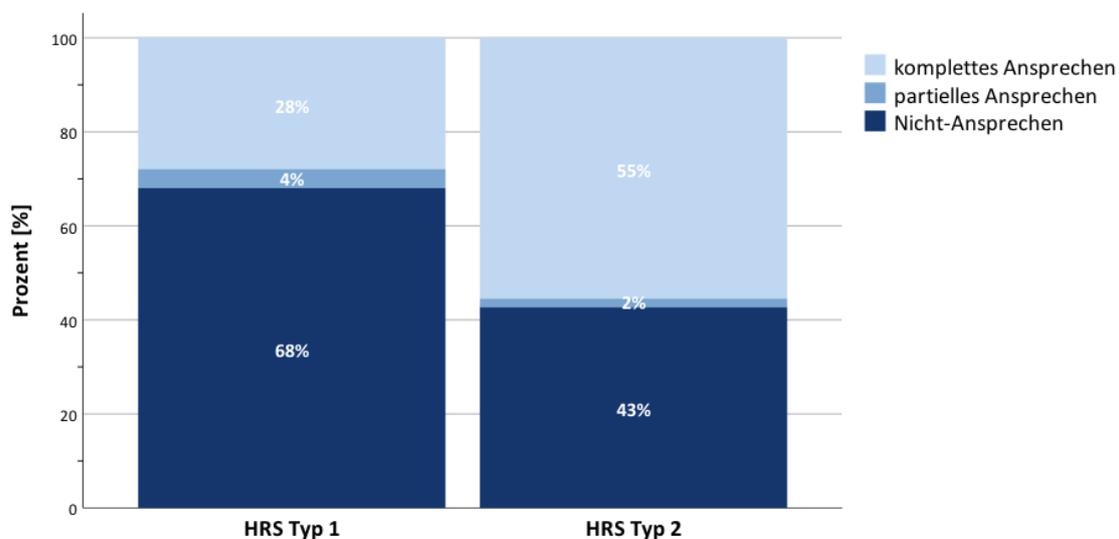
Beim HRS Typ 1 gelten 55 Patienten (32%) als Responder und 117 Patienten (68%) als Non-Responder; beim HRS Typ 2 63 (57%) als Responder und 47 (43%) als Non-Responder (siehe Tabelle 16 und Abbildung 11).

Tabelle 16: Responseraten unterteilt nach HRS Typ 1 und 2

N=282	HRS Typ 1 (N=172)	HRS Typ 2 (N=110)
Komplettes Ansprechen	48 (27,9%)	61 (55,5%)
Partielles Ansprechen	7 (4,1%)	2 (1,8%)
Jegliches Ansprechen = Responder	55 (32,0%)	63 (57,3%)
Kein Ansprechen = Non-Responder	117 (68,0%)	47 (42,7%)

HRS: hepatorenales Syndrom

Beim HRS Typ 2 ist die Responserate um 25% höher als beim HRS Typ 1; dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 11: Responseraten unterteilt nach HRS Typ

7.1.7. Responder vs. Non-Responder

Kapitel 7.1.7.1 – 7.1.7.6 befassen sich mit Unterschieden zwischen den 118 Respondern und 164 Non-Respondern.

7.1.7.1. Allgemeine und krankheitsspezifische Patientencharakteristika

Tabelle 17 stellt die Verteilung der allgemeinen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika unterteilt nach Responderstatus dar. Hierbei zeigt sich außer beim Child-Pugh-Stadium und beim MELD-Score noch ein Unterschied im Alter zwischen Respondern und Non-Respondern.

Tabelle 17: Allgemeine Patientencharakteristika unterteilt nach Responderstatus

N=282	Non-Responder (N=164)	Responder (N=118)	p-Wert
Geschlecht			
• w	50 (30,5%)	41 (34,7%)	0,451
• m	114 (69,5%)	77 (65,3%)	
Alter [Jahre]			
Mittelwert \pm SD	61,0 \pm 11,2	57,3 \pm 10,7	0,006*
HCC			
• ja	38 (23,2%)	21 (17,8%)	0,274
• nein	126 (76,8%)	97 (82,2%)	

N=282	Non-Responder (N=164)	Responder (N=118)	p-Wert
Child-Pugh-Stadium			
• A	0 (0%)	0 (0%)	0,045*
• B	31 (18,0%)	31 (28,2%)	
• C	141 (82,0%)	79 (71,8%)	
MELD-Score			
• Median	28,5	24,5	<0,001*
• Range	14 – 40	14 – 40	

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HRS: hepatorenales Syndrom; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

7.1.7.2. Laborchemische Patientencharakteristika

Tabelle 18 stellt unterschiedliche Laborcharakteristika zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus dar. Insgesamt scheinen Patienten, die kein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin gezeigt haben, schwerer erkrankt zu sein, als Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben. Dies zeigt sich besonders in dem signifikant höheren medianen MELD-Score (siehe Tabelle 17).

Tabelle 18: Laborchemische Charakteristika zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus

N=282	Non-Responder (N=164)	Responder (N=118)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	3,2 ± 1,2	2,6 ± 0,9	<0,001*
• Median	2,9	2,3	
• Range	1,5 – 7,2	1,6 – 6,7	
Serum-Bilirubin [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	10,4 ± 12,1	6,3 ± 8,2	0,002*
• Median	4,5	3,1	
• Range	0,4 – 47,8	0,4 – 47,9	
CRP [mg/dl]			
• Mittelwert ± SD	55,3 ± 52,8	47,4 ± 41,4	0,162
• Median	39,5	36,0	
• Range	1,0 – 308,0	2,2 – 171,0	
INR			
• Mittelwert ± SD	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,7	0,423
• Median	1,6	1,6	
• Range	0,9 – 10,0	0,8 – 7,4	

CRP: C-reaktives Protein; INR: International Normalized Ratio

7.1.7.3. Terlipressin- und Albumingabe

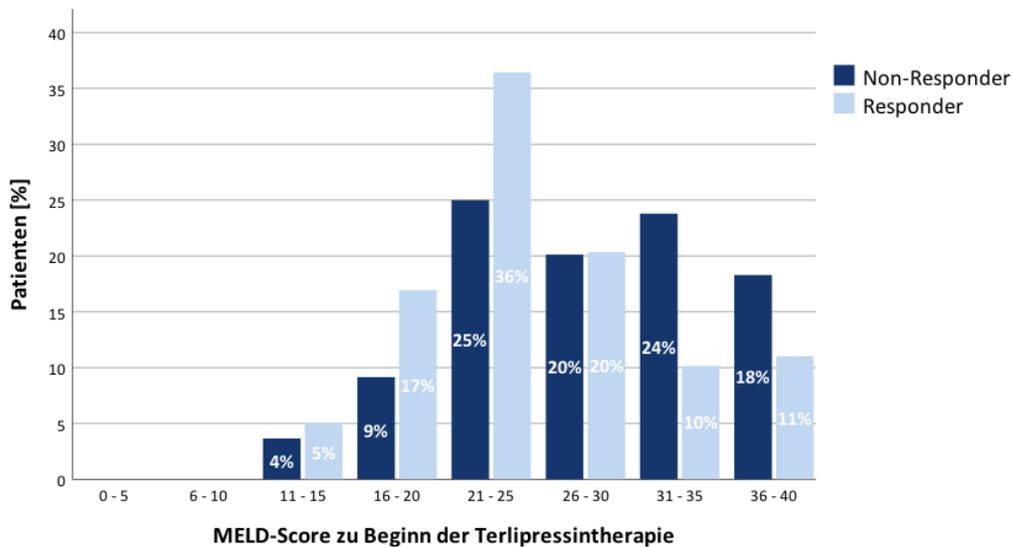
Tabelle 19 zeigt die Dauer und die kumulativen Dosen der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin unterteilt nach Responderstatus. Responder und Non-Responder unterscheiden sich weder in der Dauer der Terlipressintherapie noch den kumulativen Dosen an Terlipressin oder Humanalbumin ($p=0,131$, $p=0,141$ und $p=0,066$ respektive).

Tabelle 19: Dauer und Dosisangaben der Therapie mit Terlipressin und Albumin unterteilt nach Responderstatus

N=282	Non-Responder (N=164)	Responder (N=118)	p-Wert
Dauer der Terlipressintherapie [d]			
• Mittelwert \pm SD	6,7 \pm 4,2	6,8 \pm 3,1	0,131
• Median	6,0	6,0	
• Range	2 – 22	2 – 18	
Kumulative Terlipressindosis [mg]			
• Mittelwert \pm SD	26,0 \pm 20,1	26,5 \pm 16,3	0,141
• Median	20,0	24,0	
• Range	3,0 – 124,0	5,0 – 134,0	
Kumulative Albumindosis [g]			
• Mittelwert \pm SD	247,8 \pm 175,7	264,9 \pm 144,0	0,066
• Median	200,0	240,0	
• Range	10 – 880	14 – 760	

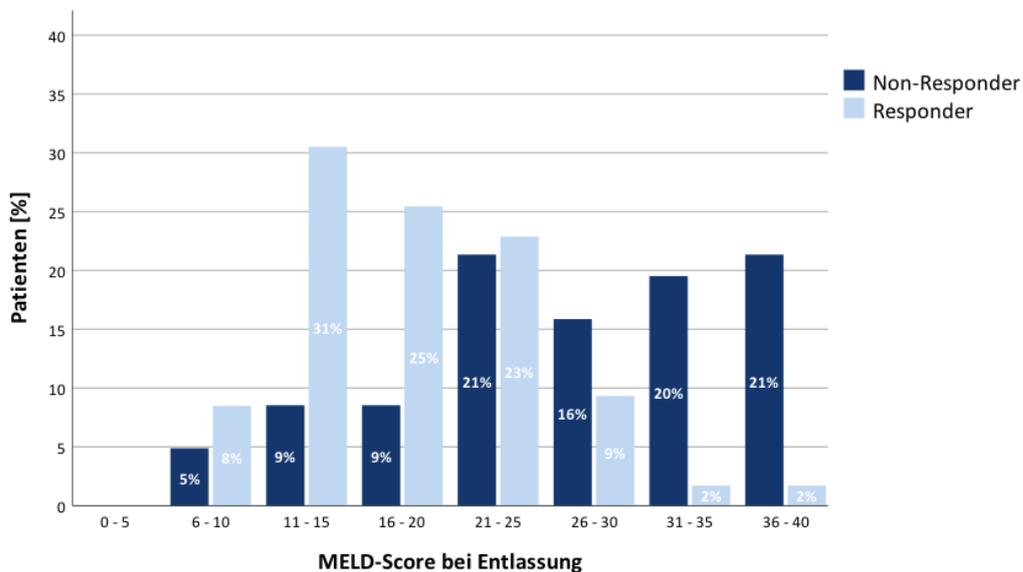
7.1.7.4. Rückgang im MELD-Score

Abbildung 12 und Abbildung 13 vergleichen die MELD-Scores zu Beginn der Terlipressintherapie und bei Entlassung je nach Responderstatus. Hier lassen sich schon einige Tendenzen ableiten; Patienten, die später kein Ansprechen auf die Terlipressintherapie zeigen würden, haben häufiger höhere MELD-Scores, als Patienten, die später ansprechen würden. Ebenso weisen Patienten, die ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie gezeigt haben, bei ihrer Entlassung eher niedrigere MELD-Scores auf, als Patienten, die nicht angesprochen haben.



MELD: Model for End-Stage Liver Disease

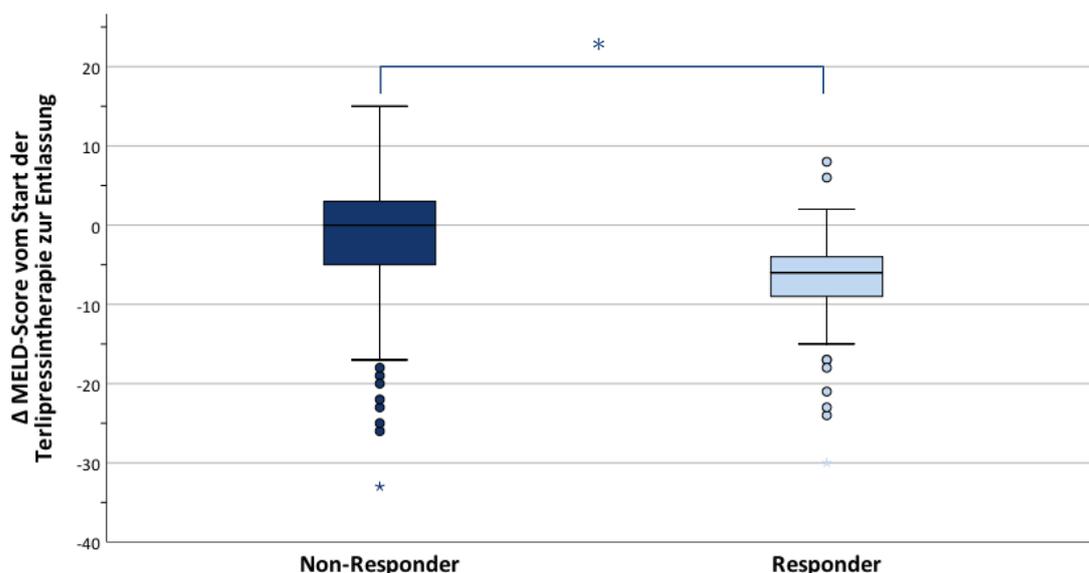
Abb. 12: MELD-Scores zu Beginn der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus



MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Abb. 13: MELD-Scores bei Entlassung unterteilt nach Responderstatus

Bei Non-Respondern zeigt sich kein statistisch signifikanter Rückgang im MELD-Score von Beginn der Terlipressintherapie bis zur Entlassung ($p=0,453$), bei Respondern hingegen schon ($p<0,001$). Bei Respondern zeigte sich im Median ein stärkerer Rückgang im MELD-Score (-6 Punkte), als bei Non-Respondern (0 Punkte), dieser Unterschied ist statistisch signifikant (siehe Abbildung 14; $p<0,001$).



MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Abb. 14: Differenz im MELD-Score von Beginn der Terlipressintherapie bis zu Entlassung unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)

7.1.7.5. Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie

Tabelle 20 sind die Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf unterteilt nach Responderstatus zu entnehmen. Im Sinne der Übersichtlichkeit wird hier nur eine Auswahl präsentiert; der vollständige Verlauf befindet sich im Anhang (Tabelle 30, S. 129).

Tabelle 20: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf unterteilt nach Responderstatus (Auswahl)

	Non-Responder (N=164)	Responder (N=118)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl] zu Beginn der Terlipressintherapie			
• Mittelwert \pm SD	3,2 \pm 1,3	2,6 \pm 0,9	<0,001*
• Median	2,9	2,3	
• Range	1,5 – 7,2	1,6 – 6,7	
Serum-Kreatinin [mg/dl] zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert \pm SD	3,0 \pm 1,7	1,2 \pm 0,3	<0,001*
• Median	2,5	1,1	
• Range	0,7 – 10,1	0,5 – 2,3	
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert \pm SD	-0,3 \pm 1,4	-1,4 \pm 0,8	<0,001*
• Median	-0,3	-1,2	
• Range	-4,6 – 5,6	-4,4 – -0,2	

Abbildung 15 zeigt die Unterschiede der Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf der Terlipressintherapie zwischen Respondern und Non-Respondern. Diese

unterscheiden sich zu Beginn und zum Ende der Terlipressintherapie jeweils statistisch signifikant zwischen Respondern und Non-Respondern ($p < 0,001$ und $p < 0,001$).

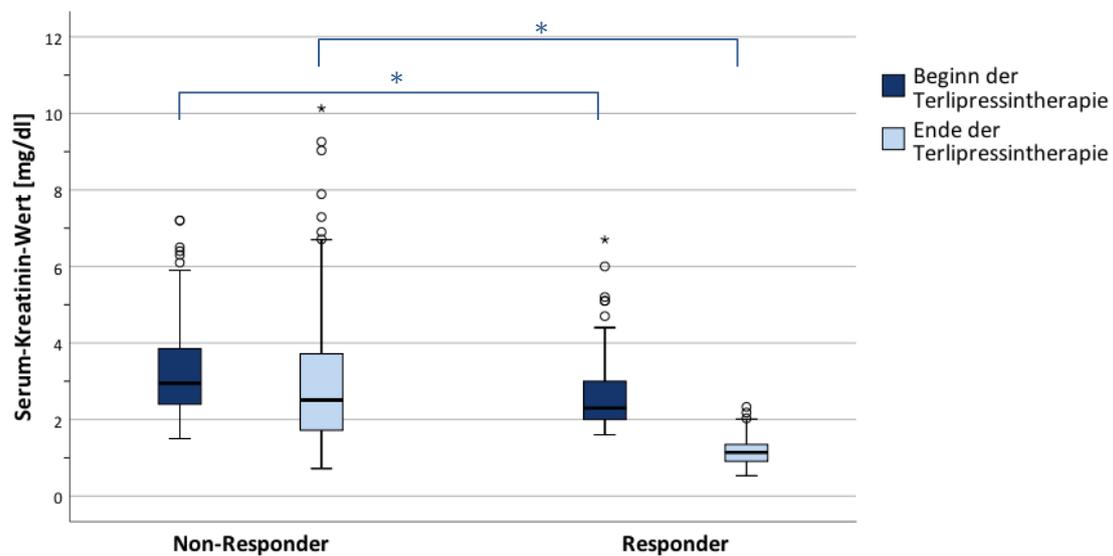


Abb. 15: Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$ und $p < 0,001$)

Wie in Tabelle 20 ersichtlich, fällt bei Respondern die Kreatinin-Konzentration zwischen Beginn und Ende der Terlipressintherapie um im Median 1,2 mg/dl, bei Non-Respondern nur um im Median 0,3 mg/dl. Dieser Unterschied im medianen Abfall der Kreatinin-Konzentration von Beginn bis Ende der Therapie zwischen Respondern und Non-Respondern ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Noch größer ist die Differenz der medianen Abfälle der Serum-Kreatinin-Konzentration von Beginn bis zum Ende der Terlipressintherapie zwischen Respondern und Non-Respondern in der Untergruppe des HRS Typ 1 (siehe Tabelle 31 und Abbildung 34 im Anhang, S. 130). Hier fällt bei Respondern die Kreatinin-Konzentration zwischen Beginn und Ende der Terlipressintherapie um im Median 1,7 mg/dl, bei Non-Respondern nur um im Median 0,1 mg/dl ($p < 0,001$).

Nicht so deutlich wie im Gesamtkollektiv ist die Differenz der medianen Abfälle der Serum-Kreatinin-Konzentration von Beginn bis zum Ende der Terlipressintherapie zwischen Respondern und Non-Respondern in der Untergruppe des HRS Typ 2 (siehe Tabelle 32 und Abbildung 35 im Anhang, S. 131). Hier fällt bei Respondern die Kreatinin-Konzentration zwischen Beginn und Ende der Terlipressintherapie um im Median 1,1 mg/dl, bei Non-Respondern nur um im Median 0,4 mg/dl ($p < 0,001$).

7.1.7.6. Diurese im Verlauf der Terlipressintherapie

Insgesamt wurde bei 160 Patienten durchgehend die Diurese erhoben. Tabelle 21 zeigt die Diurese im Verlauf der Terlipressintherapie unterteilt nach Responderstatus.

Tabelle 21: Diurese im Verlauf unterteilt nach Responderstatus

	Non-Responder (N=91)	Responder (N=69)	p-Wert
Diurese zu Beginn der Terlipressintherapie [ml]			
• Mittelwert ± SD	702,9 ± 599,4	887,9 ± 633,4	0,009*
• Median	600,0	700,0	
• Range	50 – 3950	100 – 2850	
Diurese an Tag 3 der Terlipressintherapie [ml]			
• Mittelwert ± SD	759,3 ± 557,8	1049,5 ± 581,4	<0,001*
• Median	600,0	1000,0	
• Range	0 – 3000	50 – 3000	
Diurese zum Ende der Terlipressintherapie [ml]			
• Mittelwert ± SD	725,0 ± 652,3	1021,3 ± 465,5	<0,001*
• Median	500,0	920,0	
• Range	40 – 3670	300 – 2500	
Δ Diurese vom Start zum Ende der Terlipressintherapie [ml]			
• Mittelwert ± SD	42,3 ± 690,3	89,9 ± 654,1	0,228
• Median	0,0	100,0	
• Range	-2250 – 3410	-1750 – 1600	

Die Diurese zu Beginn, an Tag 3 und zu Ende der Terlipressintherapie zeigt jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern ($p=0,009$, $p<0,001$ und $p<0,001$ respektive). Bei den Respondern zeigt sich im Median vom Beginn bis zum Ende der Terlipressintherapie ein Anstieg in der Diurese um 100ml ($p=0,093$) im Gegensatz zu keinem Anstieg bei den Non-Respondern (medianer Anstieg: 0ml; $p=0,602$). Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied im medianen Anstieg der Diurese von Beginn bis Ende der Therapie je nach Responderstatus ($p=0,228$).

7.1.8. Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie

In den Kapiteln 7.1.8.1 & 7.1.8.2 werden verschiedene Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen hin untersucht. In Kapitel 7.1.8.3 folgt die Untersuchung auf unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin.

7.1.8.1. Binäre Merkmale

Tabelle 22 stellt binäre Merkmale in ihrer Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin dar.

Tabelle 22: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen

N=282	Nicht-Ansprechen (N=164)	Ansprechen (N=118)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
HRS Typ					
• HRS Typ 1	117 (71,3%)	55 (46,6%)	<0,001*	2,851	[1,738 ; 4,680]
• HRS Typ 2	47 (28,7%)	63 (53,4%)			
Geschlecht					
• Weiblich	50 (30,5%)	41 (34,7%)	0,451	0,824	[0,498 ; 1,364]
• Männlich	114 (69,5%)	77 (65,3%)			
MAP-Anstieg Anfang – Tag 3					
• <5 mmHg	100 (70,9%)	61 (53,0%)	0,003*	2,159	[1,289 ; 3,617]
• ≥5 mmHg	41 (29,1%)	54 (47,0%)			
HCC					
• Nein	126 (76,8%)	97 (82,2%)	0,274	0,718	[0,396 ; 1,302]
• Ja	38 (23,2%)	21 (17,8%)			
Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme					
• A	0 (0%)	0 (0%)	0,758	0,914	[0,518 ; 1,616]
• B	35 (21,3%)	27 (22,9%)			
• C	129 (78,7%)	91 (77,1%)			
Kreatinin-Wert bei Aufnahme					
• <3 mg/dl	113 (68,9%)	98 (83,1%)	0,007*	0,452	[0,252 ; 0,811]
• ≥3 mg/dl	51 (41,3%)	20 (16,9%)			
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie					
• <3 mg/dl	86 (52,4%)	89 (75,4%)	<0,001*	0,359	[0,214 ; 0,604]
• ≥3 mg/dl	78 (47,6%)	29 (24,6%)			
Kreatinin-Abfall vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie					
• <0,5 mg/dl	119 (72,6%)	38 (32,2%)	<0,001*	5,567	[3,322 ; 9,331]
• ≥0,5 mg/dl	45 (27,4%)	80 (67,8%)			
Serum-Bilirubin-Wert bei Aufnahme					
• <7,5 mg/dl	95 (57,9%)	93 (78,8%)	<0,001*	0,370	[0,216 ; 0,635]
• ≥7,5 mg/dl	69 (42,1%)	25 (21,2%)			

N=282	Nicht-Ansprechen (N=164)	Ansprechen (N=118)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Aszites bei Aufnahme					
• Grad 1 – 2	23 (14,0%)	13 (11,0%)	0,455	1,318	[0,638 ; 2,722]
• Grad 3	141 (86,0%)	105 (89,0%)			

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HRS: hepatorenales Syndrom; MAP: mittlerer arterieller Druck

Der Chi²-Test zeigt für den HRS Typ, den MAP-Anstieg vom Anfang bis Tag 3, die Serum-Kreatinin-Konzentration am Aufnahmetag, sowie zu Beginn der Terlipressintherapie, den Serum-Kreatinin-Abfall vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie und die Serum-Bilirubin-Konzentration am Aufnahmetag einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Responderstatus (siehe Tabelle 22).

Für die anderen Variablen (Geschlecht, HCC, Child-Pugh-Stadium und Aszitesmenge bei Aufnahme) kann keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden.

Beim HRS Typ 1 zeigt der Chi²-Test lediglich für einen MAP-Anstieg ≥ 5 mmHg vom Anfang bis Tag 3, einen Serum-Kreatinin-Abfall $\geq 0,5$ mg/dl vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie und eine Serum-Bilirubin-Konzentration $\geq 7,5$ mg/dl am Aufnahmetag einen signifikanten Zusammenhang mit einem Ansprechen auf die Terlipressintherapie (siehe Tabelle 33 im Anhang, S. 132).

Beim HRS Typ 2 zeigt der Chi²-Test lediglich für eine Serum-Kreatinin-Konzentration < 3 mg/dl am Aufnahmetag und zu Beginn der Terlipressintherapie, einen Serum-Kreatinin-Abfall $\geq 0,5$ mg/dl vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie und eine Serum-Bilirubin-Konzentration $< 7,5$ mg/dl am Aufnahmetag einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem Ansprechen auf die Terlipressintherapie (siehe Tabelle 34 im Anhang, S. 133).

7.1.8.2. Stetige Merkmale

Tabelle 23 stellt stetige Merkmale in ihrer Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin dar. Wie in Kapitel 6.3 erläutert, erfolgte die Testung mittels logtransformiertem T-Test. Die Variablen Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie und Δ MAP Anfang – Tag 3 der Terlipressintherapie wurden nicht logtransformiert, da sie negative Daten enthielten. Ebenso wurde der MELD-Score nicht logtransformiert. Bei diesen Variablen entspricht die in der Tabelle aufgeführte relative Differenz also der tatsächlichen Differenz.

Tabelle 23: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen

N=282	Nicht-Ansprechen (N=164)	Ansprechen (N=118)	p-Wert	Relative Differenz	95%-Konfidenzintervall
Alter	\bar{x} = 59,8	\bar{x} = 56,2	0,011*	1,065	[1,015 ; 1,117]
MELD-Score zu Anfang der Terlipressintherapie	\bar{x} = 28,7	\bar{x} = 25,5	<0,001*	3,138	[1,503 ; 4,773]
Diurese zu Anfang der Terlipressintherapie [ml]	\bar{x} = 517,4	\bar{x} = 696,3	0,006*	0,743	[0,602 ; 0,916]
Kreatinin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 2,23	\bar{x} = 1,91	0,012*	1,166	[1,035 ; 1,314]
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 3,03	\bar{x} = 2,48	<0,001*	1,221	[1,131 ; 1,319]
Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = -0,12	\bar{x} = -0,85	<0,001*	0,726	[0,543 ; 0,910]
CRP zu Anfang der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 36,07	\bar{x} = 29,72	0,123	1,214	[0,949 ; 1,554]
Bilirubin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 5,31	\bar{x} = 4,15	0,068	1,279	[0,982 ; 1,666]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 5,06	\bar{x} = 3,64	0,016*	1,388	[1,062 ; 1,813]
Δ MAP Anfang – Tag 3 der Terlipressintherapie [mmHg]	\bar{x} = 1,5	\bar{x} = 4,0	0,105	-2,454	[-5,424 ; 0,517]

CRP: C-reaktives Protein; MAP: mittlerer arterieller Druck; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Im T-Test der stetigen Variablen zeigt sich im Gesamtkollektiv ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Ansprechen bei einem jüngeren Alter, einem niedrigeren MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, einer höheren Diurese bei Beginn der Terlipressintherapie, einer niedrigeren Serum-Kreatinin-Konzentration am Aufnahmetag und zu Beginn der Terlipressintherapie, einem höheren mittleren Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie und einer niedrigeren Serum-Bilirubin-Konzentration bei Beginn der Terlipressintherapie.

Wird das HRS Typ 1 separat betrachtet, zeigt sich im T-Test der stetigen Variablen ein signifikanter Zusammenhang mit einem Ansprechen bei folgenden Variablen: höhere Diurese bei Beginn der Terlipressintherapie, niedrigere Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie und höherer mittlerer Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie ($p=0,022$, $p=0,033$ und $p<0,001$ respektive). Anders als im Gesamtkollektiv konnte für das HRS Typ 1 keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem jüngeren Alter, einer niedrigeren Serum-Bilirubin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie oder einer niedrigeren Serum-Kreatinin-Konzentration am Aufnahmetag und einem Ansprechen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 35 im Anhang, S. 134).

In der Untergruppe des HRS Typ 2 zeigt sich im T-Test der stetigen Variablen für ein jüngeres Alter, eine niedrigere Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie, einem höheren mittleren Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration von Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie und einem höheren Anstieg des mittleren arteriellen Drucks von Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Ansprechen ($p=0,022$, $p=0,024$, $p<0,001$ und $p=0,028$). Anders als im Gesamtkollektiv, konnte für das HRS Typ 2 keine signifikante Assoziation zwischen einer höheren Diurese zu Beginn der Terlipressintherapie, einer niedrigeren Serum-Bilirubin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie oder einer niedrigeren Serum-Kreatinin-Konzentration am Aufnahmetag nachgewiesen werden (siehe Tabelle 36 im Anhang, S. 135).

7.1.8.3. Unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen

In Tabelle 24 ist das binär logistische Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin dargestellt. In die binär logistische Regression wurden zunächst alle Variablen aufgenommen, die im Chi²-Test oder im T-Test der univariaten Analysen (Kapitel 7.1.8.1 & 7.1.8.2) einen p-Wert $<0,1$ aufwiesen. Hierbei wurden bei Laborwerten jedoch nur die stetigen Variablen berücksichtigt. Alter und Geschlecht wurden ungeachtet ihres p-Wertes aufgenommen. Die Diurese wurde nicht aufgenommen, da sie nicht bei allen Patienten erhoben wurde. Die Variablenauswahl erfolgte mit dem Vorwärts LR-Modus (Likelihood-ratio), was bedeutet, dass in die Regressionsgleichung schrittweise jeweils die Variable aufgenommen wurde, die den

nächstgrößeren Beitrag zur Regressionsgleichung leistet, bis zu einem p-Wert für die Güte des Regressionsmodells von 0,05.

Tabelle 24: Binär logistisches Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%-KI für Exp(B)
Alter	-0,028	0,015	3,804	1	0,051	0,972	[0,945; 1,000]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie	-0,040	0,017	5,830	1	0,016*	0,961	[0,930; 0,993]
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie	-1,051	0,203	26,688	1	<0,001*	0,350	[0,235; 0,521]
Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressin- therapie	-1,807	0,275	43,285	1	<0,001*	0,164	[0,096; 0,281]
Konstante	3,667	1,016	13,030	1	<0,001*	39,116	

Laut diesem Regressionsmodell sind das Alter, der Bilirubin- und Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie und der Δ Kreatinin-Wert vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin.

Folgende Variablen wurden ebenfalls bedacht, fanden sich jedoch nicht in der Regressionsgleichung wieder:

- Geschlecht
- HRS Typ
- MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie
- Kreatinin-Wert bei Aufnahme
- Bilirubin-Wert bei Aufnahme

7.1.9. Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes

72 Patienten (25,5%) verstarben während des stationären Aufenthaltes, im Mittel nach $18,2 \pm 14,2$ Tagen (Median: 17 Tage). Von diesen 72 Patienten hatten 53 ein HRS Typ 1, 19 ein HRS Typ 2 (mediane Zeit bis zum Versterben bei HRS Typ 1: 17 Tage, bei HRS Typ 2: 19 Tage). 61 Patienten hatten nicht auf die Therapie mit Terlipressin angesprochen, nur 11 Patienten waren als Responder gewertet.

In den Kapiteln 7.1.9.1 & 7.1.9.2 werden verschiedene Merkmale auf eine Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes hin untersucht. In Kapitel 7.1.9.3 folgt die Untersuchung auf unabhängige Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes.

7.1.9.1. Binäre Merkmale

Tabelle 25 stellt binäre Merkmale in ihrer Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes dar.

Tabelle 25: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes

N=282	Stationären Aufenthalt überlebt (N=210)	Verstorben im stationären Aufenthalt (N=72)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
HRS Typ					
• HRS Typ 1	119 (56,7%)	53 (73,6%)	0,011*	0,469	[0,260 ; 0,846]
• HRS Typ 2	91 (43,3%)	19 (26,4%)			
Responderstatus					
• Non-Responder	103 (49,0%)	61 (84,7%)	<0,001*	0,174	[0,086 ; 0,348]
• Responder	107 (51,0%)	11 (15,3%)			
Geschlecht					
• Weiblich	68 (32,4%)	23 (31,9%)	0,945	1,020	[0,575 ; 1,810]
• Männlich	142 (67,6%)	49 (68,1%)			
HCC					
• Nein	165 (78,6%)	58 (80,6%)	0,721	0,885	[0,453 ; 1,730]
• Ja	45 (21,4%)	14 (19,4%)			
Aszites bei Aufnahme					
• Grad 1 – 2	30 (14,3%)	6 (8,3%)	0,192	1,833	[0,730 ; 4,604]
• Grad 3	188 (85,7%)	60 (91,7%)			
HE bei Aufnahme					
• Grad 0 – 1	154 (73,3%)	36 (50,0%)	<0,001*	2,750	[1,580 ; 4,786]
• Grad 2 – 4	56 (26,7%)	36 (50,0%)			
Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme					
• A	0 (0%)	0 (0%)	0,207	1,563	[0,779 ; 3,135]
• B	50 (23,8%)	12 (16,7%)			
• C	160 (76,2%)	60 (83,3%)			

N=282	Stationären Aufenthalt überlebt (N=210)	Verstorben im stationären Aufenthalt (N=72)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Serum-Bilirubin-Wert bei Aufnahme					
• <7,5 mg/dl	147 (70,0%)	41 (56,9%)	0,043*	1,764	[1,016 ; 3,064]
• ≥7,5 mg/dl	63 (30,0%)	31 (43,1%)			
Kreatinin-Wert bei Aufnahme					
• <3 mg/dl	161 (76,7%)	50 (69,4%)	0,223	1,446	[0,798 ; 2,620]
• ≥3 mg/dl	49 (23,3%)	22 (30,6%)			
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie					
• <3 mg/dl	140 (66,7%)	35 (48,6%)	0,006*	2,114	[1,227 ; 3,643]
• ≥3 mg/dl	70 (33,3%)	37 (51,4%)			
Kreatinin-Abfall vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie					
• <0,5 mg/dl	109 (51,9%)	48 (66,7%)	0,030*	0,540	[0,308 ; 0,944]
• ≥0,5 mg/dl	101 (48,1%)	24 (33,3%)			
MAP-Anstieg Anfang – Tag 3					
• <5 mmHg	115 (58,7%)	46 (76,7%)	0,012*	0,432	[0,223 ; 0,838]
• ≥5 mmHg	81 (41,3%)	14 (23,3%)			

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HE: hepatische Enzephalopathie; HRS: hepatorenales Syndrom; MAP: mittlerer arterieller Druck

Nicht in Tabelle ersichtlich: Bei Patienten mit HRS Typ 1 verstarben 30,8% während des stationären Aufenthaltes, beim HRS Typ 2 verstarben lediglich 17,3% in diesem Zeitraum. Demnach überlebten beim HRS Typ 1 69,2% den stationären Aufenthalt, beim HRS Typ 2 waren es 82,7%. Non-Responder verstarben zu 37,2% während des stationären Aufenthaltes, bei den Respondern waren es nur 9,3%. Demnach überlebten 62,8% der Non-Responder den stationären Aufenthalt, bei den Respondern waren es 90,7%. Patienten, die bei Aufnahme einen HE-Grad 2 – 4 hatten, verstarben zu 39,1% während des stationären Aufenthaltes, die mit einem niedrigeren HE-Grad nur zu 18,9%. Es überlebten 81,1% der Patienten mit einem HE-Grad 0 – 1, bei einem HE-Grad 2 – 4 waren es nur 60,9%.

Von den Patienten, die zu Beginn der Terlipressintherapie eine Serum-Kreatinin-Konzentration <3 mg/dl zeigten, verstarben 20,0% im stationären Aufenthalt, von denen mit Serum-Kreatinin-Konzentrationen ≥3 mg/dl 34,6%. Hingegen überlebten den

stationären Aufenthalt 80,0% der Patienten, die zu Beginn der Terlipressintherapie eine Serum-Kreatinin-Konzentration <3 mg/dl zeigten, bei Serum-Kreatinin-Konzentrationen ≥ 3 mg/dl überlebten nur 65,4%. Von den Patienten, die innerhalb der ersten 3 Tage nach Terlipressinbeginn einen Abfall in der Serum-Kreatinin-Konzentration $<0,5$ mg/dl zeigten, verstarben 30,6% während des stationären Aufenthaltes, 69,4% lebten länger. Von den Patienten allerdings, die einen Abfall in der Serum-Kreatinin-Konzentration $\geq 0,5$ mg/dl zeigten, verstarben nur 19,2% innerhalb dieses Zeitraums, 80,8% überlebten länger. Von den Patienten, die innerhalb der ersten 3 Tage nach Terlipressinbeginn einen Anstieg des mittleren arteriellen Drucks <5 mmHg zeigten, verstarben 28,6% während des stationären Aufenthaltes, 71,4% lebten länger. Von den Patienten allerdings, die einen Anstieg des mittleren arteriellen Drucks ≥ 5 mmHg zeigten, verstarben nur 14,7% innerhalb dieses Zeitraums, 85,3% überlebten länger. Der Chi²-Test zeigt für das HRS Typ 1, einen negativen Responderstatus, einen HE-Grad 2 – 4 bei Aufnahme, eine Serum-Kreatinin-Konzentration ≥ 3 mg/dl zu Beginn der Terlipressintherapie, einen Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration bis Tag 3 $<0,5$ mg/dl und einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks <5 mmHg von Beginn bis Tag 3 einen signifikanten Zusammenhang mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes ($p=0,011$, $p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,030$ und $p=0,012$ respektive).

7.1.9.2. Stetige Merkmale

Tabelle 26 stellt stetige Merkmale in ihrer Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes dar. Wie in Kapitel 6.3 erläutert, erfolgte die Testung mittels logtransformiertem T-Test. Die Variablen Δ Kreatinin-Wert vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie und Δ MAP Anfang bis Tag 3 der Terlipressintherapie wurden nicht logtransformiert, da sie negative Daten enthielten. Ebenso wurde der MELD-Score nicht logtransformiert. Bei diesen Variablen entspricht die in der Tabelle aufgeführte relative Differenz also der tatsächlichen Differenz.

Tabelle 26: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes

N=282	Stationären Aufenthalt überlebt (N=210)	Verstorben im stationären Aufenthalt (N=72)	p-Wert	Relative Differenz	95%-Konfidenzintervall
Alter	\bar{x} = 57,8	\bar{x} = 59,6	0,262	0,969	[0,917 ; 1,024]
MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie	\bar{x} = 26,4	\bar{x} = 30,1	<0,001*	-3,674	[-5,573 ; -1,775]
Diurese zu Anfang der Terlipressintherapie [ml]	\bar{x} = 593,7	\bar{x} = 563,8	0,675	1,053	[0,826 ; 1,342]
Kreatinin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 2,07	\bar{x} = 2,14	0,667	0,969	[0,836 ; 1,122]
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 2,68	\bar{x} = 3,13	0,001*	0,856	[0,782 ; 0,938]
Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = -0,47	\bar{x} = -0,32	0,227	-0,149	[-0,392 ; 0,093]
CRP zu Anfang der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 30,99	\bar{x} = 40,91	0,051	0,758	[0,573 ; 1,001]
Bilirubin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 4,46	\bar{x} = 5,89	0,080	0,758	[0,556 ; 1,034]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 4,09	\bar{x} = 5,51	0,063	0,742	[0,542 ; 1,017]
Δ MAP Anfang – Tag 3 der Terlipressintherapie [mmHg]	\bar{x} = 3,1	\bar{x} = 1,1	0,193	2,021	[-1,035 ; 5,076]

CRP: C-reaktives Protein; MAP: mittlerer arterieller Druck; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Im T-Test der stetigen Variablen zeigt sich im Gesamtkollektiv lediglich für den MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie und den Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes ($p < 0,001$ und $p = 0,001$ respektive).

7.1.9.3. Unabhängige Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes

In Tabelle 27 ist das binär logistische Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin dargestellt. In die binär logistische Regression wurden zunächst alle Variablen aufgenommen, die im Chi²-Test oder im T-Test der univariaten Analysen einen p-Wert <0,1 aufwiesen. Hierbei wurden bei Laborwerten jedoch nur die stetigen Variablen berücksichtigt. Alter und Geschlecht wurden ungeachtet ihres p-Wertes aufgenommen. Die Variablenauswahl erfolgte mit dem Vorwärts LR-Modus (Likelihood-ratio), was bedeutet, dass in die Regressionsgleichung schrittweise jeweils die Variable aufgenommen wurde, die den nächst-größeren Beitrag zur Regressionsgleichung leistet, bis zu einem p-Wert für die Güte des Regressionsmodells von 0,05.

Tabelle 27: Binär logistisches Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%-KI für Exp(B)
MELD-Score zu Beginn der Terlipressin- therapie	0,101	0,032	10,007	1	0,002*	1,106	[1,039; 1,177]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressin- therapie	-0,045	0,019	5,404	1	0,020*	0,956	[0,920; 0,993]
Negativer Responderstatus	1,821	0,381	22,848	1	<0,001*	6,175	[2,927; 13,027]
HE-Grad bei Aufnahme 0 – 1	-1,034	0,316	10,678	1	0,001*	0,356	[0,191; 0,661]
Konstante	-4,120	0,893	21,277	1	<0,001*	0,016	

HE: hepatische Enzephalopathie; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Laut diesem Regressionsmodell sind ein höherer MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, ein niedrigerer Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie, ein negativer Responderstatus und ein HE-Grad 2 – 4 bei Aufnahme unabhängige Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes.

Folgende Variablen wurden ebenfalls bedacht, fanden sich jedoch nicht in der Regressionsgleichung wieder:

- Geschlecht
- HRS Typ
- Alter

- Bilirubin-Wert bei Aufnahme
- CRP-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie
- Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie

Hierbei muss bedacht werden, dass alle Variablen, die zuvor ein statistisch signifikanter Prädiktor für ein Ansprechen sind, letztendlich auch hier mit in das Risiko während des stationären Aufenthaltes zu versterben einspielen.

7.1.10. Überleben

Von 282 Patienten sind im Studienzeitraum 178 Patienten (63,1%) verstorben, 72 davon noch während desselben stationären Aufenthaltes.

7.1.10.1. Todesursachen

Die Haupttodesursachen sind in Abbildung 16 dargestellt. Da viele Patienten zu Hause verstorben sind, war bei den meisten Patienten (34,8%) die Todesursache nicht zu ermitteln und somit als unbekannt eingestuft.

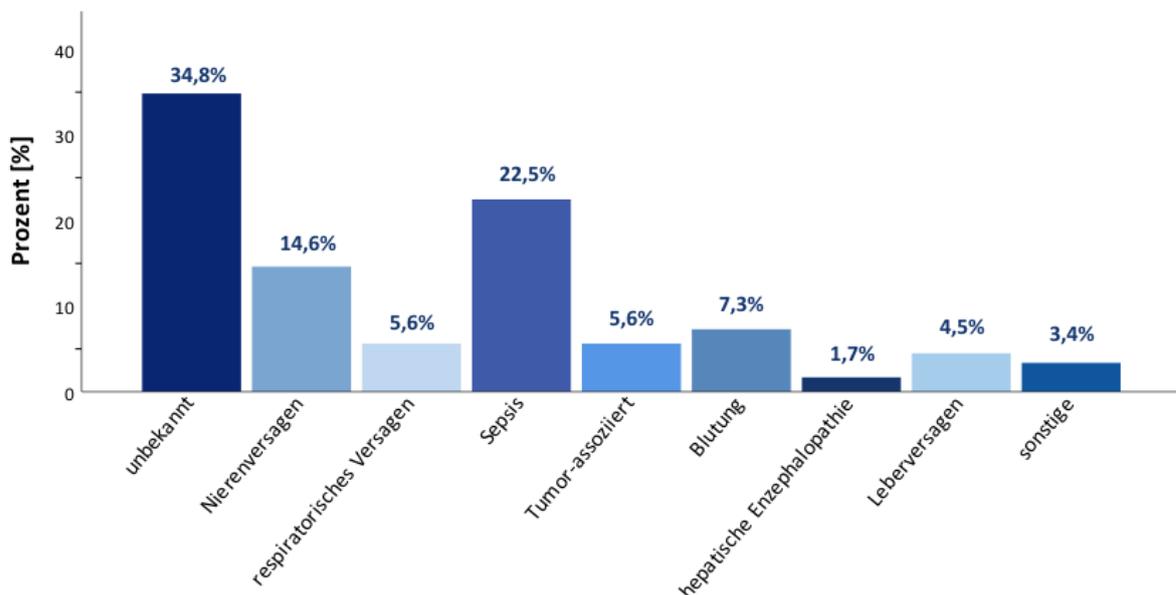


Abb. 16: Haupttodesursachen des Kollektivs

7.1.10.2. Gesamtüberleben

Im Beobachtungszeitraum sind 178 von 282 Patienten (63,1%) verstorben, 104 Patienten (36,9%) lebten zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch, oder waren lost im follow-up; letztere wurden am Tag des letzten gesicherten Überlebens zensiert. Abbildung 17 zeigt die Gesamtüberlebenszeit im Kaplan-Meier-Schätzer. Das mediane

Gesamtüberleben beträgt 81 Tage. Es ergibt sich ein 30- bzw. 90-Tages-Überleben von 68,8% bzw. 47,6% respektive.

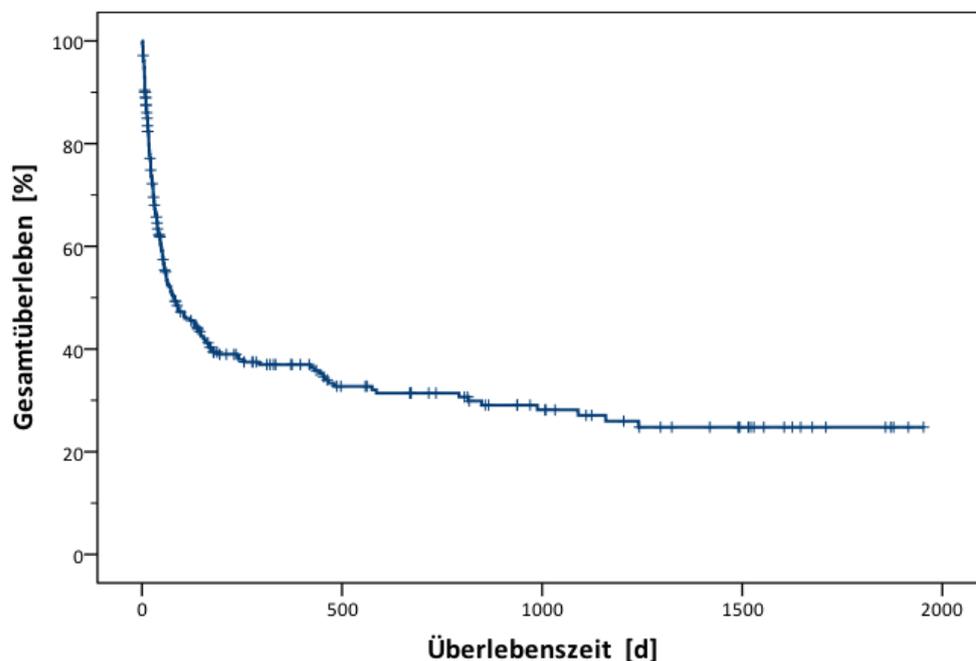
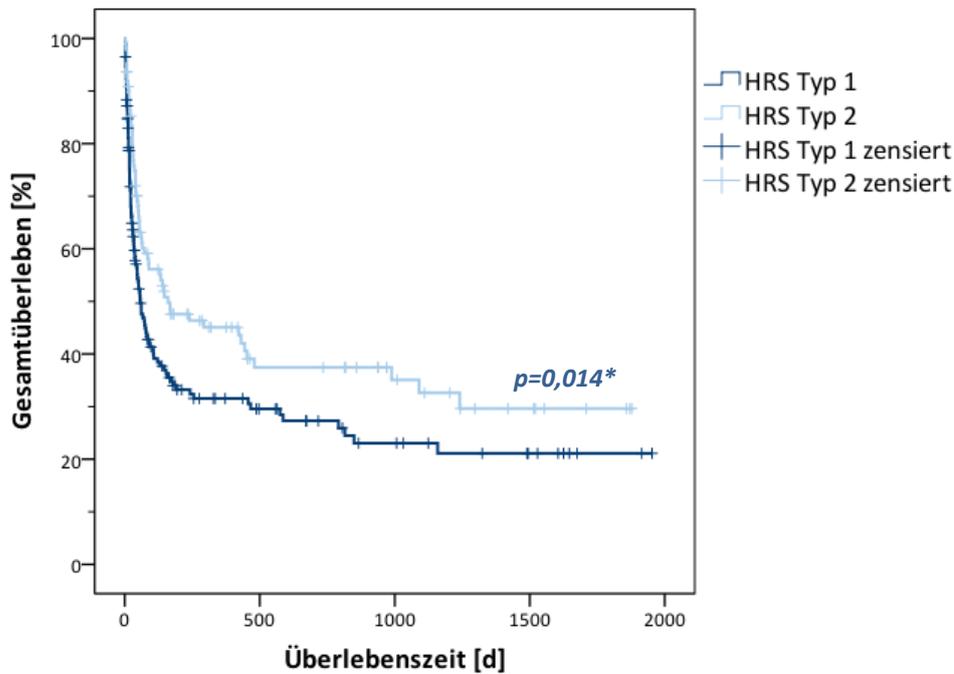


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit im Gesamtkollektiv

Von 172 Patienten mit HRS Typ 1 sind 114 (66,3%) verstorben, 58 (33,7%) leben oder wurden zensiert. Von den 110 Patienten mit HRS Typ 2 sind im Beobachtungszeitraum 64 (58,2%) verstorben, 46 (41,8%) lebten am Ende der Studie noch oder wurden zensiert.

Abbildung 18 zeigt den Unterschied in der Überlebenszeit je nach HRS Typ. Der Log-Rank-Test zeigt einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen dem HRS Typ 1 und 2 ($p=0,014$). Das HRS Typ 1 zeigt nur eine mediane Überlebenszeit von 58 Tagen im Kaplan-Meier-Schätzer, das HRS Typ 2 eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 160 Tagen. Beim HRS Typ 1 zeigt sich ein 30- bzw. 90-Tages-Überleben von 63,0% bzw. 42,1%. Beim HRS Typ 2 hingegen zeigt sich ein 30- bzw. 90-Tages-Überleben von 77,7% bzw. 56,1%.



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit unterteilt nach HRS Typ ($p=0,014$)

Betrachtet man Responder vs. Non-Responder, so zeigt der Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (siehe Abbildung 19; $p<0,001$). Von den 164 Non-Respondern sind im Beobachtungszeitraum 114 (69,5%) verstorben, 50 (30,5%) lebten am Ende des Beobachtungszeitraums oder wurden zensiert. Bei den 118 Respondern sind mit 64 (54,2%) immer noch mehr als die Hälfte der Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben. In der Gruppe der Responder lebten 54 (45,8%) am Ende des Beobachtungszeitraums oder wurden zensiert.

Responder haben eine mediane Überlebenszeit von 169 Tagen im Kaplan-Meier-Schätzer, wohingegen Non-Responder nur eine mediane Überlebenszeit von 40 Tagen haben. Schaut man auf das 30- und 90-Tages-Überleben, so liegt dieses bei Non-Respondern bei 57,5% und 37,7%. Bei Respondern hingegen liegt das 30- und 90-Tages-Überleben bei 84,7% und 61,6%.

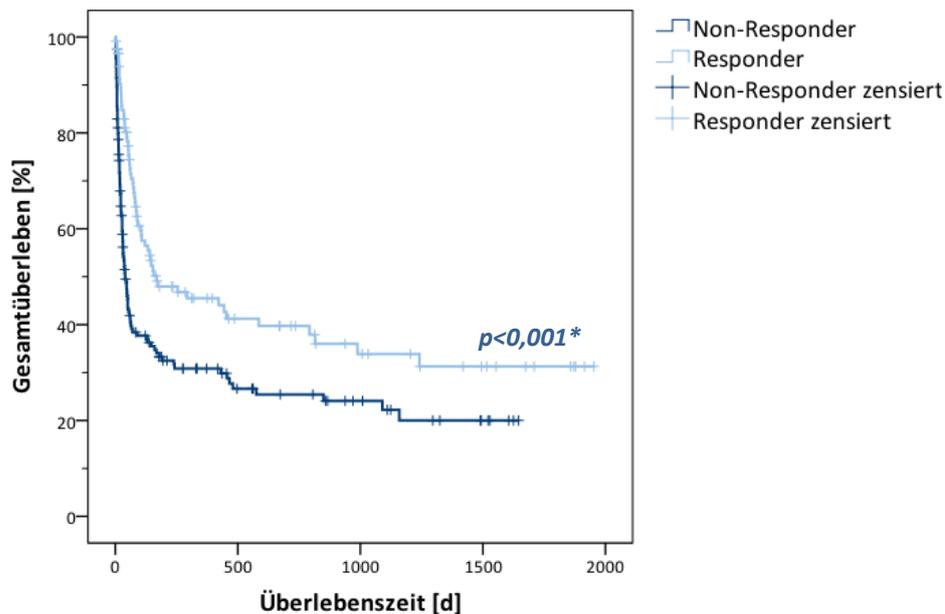


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)

Werden HRS Typ 1 und 2 jeweils nach ihrem Responderstatus unterteilt, so ergeben sich ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildung 36 und Abbildung 37 im Anhang, S. 137).

Betrachtet man beim HRS Typ 1 Responder vs. Non-Responder, so zeigt sich ein knapp signifikanter Unterschied im Überleben ($p = 0,048$). Responder haben beim HRS Typ 1 mit 107 Tagen eine längere mediane Überlebenszeit, Non-Responder haben eine mediane Überlebenszeit von 37 Tagen.

Unterteilt man das HRS Typ 2 nach Responder vs. Non-Responder, so ist dieser Unterschied im Überleben sogar noch deutlicher ($p = 0,005$). Responder haben eine mit 444 Tagen signifikant längere mediane Überlebenszeit, wohingegen Non-Responder eine mediane Überlebenszeit von 51 Tagen aufweisen.

7.1.10.3. Assoziation von Patientencharakteristika mit dem Überleben

Tabelle 28 zeigt weitere Einflussfaktoren auf die mediane Gesamtüberlebenszeit im Kaplan-Meier-Schätzer und ihre Signifikanz in der univariaten Cox-Regression.

Tabelle 28: Patientencharakteristika assoziiert mit Überlebenszeit

N=282	Mediane Gesamt- überlebenszeit [d]	Exp(B)	p-Wert	95%- Konfidenz- intervall
Alter		1,036	<0,001*	[1,021 ; 1,051]
Geschlecht				
• m	73	0,758	0,089	[0,551 ; 1,043]
• w	133			
HCC				
• HCC	26	0,526	<0,001*	[0,373 ; 0,741]
• kein HCC	130			
Betablockertherapie				
• ja	121	0,962	0,813	[0,698 ; 1,326]
• nein	78			
Fluide zum Zeitpunkt des HRS				
• ja	50	0,818	0,274	[0,572 ; 1,172]
• nein	106			
HRS Typ				
• HRS Typ 2	160	1,465	0,015*	[1,078 ; 1,991]
• HRS Typ 1	58			
HE-Grad				
• 2 – 4	51	0,650	0,006*	[0,477 ; 0,884]
• 0 – 1	146			
Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme				
• C	73	0,902	0,570	[0,632 ; 1,287]
• B	140			
Aszites bei Aufnahme				
• Grad 1 – 2	>1090	0,451	0,003*	[0,265 ; 0,766]
• Grad 3	72			
MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie		1,020	0,054	[1,000 ; 1,040]
Kreatinin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]		1,069	0,213	[0,962 ; 1,189]
Bilirubin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]		0,992	0,268	[0,978 ; 1,006]
CRP zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]		1,007	<0,001*	[1,004 ; 1,010]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]		0,994	0,380	[0,980 ; 1,008]

N=282	Mediane Gesamt- überlebenszeit [d]	Exp(B)	p-Wert	95%- Konfidenz- intervall
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]		1,234	<0,001*	[1,098 ; 1,385]
Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie [mg/dl]		1,213	0,027*	[1,022 ; 1,440]
Δ MAP Anfang – Tag 3 der Terlipressintherapie [mmHg]		0,996	0,542	[0,983 ; 1,009]
Responderstatus				
• Responder	169	1,777	<0,001*	[1,307 ; 2,416]
• Non-Responder	40			
LTx-Status				
• LTx	>1090	7,540	<0,001*	[4,244 ; 13,396]
• Keine LTx	48			
Dialyse-Status				
• Dialyse	65	0,947	0,725	[0,699 ; 1,283]
• Keine Dialyse	89			
TIPS-Status				
• TIPS	239	1,292	0,215	[0,862 ; 1,936]
• Keinen TIPS	73			

CRP: C-reaktives Protein; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HE: hepatische Enzephalopathie; HRS: hepatorenales Syndrom; LTx: Lebertransplantation; MAP: mittlerer arterieller Druck; TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Statistisch signifikant assoziiert mit dem Gesamtüberleben im Kaplan-Meier-Schätzer ist demnach das Alter, der HCC-Status, der HRS Typ, der Grad der HE, der Aszites-Grad, der CRP-Wert und die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Anfang der Terlipressintherapie, der Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie, der Responderstatus und LTx-Status ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,015$, $p = 0,006$, $p = 0,003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,027$, $p < 0,001$ und $p < 0,001$).

7.1.10.4. Unabhängige Prädiktoren für ein längeres Überleben

In Tabelle 29 ist das multivariate Cox-Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Versterben dargestellt. In die Cox-Regression wurden zunächst alle Variablen aufgenommen, die in der univariaten Cox-Regressionsanalyse einen p-Wert $< 0,1$ aufwiesen. Alter und Geschlecht wurden ungeachtet ihres p-Wertes aufgenommen. Die Variablenauswahl erfolgte mit dem Vorwärts LR-Modus (Likelihood-

ratio), was bedeutet, dass in die Regressionsgleichung schrittweise jeweils die Variable aufgenommen wurde, die den nächstgrößeren Beitrag zur Regressionsgleichung leistet, bis zu einem p-Wert für die Güte des Regressionsmodells von 0,05.

Tabelle 29: Cox-Regressionsmodell zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für ein Versterben

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%-KI für Exp(B)
MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie	0,029	0,012	5,813	1	0,16*	1,029	[1,005; 1,053]
Alter	0,025	0,008	10,633	1	0,001*	1,025	[1,010; 1,040]
Kein HCC	-0,399	0,203	3,863	1	0,049*	0,671	[0,451; 0,999]
CRP-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie	0,004	0,002	6,843	1	0,009*	1,004	[1,001; 1,007]
Negativer Responderstatus	0,513	0,165	9,641	1	0,002*	1,671	[1,208; 2,310]
Negativer LTx-Status	1,997	0,301	44,163	1	<0,001*	7,368	[4,088; 13,279]
HE-Grad bei Aufnahme 0 – 1	-0,586	0,168	12,119	1	<0,001*	0,557	[0,400; 0,774]
Aszites-Grad bei Aufnahme 1 – 2	-0,855	0,282	9,212	1	0,002*	0,425	[0,245; 0,739]

CRP: C-reaktives Protein; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HE: hepatische Enzephalopathie; LTx: Lebertransplantation; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Laut diesem Regressionsmodell sind ein höherer MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, ein höheres Alter, das Vorliegen eines HCCs, ein höherer CRP-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie, ein Nicht-Ansprechen auf die Terlipressintherapie, keine Lebertransplantation, ein HE-Grad 2-4 und ein Aszites-Grad 3 bei Aufnahme unabhängige Prädiktoren für ein Versterben.

Folgende Variablen wurden ebenfalls bedacht, fanden sich jedoch nicht in der Regressionsgleichung wieder:

- Geschlecht
- HRS Typ
- Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie
- Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie
- Δ Kreatinin-Wert vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie

7.1.10.5. Dialysefreies Überleben

Insgesamt benötigten 98 Patienten (35,0%) im Beobachtungszeitraum eine Dialyse, diese im Median 7 Tage nach HRS-Diagnosestellung. Endpunkte für das dialysefreie Überleben sind Dialyse und Tod. Die mediane dialysefreie Überlebenszeit beträgt 36 Tage (siehe Abbildung 20).

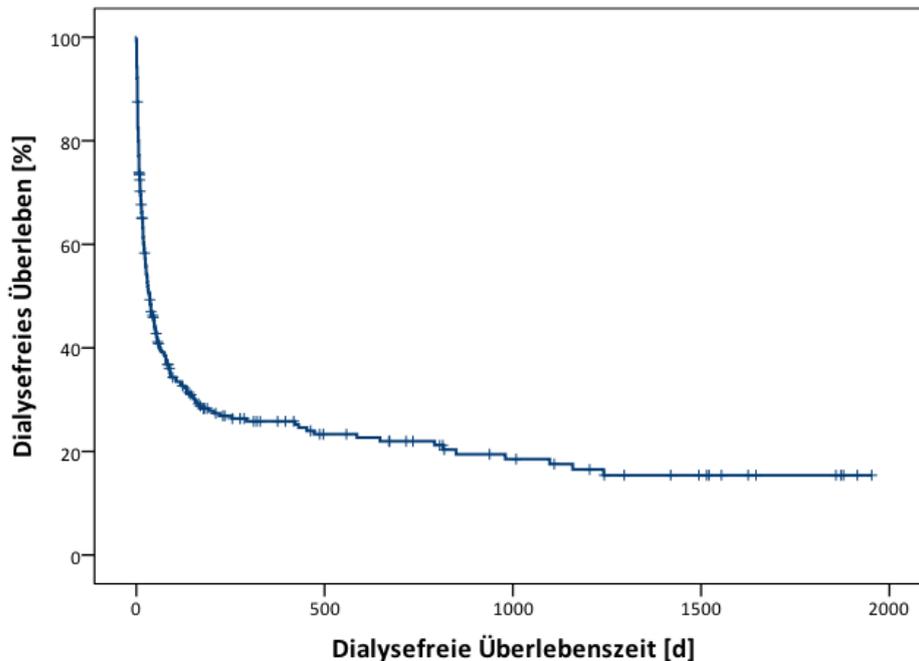


Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv

Im Log-Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im dialysefreien Überleben je nach Responderstatus (siehe Abbildung 21; $p < 0,001$). Die mediane dialysefreie Überlebenszeit beträgt bei den Respondern 133 Tage, wohingegen sie bei den Non-Respondern nur 11 Tage beträgt. 82 (50,0%) der 164 Non-Responder benötigten eine Dialyse. Responder benötigten in nur 16 Fällen (13,6%) eine Dialyse. Non-Responder benötigten die Dialyse im Median nach 5 Tagen, Responder erst nach 61 Tagen.

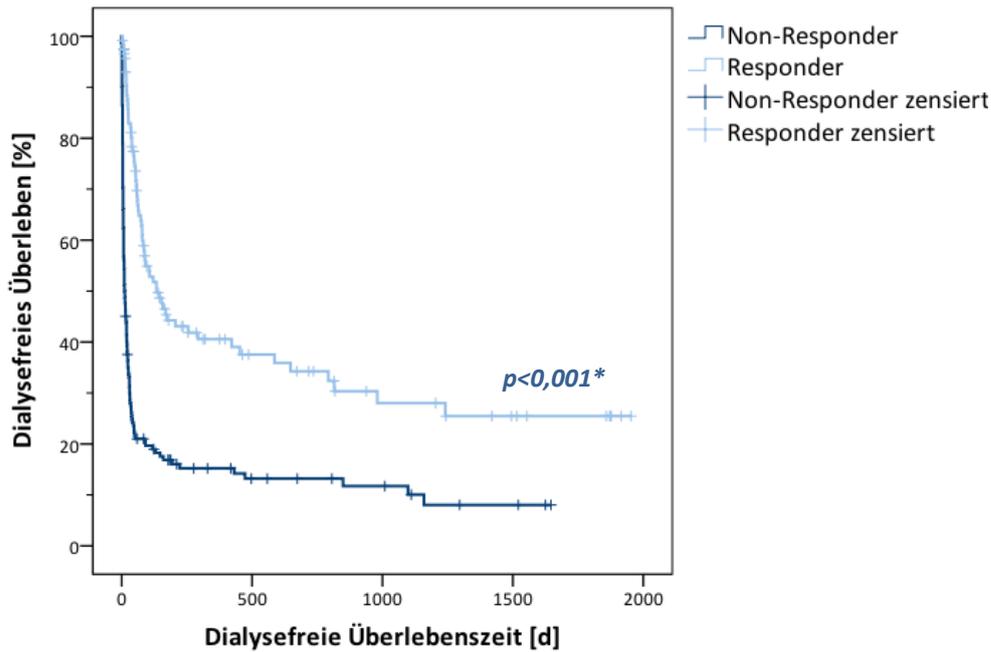
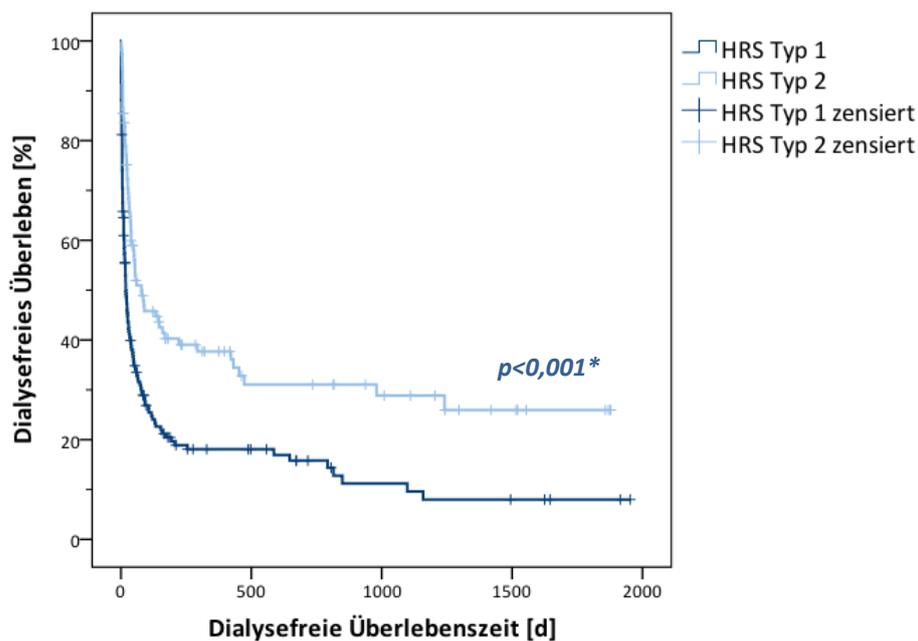


Abb. 21: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)

Im Log-Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im dialysefreien Überleben je nach HRS Typ (siehe Abbildung 22; $p < 0,001$). Die mediane dialysefreie Überlebenszeit beträgt beim HRS Typ 1 18 Tage, wohingegen sie beim HRS Typ 2 78 Tage beträgt. 69 von 172 Patienten (40,1%) mit HRS Typ 1 benötigten eine Dialyse, beim HRS Typ 2 waren es nur 29 von 110 Patienten (26,4%). Im Median benötigten Patienten mit HRS Typ 1 die Dialyse nach 4 Tagen, Patienten mit HRS Typ 2 erst nach 22 Tagen.



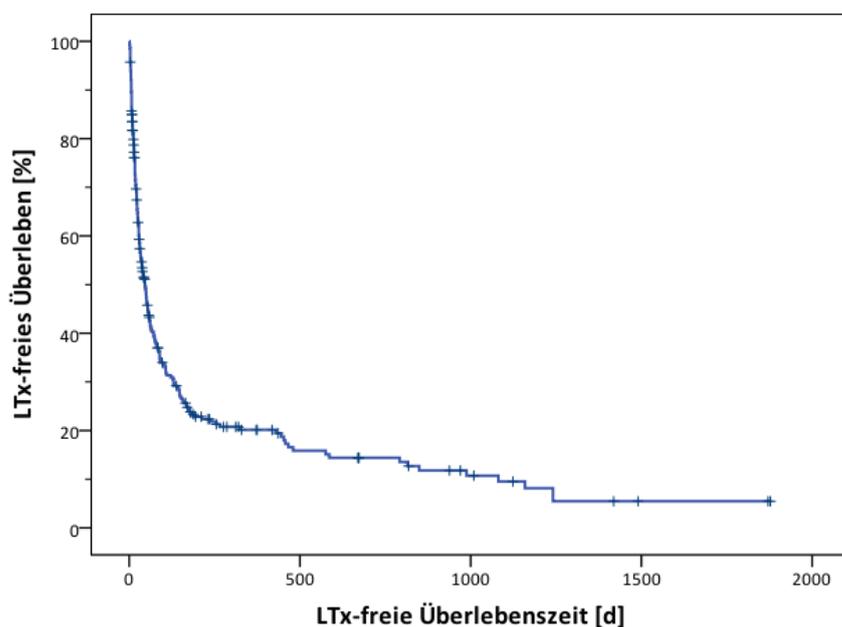
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach HRS Typ ($p < 0,001$)

Werden HRS Typ 1 und 2 jeweils nach ihrem Responderstatus unterteilt, so ergeben sich ähnliche Ergebnisse in der dialysefreien Überlebenszeit (siehe Abbildung 38 und Abbildung 39 im Anhang, S. 138). Betrachtet man beim HRS Typ 1 Responder vs. Non-Responder, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied im dialysefreien Überleben (mediane dialysefreie Überlebenszeit bei Respondern: 91 Tage, bei Non-Respondern: 9 Tage; $p < 0,001$). Ebenso zeigt das HRS Typ 2, in Responder vs. Non-Responder unterteilt, einen statistisch signifikanten Unterschied im dialysefreien Überleben (mediane dialysefreie Überlebenszeit bei Respondern: 422 Tage, bei Non-Respondern: 26 Tage; $p < 0,001$).

7.1.10.6. LTx-freies Überleben

53 der 282 Patienten (18,8%) haben im Beobachtungszeitraum eine Lebertransplantation erhalten. Diese erfolgte im Median 29 Tage nach HRS-Diagnosestellung. Abbildung 23 zeigt das LTx-freie Überleben im Gesamtkollektiv. Endpunkte sind hier LTx und Tod. Die mediane LTx-freie Überlebenszeit beträgt 46 Tage.

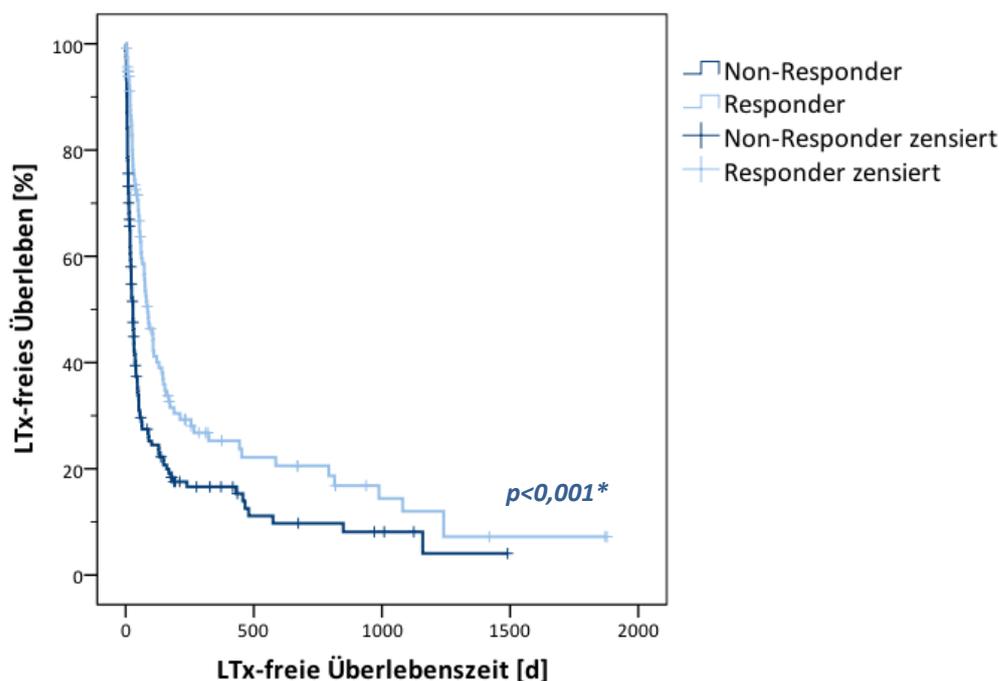


LTx: Lebertransplantation

Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv

Im Log-Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im LTx-freien Überleben je nach Responderstatus (siehe Abbildung 24; $p < 0,001$). Die mediane LTx-freie Überlebenszeit beträgt bei Non-Respondern nur 28 Tage, wohingegen sie bei Respondern 85 Tage beträgt. 27 der Non-Responder (16,4%) erhielten eine Lebertransplantation (im Median nach 12 Tagen). Bei den Respondern erhielten 26

(22,0%) eine Lebertransplantation (im Median nach 66 Tagen), also später als die Non-Responder.



LTx: Lebertransplantation

Abb. 24: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)

Kaplan-Meier-Kurven der LTx-freien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ und im HRS Typ unterteilt nach Responderstatus befinden sich im Anhang (siehe Abbildungen 40, 41 und 42 im Anhang, S. 139).

Im Log-Rank-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied im LTx-freien Überleben je nach HRS Typ (mediane LTx-freie Überlebenszeit beim HRS Typ 1: 37 Tage, beim HRS Typ 2: 53 Tage; $p = 0,066$).

Wird das HRS Typ 1 gesondert betrachtet, so findet sich zwar ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test zwischen Respondern und Non-Respondern bezogen auf das LTx-freie Überleben, allerdings kreuzen sich die Kurven im späteren Verlauf, weswegen diese Signifikanz mit Vorsicht interpretiert werden sollte (mediane LTx-freie Überlebenszeit bei Respondern: 82 Tage, bei Non-Respondern: 23 Tage; $p = 0,017$).

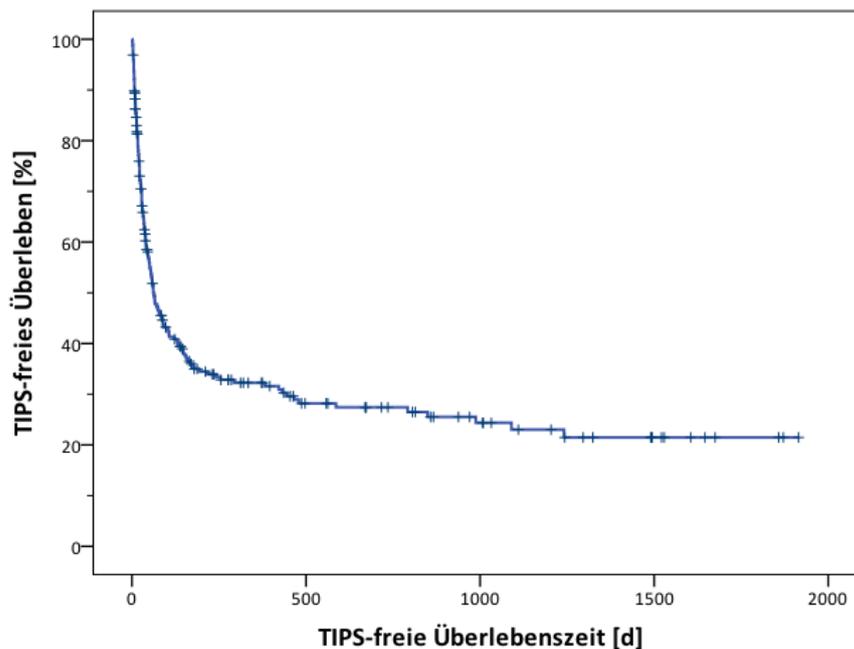
Beim HRS Typ 2 findet sich ein deutlich signifikanter Unterschied im LTx-freien Überleben je nach Responderstatus (mediane LTx-freie Überlebenszeit bei Respondern: 85 Tage, bei Non-Respondern: 31 Tage; $p = 0,002$).

Von den 53 lebertransplantierten Patienten, verstarben 12 im Beobachtungszeitraum. Das mediane Überleben im Kaplan-Meier-Schätzer liegt hierbei außerhalb des Beobachtungszeitraums (siehe Abbildung 43 im Anhang auf S. 140). Von den Patienten, die verstarben, verstarben 8 innerhalb der ersten 3 Monate nach LTx. Bei den

transplantierten Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben je nach Responderstatus (siehe Abbildung 44 im Anhang auf S. 141; $p=0,703$).

7.1.10.7. TIPS-freies Überleben

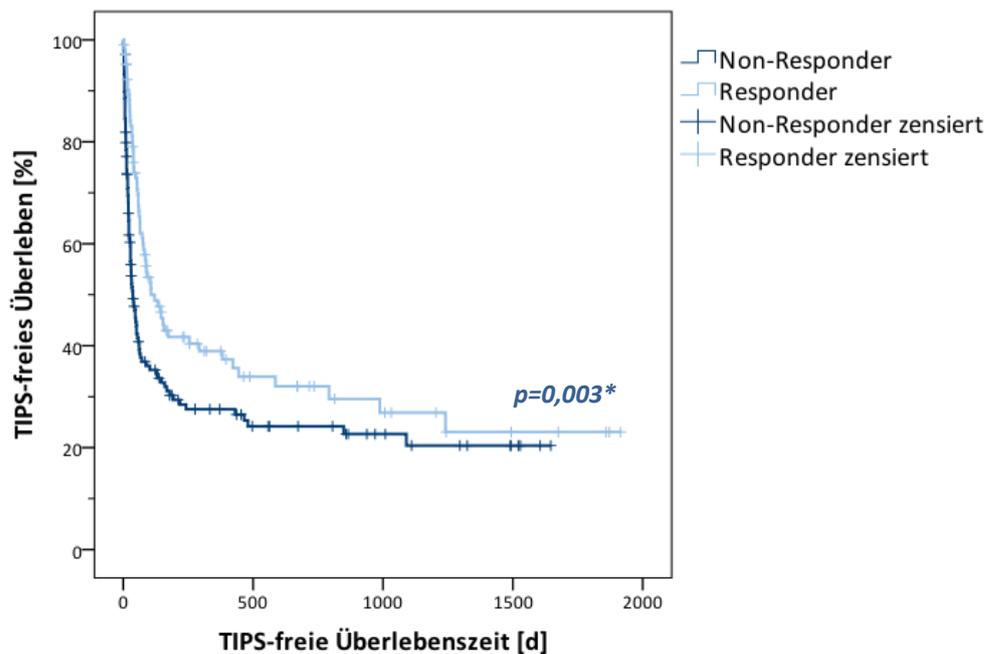
19 der 282 Patienten (6,7%) haben im Beobachtungszeitraum einen TIPS erhalten. Dieser erfolgte im Median 34 Tage nach HRS-Diagnosestellung. Die mediane TIPS-freie Überlebenszeit liegt bei 63 Tagen. Abbildung 25 zeigt das TIPS-freie Überleben im Gesamtkollektiv. Endpunkt ist hier TIPS oder Tod.



TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Abb. 25: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv

Im Log-Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im TIPS-freien Überleben je nach Responderstatus (siehe Abbildung 26; $p=0,003$). Die mediane TIPS-freie Überlebenszeit liegt bei den Respondern bei 107 Tagen, bei den Non-Respondern nur bei 37 Tagen. 9 der 164 Non-Responder (5,5%) erhielten einen TIPS (im Median nach 20 Tagen). Bei den Respondern erhielten zwar mehr Patienten einen TIPS (10 = 8,5%), dies jedoch später (im Median nach 40 Tagen).



TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus ($p=0,003$)

Kaplan-Meier-Kurven der TIPS-freien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ und im HRS Typ unterteilt nach Responderstatus befinden sich im Anhang (siehe Abbildungen 45, 46 und 47 im Anhang, S. 141).

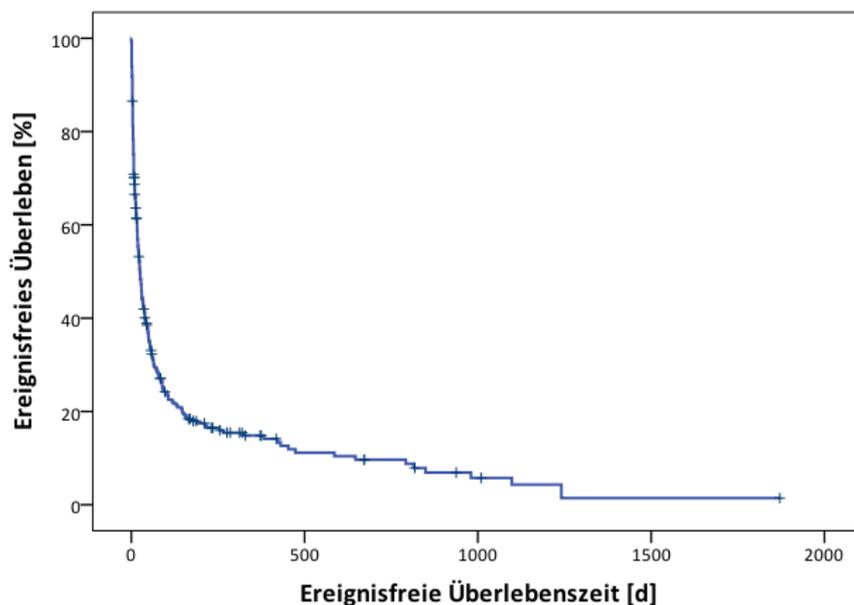
Im Log-Rank-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied im TIPS-freien Überleben je nach HRS Typ (mediane TIPS-freie Überlebenszeit beim HRS Typ 1: 56 Tage, beim HRS Typ 2: 88 Tage $p=0,072$).

Wird das HRS Typ 1 gesondert betrachtet, so findet sich zwar ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test zwischen Respondern und Non-Respondern bezogen auf das TIPS-freie Überleben, allerdings kreuzen sich die Kurven im späteren Verlauf, weswegen diese Signifikanz mit Vorsicht zu interpretieren ist (mediane TIPS-freie Überlebenszeit bei Respondern: 107 Tage, bei Non-Respondern: 32 Tage; $p=0,030$). Ebenso findet sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied im TIPS-freien Überleben beim HRS Typ 2 je nach Responderstatus (mediane TIPS-freie Überlebenszeit bei Respondern: 133 Tage, bei Non-Respondern: 51 Tage; $p=0,130$).

7.1.10.8. Ereignisfreies Überleben

240 der 282 Patienten (85,1%) wiesen im Beobachtungszeitraum ein Ereignis nach im Median 19 Tagen auf. Nur 42 Patienten (14,9%) wiesen kein Ereignis auf. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit beträgt 25 Tage.

Abbildung 27 zeigt das ereignisfreie Überleben im Gesamtkollektiv bezogen auf jegliches Ereignis (Dialyse, LTx, TIPS oder Tod). Alle Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebten und kein Ereignis erfahren haben (Dialyse, LTx oder TIPS), wurden am Tag ihres letzten gesicherten Überlebens zensiert.



LTx: Lebertransplantation; TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv (Tod, Dialyse, LTx & TIPS)

Wird das Gesamtkollektiv gesondert nach Responderstatus betrachtet, so zeigt sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied in der ereignisfreien Überlebenszeit (siehe Abbildung 28; $p < 0,001$).

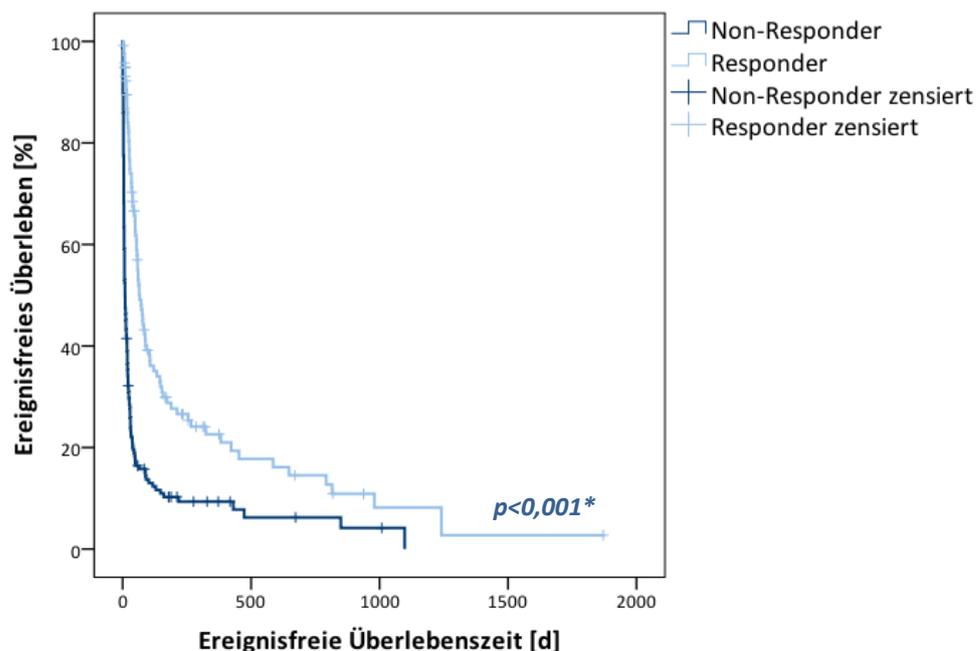


Abb. 28: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit im Gesamtkollektiv unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)

Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit beträgt bei Respondern 66 Tage, bei den Non-Respondern nur 9 Tage. 150 der 164 Non-Responder (91,5%) zeigten ein Ereignis, dies im Median nach 7 Tagen. Bei den Respondern zeigten nur 90 (76,3%) ein Ereignis und dies auch erst später (im Median nach 55 Tagen).

Kaplan-Meier-Kurven der ereignisfreien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ und im HRS Typ unterteilt nach Responderstatus befinden sich im Anhang (siehe Abbildungen 48, 49 und 50 im Anhang, S. 143).

Im Log-Rank-Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben je nach HRS Typ (mediane ereignisfreie Überlebenszeit beim HRS Typ 1: 17 Tage, beim HRS Typ 2: 39 Tage $p=0,001$).

Wird das HRS Typ 1 gesondert betrachtet, so findet sich zwar ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test zwischen Respondern und Non-Respondern bezogen auf das ereignisfreie Überleben, allerdings kreuzen sich die Kurven, weswegen diese Signifikanz mit Vorsicht interpretiert werden sollte (mediane ereignisfreie Überlebenszeit bei Respondern: 73 Tage, bei Non-Respondern: 7 Tage; $p<0,001$). Der Kurvenverlauf suggeriert, dass der größte Unterschied sich in den ersten 1,5 Jahren nach Diagnosestellung zeigt.

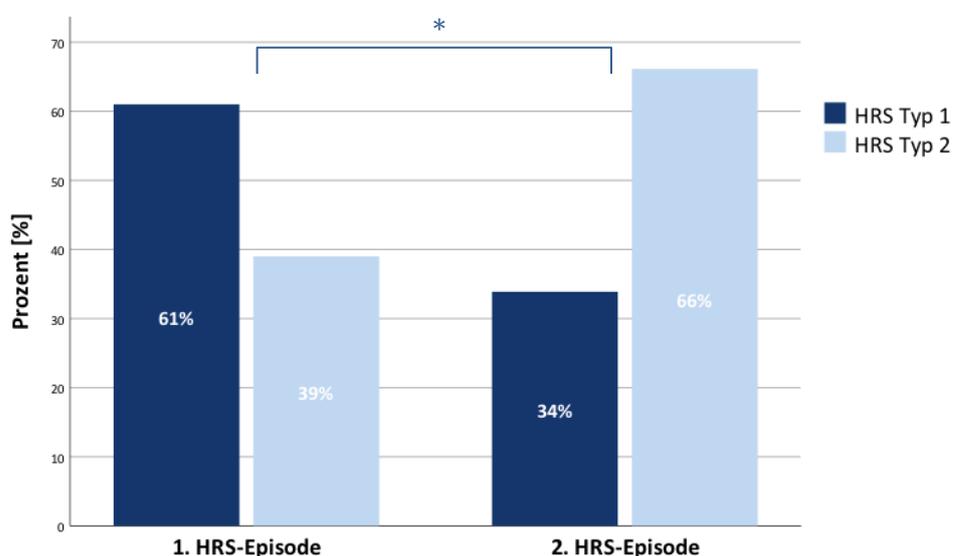
Ebenso findet sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben beim HRS Typ 2 je nach Responderstatus (mediane ereignisfreie Überlebenszeit bei Respondern: 60 Tage, bei Non-Respondern: 20 Tage $p<0,001$).

7.2. HRS-Episode 2

62 Patienten wiesen im Studienzeitraum mindestens eine weitere HRS-Episode auf. Von den Patienten mit einem HRS Typ 1 in der ersten Episode zeigten 32 Patienten (18,6%) eine zweite Episode; von den Patienten mit HRS Typ 2 in der ersten Episode zeigten hingegen 30 Patienten (27,3%) eine zweite Episode. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,086$).

7.2.1. Verteilung des HRS Typs

41 der 62 Patienten (66,1%) mit der zweiten Episode hatten ein HRS Typ 2, 21 (33,9%) ein HRS Typ 1. Diese Verteilung der HRS Typen unterscheidet sich statistisch signifikant von der Verteilung bei der ersten HRS-Episode (siehe Abbildung 29; $p<0,001$).



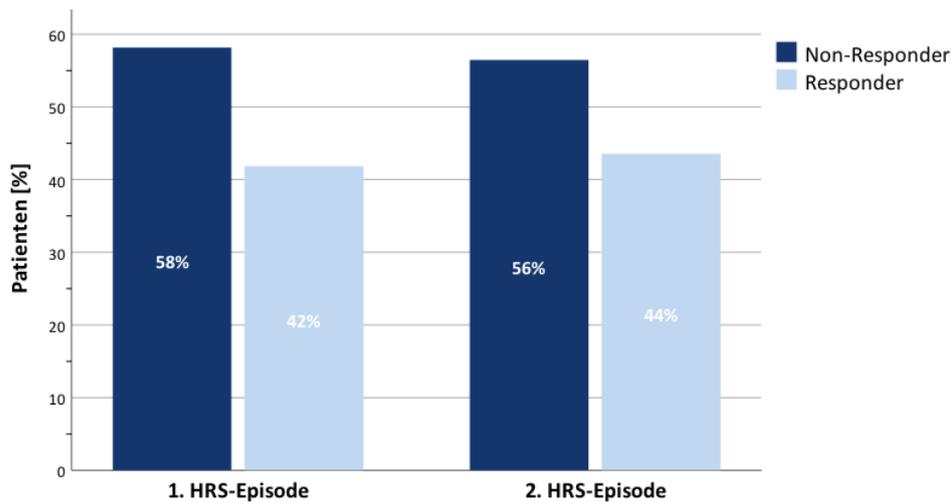
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 29: Verteilung der HRS Typen bei der 1. und 2. HRS-Episode ($p<0,001$)

24 Patienten wiesen in der ersten und zweiten Episode ein HRS Typ 2 auf, 15 jeweils ein HRS Typ 1. Bei 6 Patienten entwickelte sich das HRS Typ 2 der ersten Episode zu einem HRS Typ 2 in der zweiten Episode; bei 17 Patienten war es umgekehrt.

7.2.2. Ansprechraten

Bei der 2. Episode waren insgesamt 35 Patienten (56,5%) Non-Responder, 27 Patienten (43,5%) waren Responder. Abbildung 30 stellt die Ansprechraten zwischen der ersten und zweiten HRS-Episode im Vergleich dar. Die prozentualen Ansprechraten zwischen erster und zweiter HRS-Episode weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p=0,806$).

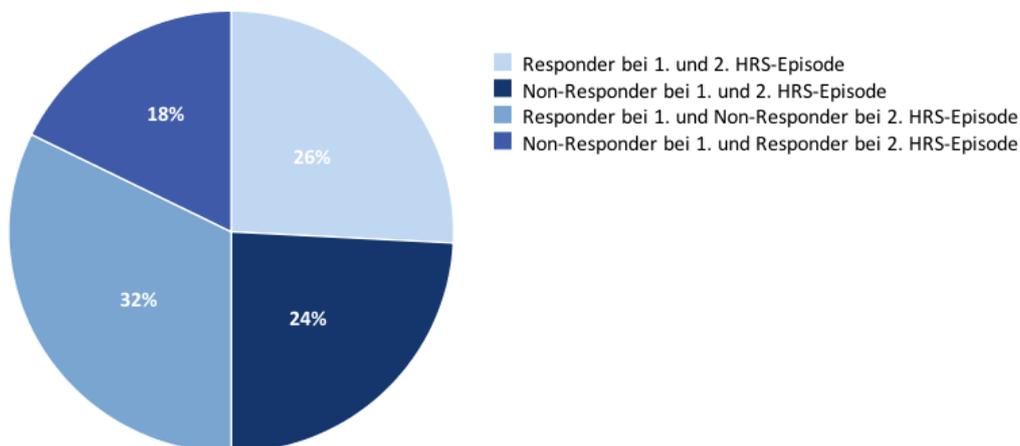


HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 30: Vergleich der Responseraten zwischen 1. und 2. HRS-Episode ($p=0,806$)

Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Ansprechverhalten während der 2. HRS-Episode gezeigt werden, je nachdem, ob ein Patient in der 1. HRS-Episode angesprochen hatte oder nicht ($p=0,384$).

Abbildung 31 zeigt die Verteilung des Ansprechverhaltens bei der zweiten HRS-Episode im Bezug zum Ansprechverhalten bei der ersten HRS Episode; der größte Anteil der Patienten (32%) sprach in der zweiten HRS-Episode nicht mehr an, obwohl in der ersten HRS-Episode ein Ansprechen beobachtet werden konnte. 50% der Patienten reagierten in der zweiten HRS-Episode genauso, wie sie in der ersten HRS-Episode reagiert hatten.

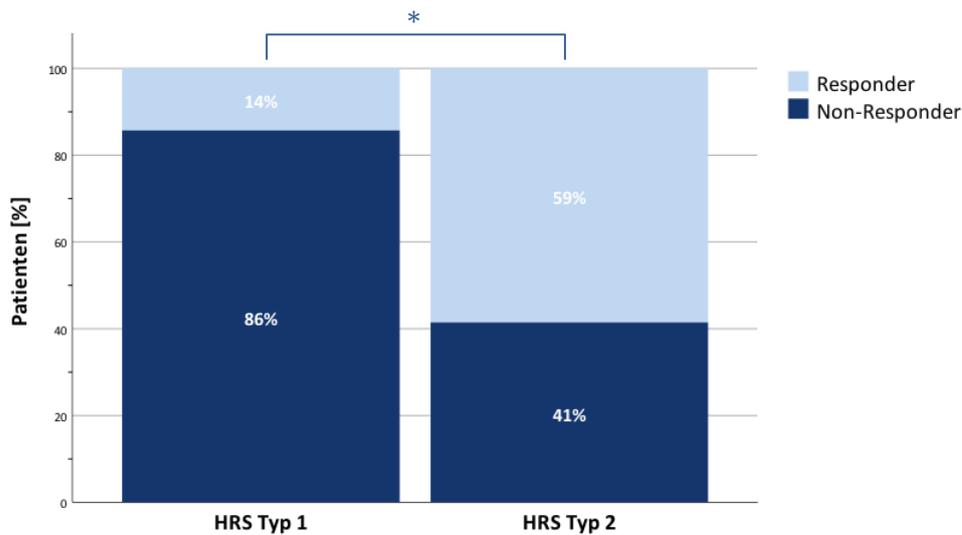


HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 31: Ansprechverhalten im Verlauf der ersten und zweiten HRS-Episode

Bei Patienten mit der zweiten HRS-Episode und HRS Typ 1 waren 18 Patienten (85,7%) Non-Responder, nur 3 Patienten (14,3%) Responder. Bei Patienten mit der zweiten HRS-Episode und HRS Typ 2 waren 17 Patienten (41,5%) Non-Responder, 24 Patienten (58,5%) Responder. Dieser Unterschied in der Verteilung der Ansprechraten zwischen HRS Typ 1 und 2 ist statistisch signifikant (siehe Abbildung 32; $p=0,001$). Allerdings nicht statistisch signifikant ist der Unterschied in den Responseraten zwischen Episode

1 und 2 unterteilt nach Responderstatus (HRS Typ 1: 32,0% vs. 14,3%; $p=0,095$; HRS Typ 2: 57,3% vs. 58,5%; $p=0,889$).

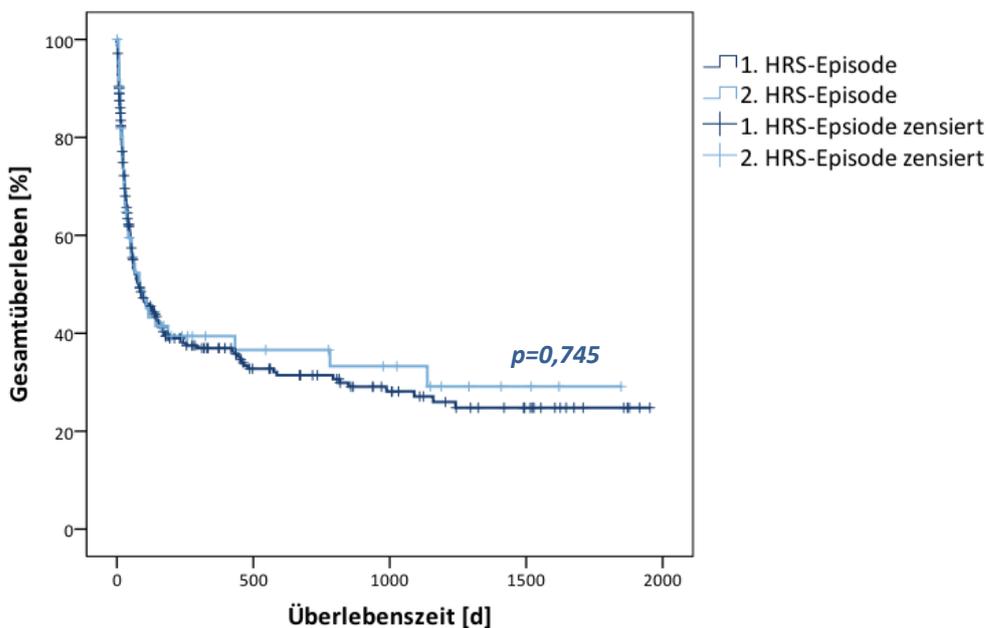


HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 32: Responderaten 2. HRS-Episode unterteilt nach HRS Typen ($p=0,001$)

7.2.3. Überlebenszeitvergleich

38 der 62 Patienten (61,3%) mit der zweiten HRS-Episode verstarben im Beobachtungszeitraum.



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 33: Kaplan-Meier-Kurve für die 1. und 2. HRS-Episode ($p=0,745$)

Im Kaplan-Meier-Schätzer beträgt die mediane Überlebenszeit der ersten und zweiten HRS-Episode 82 Tage (die der ersten Episode 81 Tage und die der zweiten 84 Tage). Im Log-Rank-Test zeigt sich zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 33; $p=0,745$).

8. Ergebnisdiskussion

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin eine wirksame Therapiemöglichkeit bei HRS ist. Besonders hervorzuheben ist, dass ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin mit einer deutlich verbesserten Gesamtüberlebenszeit und auch ereignisfreien Überlebenszeit assoziiert ist. Ebenso hat sich gezeigt, dass eine niedrigere Ausgang-Kreatinin-Konzentration ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin wahrscheinlicher macht. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen somit nahe, dass diese Therapie so frühzeitig wie möglich eingeleitet werden sollte. Auch unterstützt es die neuen Definitionskriterien der EASL von 2018 (siehe Kapitel 5.2.5), welche die Diagnose des HRS bei niedrigeren Serum-Kreatinin-Konzentrationen zulassen.

Trotzdem muss gesagt werden, dass insgesamt im Beobachtungszeitraum 63,1% der Patienten mit der ersten HRS-Episode verstarben, 25,5% sogar schon während des ersten stationären Aufenthaltes. Das HRS bleibt also trotz wirksamer Therapieoptionen eine lebensgefährliche Komplikation der Leberzirrhose.

Kapitel 8.1 bis 8.7 beschäftigen sich weiter mit einzelnen Teilaspekten der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin und ihren Auswirkungen.

8.1. Ansprechraten von Terlipressin und Albumin

Die Responderaten auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin in der Literatur unterscheiden sich stark. Die zwei größten strukturellen Probleme beim Vergleich der Responderaten sind die inkonsistente Definition eines Ansprechens (oftmals wird nur ein komplettes Ansprechen bedacht, oder ein partielles Ansprechen auch als ein Abfall des Serum-Kreatinins $>20\%$ definiert) und der sehr variable Einschluss der HRS Typen (entweder nur HRS Typ 1 oder 2, oder sehr unterschiedliche prozentuale Anteile, wenn beide HRS Typen inkludiert werden) sowie die sehr heterogenen Patientenkollektive in den publizierten Studien.

Gifford et al. zeigten 2017 in einer Meta-Analyse, dass ein Ansprechen auf die Therapie bei Terlipressin und Albumin 2,54-mal so wahrscheinlich war, wie bei Placebo und Albumin. Allerdings wurde hier in den meisten Studien nur ein komplettes Ansprechen als Ansprechen definiert (196). Sagi et al. hatten das Ansprechen in ihrer Meta-Analyse

2010 als 3,66-mal wahrscheinlicher erachtet bei Therapie mit Terlipressin vs. Placebo. Allerdings waren hier nur Patienten mit HRS Typ 1 inkludiert (197).

In einer großen von Wang et al. durchgeführten Meta-Analyse von 2018 mit 1011 Patienten mit HRS variierten Responseraten auf Terlipressin plus Humanalbumin je nach Studie zwischen in etwa 25 und 83%, mit einer gepoolten Responserate von 42%. Es waren 18 RCTs eingeschlossen worden, die jeweils Terlipressin plus Albumin mit einer Kontrollgruppe verglichen (Placebo plus Albumin, Noradrenalin plus Albumin, alleinige Albumingabe, Octreotid und Midodrin plus Albumin, nur Octreotid plus Albumin oder Dopamin und Furosemid plus Albumin). Das Kollektiv inkludierte HRS Typ 1 und HRS Typ 2. Allerdings ist hier nur ein komplettes Ansprechen bedacht worden. Inkludierte Studien mit entweder sehr niedrigen oder sehr hohen Responseraten hatten nur sehr kleine Patientenkollektive (10). Dies hat natürlich keine große Auswirkung auf die durchschnittliche Responserate, es erklärt jedoch deren große Varianz.

Im vorliegenden Kollektiv sprachen 118 Patienten (41,8%) auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin an, während 164 Patienten (58,2%) nicht ansprachen. Nur 38,7% der Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen, dementsprechend zeigten noch 3,2% der Patienten ein partielles Ansprechen. Patienten mit partiellem Ansprechen wurden ebenfalls als Responder gewertet, besonders um Patienten, die initial sehr hohe Serum-Kreatinin-Konzentrationen aufwiesen, und einen starken Abfall des Serum-Kreatinins zeigten (aber eben nicht unter die Grenze von 1,5 mg/dl), Rechnung zu tragen. Die relativ niedrige Responserate im vorliegenden Kollektiv kann teils durch den großen Anteil an HRS Typ 1 am Gesamtkollektiv erklärt werden. Mit 38,7% liegt das komplette Ansprechen im Bereich der von Wang et al. gezeigten gepoolten Responserate von 42% (10). Somit konnte in der vorliegenden großen untersuchten Kohorte von Patienten, die nicht innerhalb einer randomisiert-kontrollierten Studie, sondern unter Bedingungen der klinischen Patientenversorgung behandelt wurden, ein Hauptergebnis der o.g. Meta-Analyse bestätigen.

Wurden die zwei HRS Typen gesondert betrachtet, konnte gezeigt werden, dass das HRS Typ 2 eine höhere Responserate aufweist als das HRS Typ 1 (57,3% vs. 32,0% respektive; $p < 0,001$).

Da die bestehenden RCTs zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin oftmals nur kleine Patientenkollektive enthielten, wurden zwei groß angelegte RCTs in den USA initiiert, die den Effekt von Terlipressin und Albumin vs.

Placebo und Albumin untersuchen sollten: der REVERSE-Trial und OT-0401. Insgesamt nahmen 308 Patienten teil; es wurden nur Patienten mit HRS Typ 1 inkludiert, und nur ein komplettes Ansprechen wurde bedacht. In einer Meta-Analyse dieser zwei Phase 3 Studien konnte 2017 bei 27% der 153 Patienten mit HRS Typ 1 und Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ein komplettes Ansprechen gezeigt werden (198). In dem vorliegenden Kollektiv zeigten insgesamt 32,0% der Patienten mit HRS Typ 1 ein Ansprechen, 27,9% ein komplettes und 4,1% ein partielles Ansprechen. Die vorliegenden Daten liefern demnach sehr ähnliche Ergebnisse zu denen der zwei o. g. RCTs. Allerdings sind die erfassten Patienten in den o. g. RCTs etwas schwerer erkrankt als im vorliegenden Kollektiv. Sie haben einen durchschnittlichen MELD-Score von 33,4 und 32,9 (198). Im vorliegenden Kollektiv lag der mediane MELD-Score in der Subgruppe des HRS Typ 1 bei 30. Im o.g. REVERSE-Trial wurden Patienten mit sehr hohen Serum-Kreatinin-Konzentrationen von einer Teilnahme ausgeschlossen, da der OT-0401 zeigte, dass Patienten mit sehr hohen Serum-Kreatinin-Konzentrationen nicht mehr gut auf die Therapie ansprechen (198). Eine solche Selektion wurde im vorliegenden Kollektiv nicht vorgenommen. Eine höhere Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin war im vorliegenden Kollektiv ebenfalls mit einer niedrigeren Chance auf ein Therapieansprechen vergesellschaftet.

Werden die Studien in o. g. Meta-Analyse von Wang et al. nach HRS Typ 2 gesondert betrachtet, so variieren die Responseraten auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin von 67% bis 86% (8, 10, 199, 200). Hierzu muss gesagt werden, dass die inkludierten Patientenkollektive immer recht klein waren; so wurden z. B. in dem einzigen RCT, der exklusiv das HRS Typ 2 betrachtete (Ghosh et al.), insgesamt nur 23 Patienten mit Terlipressin und Albumin behandelt. Auch wurde hier nur ein komplettes Ansprechen bedacht, die Responserate lag bei 73,9% (199).

Im vorliegenden Kollektiv liegt die Responserate vom HRS Typ 2 auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin bei 57,3%, 55,5% der Patienten mit HRS Typ 2 zeigen ein komplettes und 1,8% ein partielles Ansprechen. Das komplette Ansprechen im vorliegenden Kollektiv liegt also deutlich unter den Responseraten im o. g. RCT. Dafür kann es mehrere Erklärungen geben. Erstens liegt der MELD-Score im vorliegenden Kollektiv mit im median 23 Punkten leicht über dem durchschnittlichen MELD-Score von Ghosh et al. (21,3). Auch waren die Patienten deutlich älter (59 Jahre im vorliegenden Kollektiv vs. 46 Jahre bei Ghosh et al.) (199). Außerdem kann die etwas

niedrigere Responserate im vorliegenden Kollektiv, wie oben erwähnt, schlichtweg auf nicht standardisierte und unselektierte Patientenkollektive der realen klinischen Praxis zurück zu führen sein.

Insgesamt sind die erhobenen Responseraten in etwa vergleichbar mit der vorherrschenden Literatur. Einzig in der Subgruppe des HRS Typ 2 liegen die Responseraten des vorliegenden Kollektivs unter vergleichbaren Studien. Vergleiche wurden vor allem mit RCTs vorgenommen, wobei solche selten den klinischen Alltag widerspiegeln, mit oftmals sehr selektierten Patientengruppen.

8.1.1. Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie

Der Chi²-Test zeigt für den HRS Typ, den MAP-Anstieg vom Anfang bis Tag 3, die Serum-Kreatinin-Konzentration am Aufnahmetag, sowie zu Beginn der Terlipressintherapie, den Serum-Kreatinin-Abfall vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie und die Serum-Bilirubin-Konzentration am Aufnahmetag einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Ansprechen auf eine Terlipressin-/Humanalbumin-Therapie.

Beim HRS Typ zeigt sich, dass das HRS Typ 2 signifikant mit einem besseren Ansprechen assoziiert ist ($p < 0,001$; OR=2,851). Ein HRS Typ 2 hat also im vorliegenden Kollektiv eine 2,9-mal so hohe Chance auf eine Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin anzusprechen wie ein HRS Typ 1. Ebenso ist ein MAP-Anstieg ≥ 5 mmHg vom Anfang bis Tag 3 signifikant mit einem Ansprechen assoziiert ($p = 0,003$; OR=2,159). Ein solcher verbessert die Chance anzusprechen um den Faktor 2,2. Eine Serum-Kreatinin-Konzentration ≥ 3 mg/dl am Aufnahmetag und zu Beginn der Terlipressintherapie zeigt jeweils eine signifikante Assoziation zum Nicht-Ansprechen ($p = 0,007$; OR=0,452 und $p < 0,001$; OR=0,359 respektive). Eine Serum-Kreatinin-Konzentration ≥ 3 mg/dl am Aufnahmetag und zu Beginn der Terlipressintherapie verschlechtert also die Chance anzusprechen auf das 0,5-fache und 0,4-fache. Auch eine Serum-Bilirubin-Konzentration bei Aufnahme $\geq 7,5$ mg/dl zeigt eine signifikante Assoziation mit einem Nicht-Ansprechen ($p < 0,001$; OR=0,370). Sie bedeutet ebenfalls eine Reduktion der Ansprechchance auf das 0,4-fache. Ein Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration $\geq 0,5$ mg/dl vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie zeigt eine signifikante Assoziation mit einem Ansprechen ($p < 0,001$; OR=5,567); sie verbessert die Ansprechchancen um den Faktor 5,6.

Im T-Test der stetigen Variablen zeigt sich im Gesamtkollektiv ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Ansprechen bei einem jüngeren Alter, einem

niedrigeren MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, einer höheren Diurese bei Beginn der Terlipressintherapie, einer niedrigeren Serum-Kreatinin-Konzentration am Aufnahmetag und zu Beginn der Terlipressintherapie, einem höheren mittleren Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie und einer niedrigeren Serum-Bilirubin-Konzentration bei Beginn der Terlipressintherapie. Im Mittel waren Responder um 3,6 Jahre jünger als Non-Responder ($p=0,011$) und hatten zu Beginn der Terlipressintherapie im Mittel einen um 3,1 Punkte niedrigeren MELD-Score ($p<0,001$). Im Mittel hatten Responder eine um 178,9 ml höhere Diurese zu Beginn der Terlipressintherapie ($p=0,006$). Im Schnitt ist die Serum-Kreatinin-Konzentration bei Aufnahme und zu Beginn der Terlipressintherapie bei den Patienten, die später eine Response zeigen, um 0,32 mg/dl bzw. 0,55 mg/dl niedriger ($p=0,012$ und $p<0,001$ respektive). Patienten, die an Tag 3 der Terlipressintherapie einen höheren Serum-Kreatinin-Abfall zeigen, haben später eine signifikant bessere Chance einer Response ($p<0,001$) als diejenigen mit einem geringerem Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration (im Mittel zeigen Responder einen um 0,73 mg/dl stärkeren Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration). Ebenfalls signifikant mit einem Ansprechen assoziiert ist eine niedrigere Serum-Bilirubin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie ($p=0,016$). Hier haben im vorliegenden Kollektiv die Responder eine um 1,42 mg/dl niedrigere Serum-Bilirubin-Konzentration.

Laut der durchgeführten binär logistischen Regressionsanalyse sind im vorliegenden Kollektiv das Alter, der Bilirubin- und Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie und der Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin.

Dabei bringt eine Steigerung des Patientenalters um 1 Jahr eine um 2,8% reduzierte Chance anzusprechen mit sich. Liegt der Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie um 1 mg/dl höher, sinkt die Chance anzusprechen um 3,9%. Liegt der Serum-Kreatinin-Ausgangswert zu Beginn der Terlipressintherapie um 1 mg/dl höher, sinkt die Chance anzusprechen um 65,0%. Eine Steigerung des Deltas der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Start bis Tag 3 um 1 mg/dl ist mit einer um 83,6% höheren Wahrscheinlichkeit vergesellschaftet, auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin anzusprechen. Sprich je höher der Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration innerhalb der ersten 3 Tage, desto wahrscheinlicher wird ein Patient auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin anzusprechen.

Allerdings sollte nicht der Schluss gezogen werden, dass wenn an Tag 3 der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin keine Verbesserung des Serum-Kreatinins zu sehen ist, die Therapie beendet werden sollte. Denn im vorliegenden Kollektiv zeigten immerhin 38 (24,2%) der Patienten, die zuerst einen Abfall des Serum-Kreatinins $<0,5$ mg/dl zeigten, später ein Ansprechen auf die Therapie.

Sarwar et al. postulierten aufgrund einer relativ kleinen Studie von 24 Patienten ebenfalls ein niedrigeres Serum-Kreatinin zu Beginn der Terlipressintherapie als unabhängigen Prädiktor für ein Ansprechen auf die Therapie (201).

In einer weiteren kleinen Studie mit 39 Patienten zeigte sich ein Anstieg des MAPs ≥ 5 mmHg und wie im vorliegenden Kollektiv ein niedrigeres Serum-Bilirubin zu Beginn der Therapie mit Terlipressin als unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie. Allerdings wurden hier nur Patienten mit HRS Typ 1 inkludiert (138).

Boyer et al. konnten bei 112 Patienten nur ein niedrigeres Serum-Kreatinin als unabhängigen Prädiktor für ein Therapieansprechen identifizieren. Allerdings wurden hier nur Patienten mit HRS Typ 1 ausgewertet und nur ein komplettes Ansprechen berücksichtigt (83). Sarwar et al. identifizierten ebenfalls als einzigen unabhängigen Prädiktor für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin das Serum-Kreatinin (201).

Moreau et al. konnten bei 99 Patienten mit HRS Typ 1 nur einen Child-Pugh-Score ≥ 13 und wie im vorliegenden Kollektiv ein jüngeres Alter als unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin identifizieren (34).

Marín-Llahí et al. konnten in einem Vergleich von Terlipressin plus Albumin und alleiniger Albumingabe, die Therapie mit Terlipressin plus Albumin, eine höhere Ausgangsdiurese, niedrigeres Ausgangs-Serum-Kreatinin und niedrigere Leukozytenzahl als unabhängige Prädiktoren für ein Therapieansprechen in einer kleinen Kohorte identifizieren (8).

Piano et al. identifizierten 2018 in einer retrospektiven Studie von 298 Patienten mit HRS Typ 1 das Serum-Kreatinin zu Beginn der Terlipressintherapie und den Grad des ACLFs als unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie. Dabei brachte die Steigerung des Anfangs-Kreatinins um 1 mg/dl eine um 77% gesenkte Wahrscheinlichkeit mit sich, auf die Terlipressintherapie anzusprechen (202). Dies entspricht in etwa derselben Größenordnung wie im vorliegenden Kollektiv (Ansprechwahrscheinlichkeit bei Steigerung des Anfangs-Kreatinins um 1 mg/dl um 65% gesenkt).

Der am häufigsten als unabhängiger Prädiktor eines Ansprechens auf die Terlipressintherapie identifizierte Marker scheint eine niedrigere Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie zu sein. Dieses Erkenntnis unterstützt den frühen Einsatz von Terlipressin und Albumin bei Entstehen eines HRS. Ebenfalls unterstützt es die Einführung der neuen Definitionskriterien der EASL, welche eine Diagnose des HRS bereits bei niedrigeren Serum-Kreatinin-Konzentrationen und somit auch eine frühere Einleitung von therapeutischen Maßnahmen ermöglichen.

8.2. Einfluss von Terlipressin und Albumin auf die Nierenfunktion

Wang et al. konnten in ihrer Meta-Analyse 2020 bestätigen, dass Terlipressin und Albumin die Serum-Kreatinin-Konzentration effektiver senkt als Placebo und Albumin (116). Dies ist belegt durch multiple Studien und weitere Meta-Analysen (8, 101, 196-198). Die verbesserte Nierenfunktion ist gekennzeichnet durch niedrigere Serum-Kreatinin-Konzentrationen, und eine höhere Diurese. Als Ausdruck der weniger aktivierten körpereigenen vasokonstriktiven Systeme sinkt die PRA, die Noradrenalin- und Aldosteron-Konzentration (115, 200). Dies fördert die Durchblutung und Erholung der Nieren.

Auch im vorliegenden Kollektiv hat das Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin eine positive Auswirkung auf die Nierenfunktion. Im Gesamtkollektiv konnte ein Rückgang des HRS in 42% der Fälle erreicht werden. Bei Respondern fällt die Kreatinin-Konzentration zwischen Beginn und Ende der Terlipressintherapie um im Median 1,2 mg/dl, bei Non-Respondern nur um im Median 0,3 mg/dl ($p < 0,001$). Dieser Trend lässt sich auch nach Beendigung der Therapie noch beobachten. So zeigen Non-Responder bei Entlassung ein medianes Serum-Kreatinin von 2,6 mg/dl, Responder hingegen ein medianes Serum-Kreatinin von 1,2 mg/dl ($p < 0,001$). Dasselbe gilt für den Zeitpunkt 7 Tage nach Beendigung der Therapie: hier zeigen Non-Responder ein medianes Serum-Kreatinin von 2,2 mg/dl, Responder hingegen ein medianes Serum-Kreatinin von 1,4 mg/dl ($p < 0,001$).

Obwohl nicht so deutlich wie bei der Kreatinin-Konzentration, konnte auch bei der Diurese im vorliegenden Kollektiv gesehen werden, dass die Responder tendenziell eine bessere Diurese während der Terlipressingabe hatten als Non-Responder. Die Diurese zu Beginn, an Tag 3 und zu Ende der Terlipressintherapie zeigt jeweils einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern ($p = 0,009$, $p < 0,001$ und $p < 0,001$ respektive). Natürlich ist es auch möglich, dass Patienten mit

schlechterer Ausgangsdiurese einfach nicht so häufig auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ansprechen, und der Unterschied in der Diurese am Ende der Therapie nicht auf den Effekt der Therapie zurückzuführen ist. Bei den Respondern zeigt sich im Median vom Beginn bis zum Ende der Terlipressintherapie ein Anstieg in der Diurese um 100ml ($p=0,093$) im Gegensatz zu keinem Anstieg (medianer Anstieg: 0ml; $p=0,602$) bei den Non-Respondern. Hier zeigt sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,228$). Deswegen, und weil die Erhebung der Diurese im Stationsalltag sehr fehlerbehaftet ist, sind diese Daten nur als allgemeine Tendenzen zu betrachten. Nur bei 160 Patienten wurde zu Beginn, an Tag 3 und zum Ende der Terlipressintherapie die Diurese bestimmt. Zum Start der Terlipressintherapie wurde schon nur bei 219 Patienten die Diurese erhoben, zum Ende der Terlipressintherapie nur noch bei 177 Patienten.

Insgesamt scheint eine Therapie mit Terlipressin und Albumin die Nierenfunktion bei Patienten mit HRS deutlich zu verbessern.

8.3. Einfluss von Terlipressin und Albumin auf das Gesamtüberleben

Im vorliegenden Kollektiv konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben assoziiert ist. Responder haben eine mediane Überlebenszeit von 169 Tagen, wohingegen Non-Responder nur eine mediane Überlebenszeit von 40 Tagen haben ($p<0,001$). Diese Differenz von 129 Tagen ist unter Umständen hochrelevant, weil es neben der reinen Überlebenszeitverlängerung auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Patienten mit HRS, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, rechtzeitig ein Organ zugeteilt bekommen.

In einer kleinen Studie von Martín-Llahí et al., die Patienten mit HRS Typ 1 und 2 inkludierte, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit bei den Non-Respondern von ca. 15 Tagen, bei den Respondern lag die mediane Überlebenszeit bei über 90 Tagen und damit außerhalb des medianen Beobachtungszeitraums, dieser Unterschied zeigte sich auch hier als statistisch signifikant (8). Diese kürzeren medianen Überlebenszeiten als im vorliegenden Kollektiv können auf eine unterschiedliche Verteilung der HRS Typen zurück gehen.

Von den 164 Non-Respondern sind im Beobachtungszeitraum 114 Patienten (69,5%) verstorben; bei den Respondern sind mit 64 (54,2%) immer noch mehr als die Hälfte der Patienten im Beobachtungszeitraum verstorben, allerdings weniger und, wie oben

erwähnt, später. 50 Patienten (30,5%), die kein Ansprechen zeigten, lebten am Ende des Beobachtungszeitraums oder wurden zensiert. In der Gruppe der Responder lebten hingegen 54 Patienten (45,8%) am Ende des Beobachtungszeitraums oder wurden zensiert.

Auch im Rückgang des MELD-Scores ist die bessere Prognose der Responder widerspiegelt, da dieser ein Marker für die Prognose ist. Hier zeigten Responder einen statistisch signifikanten Rückgang im MELD-Score von Beginn der Terlipressintherapie bis zur Entlassung, Non-Responder nicht ($p < 0,001$ und $p = 0,453$ respektive). Bei Respondern zeigte sich im Median ein stärkerer Rückgang im MELD-Score (-6 Punkte), als bei Non-Respondern (0 Punkte), dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Dieser Rückgang im MELD-Score scheint allerdings laut Alessandria et al. beim HRS Typ 2 eine größere Rolle bei der Prognoseverbesserung zu spielen, als beim HRS Typ 1 (178).

In einer retrospektiven Studie vom Moreau et al. mit 99 Patienten mit HRS Typ 1 und Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin wurde eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 21 Tagen ermittelt. Dabei war ein Ansprechen auf die Therapie wie im vorliegenden Kollektiv (siehe Kapitel 8.3.1) mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert. Allerdings waren hier die medianen Überlebenszeiten deutlich kürzer (ca. 15 Tage für Non-Responder und ca. 40 Tage für Responder) (34). Im vorliegenden Kollektiv lagen die medianen Überlebenszeiten beim HRS Typ 1 bei 107 Tagen bei Respondern und 37 Tagen bei Non-Respondern. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test zwar signifikant ($p = 0,048$), allerdings scheint sich bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 36) der größte Überlebensvorteil besonders in den ersten 2 Jahren zu zeigen, danach scheinen sich die Kurven anzugleichen. Da o. g. Studie von Moreau et al. aus dem Jahr 2002 ist, könnte die jetzt längere Überlebenszeit daher rühren, dass die Erfahrung mit der Terlipressintherapie und insgesamt die Therapie von Patienten mit komplikativer fortgeschrittener Leberzirrhose über die vergangenen Jahre verbessert wurde.

Beim Vergleich der Überlebenszeiten nach HRS Typ konnten Testro et al. bei 69 Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten des HRS Typ 1 und HRS Typ 2 bei Therapie mit Terlipressin und Albumin sehen (48,0 vs. 27,5 Tage respektive; $p = 0,226$) (131). Die vorliegende Studie zeigt andere Ergebnisse. Das HRS Typ 1 zeigt hier eine mediane Überlebenszeit von 58 Tagen, das HRS Typ 2 eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 160 Tagen

($p=0,014$). Die vorliegenden Ergebnisse unterscheiden sich also in Bezug auf die Überlebenszeiten bei HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 auf zweierlei Weise von vorherigen Ergebnissen: erstens sind die medianen Überlebenszeiten beider HRS Typen länger, und zweitens präsentiert sich die mediane Überlebenszeit des HRS Typ 2 als statistisch signifikant länger als die des HRS Typ 1. Dies repräsentiert eher das Verhältnis der in der Literatur beschriebenen Überlebenszeiten der HRS Typen (5, 7). Auch Alessandria et al. zeigten 2005 in einer retrospektiven Auswertung von 105 Patienten mit HRS (die jedoch nicht alle mit Terlipressin und Albumin therapiert wurden) einen signifikanten Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebenszeit zwischen den zwei HRS Typen (178).

Eine Meta-Analyse von 2010 konnte nur einen kurzfristigen Überlebensvorteil (bis Tag 30) einer Therapie mit Terlipressin und Albumin bei Patienten mit HRS Typ 1 und 2 gegenüber Placebo darstellen (11). Dies lässt sich im vorliegenden Kollektiv nicht betätigen (hier wurde natürlich allerdings nicht Terlipressin plus Albumin mit einem Placebo verglichen, sondern die Gruppe der Responder mit der der Non-Responder). Wie in Abbildung 19 zu sehen ist, zeigt sich über den gesamten Verlauf des Beobachtungszeitraums ein signifikanter Unterschied in der Kaplan-Meier-Kurve je nach Responderstatus ($p<0,001$). Ein ähnlicher Unterschied zeigt sich auch im Gesamtkollektiv bei der ereignisfreien Überlebenszeit im Kaplan-Meier-Schätzer je nach Responderstatus ($p<0,001$). Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit beträgt dabei bei Respondern 66 Tage, bei Non-Respondern nur 9 Tage.

8.3.1. Prädiktoren für ein längeres Überleben unter Terlipressin und Albumin

In der univariaten Cox-Regression statistisch signifikant assoziiert mit dem Gesamtüberleben im Kaplan-Meier-Schätzer ist im vorliegenden Kollektiv das Alter, der HCC-Status, der HRS Typ, der Grad der HE, der Aszites-Grad, der CRP-Wert und die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Anfang der Terlipressintherapie, der Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Start bis Tag 3 der Terlipressintherapie, der Responderstatus und LTx-Status ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,015$, $p=0,006$, $p=0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,027$, $p<0,001$ und $p<0,001$).

Steigt das Alter eines Patienten um ein Jahr, so hat er ein 3,6% höheres Risiko zu versterben. Hat ein Patient kein HCC, so senkt dies sein Risiko zu versterben um 47,4%. Ein HRS Typ 1 hat ein 46,5% höheres Risiko zu versterben als ein HRS Typ 2. Hat ein Patient einen HE-Grad 0 – 1, so hat er ein 35% geringeres Risiko zu versterben, als ein

Patient mit einem HE Grad 2 – 4. Hat ein Patient einen Aszites Grad 1 – 2 bei Aufnahme anstatt eines Grades 3, so sinkt sein Risiko zu Versterben um 54,9%. Steigt der CRP-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie um 1 mg/dl, so steigt das Risiko zu versterben um 0,7%. Steigt die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie um 1 mg/dl, so steigt das Risiko zu versterben um 23,4%. Steigt die Differenz in der Serum-Kreatinin-Konzentration von Beginn zu Tag 3 um 1 mg/dl, so steigt das Risiko zu versterben, um 21,3%. Nicht auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin anzusprechen, erhöht das Risiko zu versterben um 77,7%. Keine LTx zu erhalten, erhöht das Risiko zu versterben um den Faktor 7,54.

In dem durchgeführten Cox-Regressionsmodell zeigen sich ein höherer MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, ein höheres Alter, das Vorliegen eines HCCs, ein höherer CRP-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie, ein Nicht-Ansprechen auf die Terlipressintherapie, keine Lebertransplantation zu erhalten, ein HE-Grad 2 – 4 und ein Aszites-Grad 3 bei Aufnahme als unabhängige Prädiktoren für ein Versterben.

Steigt der MELD-Score im vorliegenden Kollektiv zu Beginn der Terlipressintherapie um einen Punkt, so besteht ein um 2,9% erhöhtes Risiko zu Versterben. Martín-Llahí et al. identifizierten 2008 ebenfalls einen höheren MELD-Score als unabhängigen Prädiktor für ein Versterben innerhalb der ersten drei Monate (8). Schon 2005 identifizierten Alessandria et al. einen steigenden MELD-Score als unabhängigen Prädiktor für ein früheres Versterben bei Patienten mit HRS (178).

Ebenso steigert ein Anstieg des Alters um 1 Jahr im vorliegenden Kollektiv das Risiko zu versterben um 2,5%. Kein HCC zu haben, senkt das Risiko zu Versterben um 32,9% im Vergleich zum Vorliegen eines HCCs. Diese beiden Zusammenhänge sind nicht unerwartet; ein höheres Lebensalter stellt bei vielen schweren chronischen Erkrankungen im Falle von Komplikationen einen prognostisch ungünstigen Faktor dar, und ebenso hat ein Patient mit einem hepatozellulären Karzinom im Vergleich zu einem Patienten ohne ein solches Karzinom eine höhere Wahrscheinlichkeit früher zu versterben. Das Alter wurde von Heidemann et al. als unabhängiger Prädiktor des 1-Monats-Überleben identifiziert (203).

Steigt der CRP-Wert im vorliegenden Kollektiv zu Beginn der Terlipressintherapie um 1 mg/dl, so steigt mit ihm das Risiko zu Versterben um 0,4%. Dies ist insofern ein interessantes Ergebnis, als dass es die systemische Inflammation als mögliche Ursache des HRS unterstreicht (siehe Kapitel 5.2.1.4), und nun eben auch in der Prognose des HRS eine Rolle zu spielen scheint. Dies steht einerseits im Kontrast zu den Ergebnissen

von Wong et al., die 2017 in einem Patientenkollektiv von 198 Patienten mit HRS Typ 1 zeigten, dass Patienten mit HRS und SIRS wahrscheinlicher auf Terlipressin und Albumin ansprachen, als Patienten mit HRS ohne SIRS (Ansprechraten 42,9% und 15,9% respektive) (128). Demnach müssten ja Patienten mit steigendem CRP-Wert häufiger auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin ansprechen und dementsprechend auch länger überleben. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung ermöglichen andererseits noch einen weiteren Schluss: mit steigendem Anteil der systemischen Inflammation als Ursache des HRS steigt auch das Risiko, an diesem zu Versterben. Somit hätten Patienten mit einer systemischen Inflammationsreaktion zwar eine bessere Chance auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin anzusprechen (gemäß Wang et al.), jedoch verschlechtert die systemische Inflammationsreaktion als Ursache des HRS die allgemeine Prognose, was nicht durch die bessere Ansprechrate ausgeglichen werden kann.

Nicht auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin anzusprechen, steigert im vorliegenden Kollektiv das Risiko zu Versterben im Vergleich zu der Gruppe der Responder um 67,1%. Dies ist kongruent mit den Ergebnissen anderer Studien; so identifizierten z. B. Moreau et al. schon 2002 bei 99 Patienten mit HRS Typ 1 ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin (neben einem Child-Pugh-Score ≤ 11) als unabhängigen Prädiktor für ein längeres Überleben (34). Martín-Llahí et al. identifizierten 2008 ebenfalls ein Nicht-Ansprechen als unabhängigen Prädiktoren für ein Versterben innerhalb der ersten drei Monate (8). In der Meta-Analyse zweier groß angelegten, randomisiert kontrollierten Studien, konnte bei Patienten mit HRS Typ 1 und einem Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ein signifikant besseres 90-Tages-Überleben gezeigt werden, im Gegensatz zu den Patienten, die nicht angesprochen hatten. (198). Ebenso zeigten in der Meta-Analyse von Giffords et al. von 2017 Patienten, die mit Terlipressin und Albumin therapiert wurden, eine um 21% geringere Wahrscheinlichkeit zu versterben als Patienten mit Placebo und Albumin (196).

Keine Lebertransplantation zu erhalten, steigert im vorliegenden Kollektiv das Risiko zu Versterben im Vergleich zu denen, die eine Lebertransplantation erhalten um den Faktor 7,4. Dies ist im Regressionsmodell die Variable mit dem höchsten Odds-ratio. Dies ist natürlich zu erwarten, da eine Lebertransplantation nicht nur die beste Heilungsmöglichkeit des HRS bietet, sondern daneben auch die zugrunde liegende Leberzirrhose heilt. Einen größeren Nutzen einer einzelnen Variablen könnte es

demnach nicht geben, und spiegelt sich wider in den enorm verlängerten medianen Überlebenszeiten nach LTx im Gegensatz zu den Patienten, die keine Transplantation erhielten (>1090 Tage (außerhalb des Beobachtungszeitraums) vs. 48 Tage im vorliegenden Kollektiv).

Einen HE-Grad 0 – 1 anstatt eines HE-Grades 2 – 4 zu haben, senkt im vorliegenden Kollektiv das Risiko zu Versterben um 44,3%. Bei Aufnahme einen Aszites-Grad 1 – 2 anstatt eines Aszites-Grades 2 – 4 zu haben, senkt das Risiko zu Versterben um 57,5%. Patienten, die bei diesen beiden Variablen höhere Grade diagnostiziert bekommen haben, leiden an einer fortgeschritteneren Leberzirrhose, als Patienten, die keine (oder eine leichtgradige) hepatische Enzephalopathie oder Aszites aufweisen. Natürlich haben Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auch eine schlechtere Prognose als Patienten, bei denen z. B. noch nicht so viele Komplikationen aufgetreten sind. Dies spiegelt sich zum Beispiel auch in höheren Child-Pugh-Stadien wider, die eine schlechtere Prognose mit sich bringen (204).

Boyer et al. identifizierten 2011 ein höheres Serum-Kreatinin, die alkoholische Hepatitis als Ätiologie und ein höheres Child-Pugh-Stadium als unabhängige Prädiktoren für ein Versterben. Allerdings wurden hier nur Patienten mit HRS Typ 1 bedacht (83). Im vorliegenden Kollektiv konnte keine dieser drei Variablen als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden. Allerdings spielt das Serum-Kreatinin natürlich bei der Ermittlung des MELD-Scores eine Rolle, und nimmt somit auch im vorliegenden Kollektiv eine indirekte Rolle bei der Vorhersage des Überlebens ein, da ein höherer MELD-Score auch hier eine erhöhte Mortalität gezeigt hat (s. o.). Auch war ein niedrigeres Serum-Kreatinin im vorliegenden Kollektiv ein unabhängiger Prädiktor für ein besseres Ansprechen (siehe Kapitel 8.1.1), und da das Ansprechen auf die Terlipressintherapie nun auch ein unabhängiger Prädiktor für ein längeres Überleben ist, spielt das Serum-Kreatinin auch so auf indirekte Weise eine Rolle.

Wong et al. postulierten 2019 aufgrund des oben erwähnten REVERSE-Trials, dass eine Reduktion des AKI-Grades bei Patienten mit HRS Typ 1 und Therapie mit Terlipressin und Albumin unabhängig von einem definitionsgemäßen Ansprechen schon ausreichend ist, um eine Reduktion der Mortalität zu erreichen (205). Auch dies rechtfertigt das Abwenden von rigiden Cut-off Werten des Serum-Kreatinins beim Definieren eines Therapieansprechens, wie es die EASL-Leitlinie von 2018 vorschlägt (85).

Eine interessante Meta-Analyse beschäftigte sich 2015 mit Studien, die ein höheres Serum-Kreatinin als Prädiktor für ein früheres Versterben identifiziert hatten. Hierbei

konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des Serum-Kreatinins tatsächlich ein guter Surrogatmarker für die Mortalität bei HRS ist (der Anteil des Therapieeffekts, der durch die Reduktion des Serum-Kreatinins erklärt werden konnte, lag bei 0,91). Dabei war eine Reduktion des Serum-Kreatinins während der Therapie mit Terlipressin und Albumin um 1 mg/dl mit einer Reduktion der Mortalität um 27% vergesellschaftet. Dies weist darauf hin, dass die Reduktion des Serum-Kreatinins im Sinne eines Therapieansprechens eher als Kontinuum gesehen werden sollte, als anhand harscher Cut-off Werten (206). Dies rechtfertigt ebenso die neuen Definitionen eines Therapieansprechens der EASL-Leitlinie von 2018, die einen Rückgang der Nierenfunktionsstörung bis auf 0,3 mg/dl vom Basis-Serum-Kreatinins entfernte Serum-Kreatinin-Werte als Therapieansprechen werten (85).

8.3.2. Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes

72 Patienten (25,5%) im vorliegenden Kollektiv verstarben noch während des stationären Aufenthaltes, davon hatten 61 (84,7%) nicht auf die Therapie mit Terlipressin angesprochen, nur 11 (15,3%) waren als Responder gewertet. Von diesen 72 Patienten hatten 53 (73,6%) ein HRS Typ 1, 19 (26,4%) ein HRS Typ 2. Dies ist, soweit mir bekannt, die erste Auswertung dieser Art. Wenn überhaupt, so ist sie am ehesten vergleichbar mit dem 30-Tages-Überleben anderer Studien.

62,8% der Non-Responder lebten am Ende des stationären Aufenthaltes noch, bei den Respondern waren es 90,7%. In o. g. Meta-Analyse von Sanyal et al. betrug das 30-Tages-Überleben bei Non-Respondern in etwa 55%; das der Responder in etwa 85% (198). Diese Werte liegen grob in derselben Größenordnung wie die Überlebensraten des stationären Aufenthaltes im vorliegenden Kollektiv.

Der Chi²-Test zeigt für das HRS Typ 1, einen negativen Responderstatus, einen HE-Grad 2 – 4 bei Aufnahme, eine Serum-Kreatinin-Konzentration ≥ 3 mg/dl zu Beginn der Terlipressintherapie, einen Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration bis Tag 3 $< 0,5$ mg/dl und einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks < 5 mmHg von Beginn bis Tag 3 einen signifikanten Zusammenhang mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes ($p=0,011$, $p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,030$ und $p=0,012$ respektive). Beim HRS Typ verhält es sich so, dass ein HRS Typ 2 ein halb so hohes Risiko hat, während des stationären Aufenthaltes zu versterben, wie das HRS Typ 1. Auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin anzusprechen senkt das Risiko in diesem Zeitraum zu versterben auf das 0,2-fache. Einen HE-Grad 2 – 4 zu haben steigert das

Risiko im stationären Aufenthalt zu versterben um den Faktor 2,8. Am Anfang der Therapie eine Serum-Kreatinin-Konzentration ≥ 3 mg/dl zu haben erhöht das Risiko um den Faktor 2,1. Auf die Therapie mit einem Abfall in der Serum-Kreatinin-Konzentration um $\geq 0,5$ mg/dl zu reagieren, senkt das Risiko in diesem Zeitraum zu versterben um die Hälfte. Einen Anstieg des mittleren arteriellen Drucks ≥ 5 mmHg von Beginn bis Tag 3 zu haben, senkt das Risiko während des stationären Aufenthaltes zu versterben auf das 0,4-fache.

Im T-Test der stetigen Variablen zeigt sich im Gesamtkollektiv lediglich für den MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie und den Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Versterben während des stationären Aufenthaltes.

Patienten, die noch während des stationären Aufenthaltes verstarben, hatten im Schnitt einen um 3,7 Punkte höheren MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie. Im Schnitt war die Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn der Terlipressintherapie bei den Patienten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben, um 0,45 mg/dl höher und diese höhere Serum-Kreatinin-Konzentration zeigt eine signifikante Assoziation mit dem Versterben in diesem Zeitraum ($p < 0,001$).

Laut der durchgeführten binär logistischen Regressionsanalyse sind ein höherer MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, ein niedrigerer Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie, ein negativer Responderstatus und ein HE-Grad 2 – 4 bei Aufnahme unabhängige Prädiktoren für ein Versterben während des stationären Aufenthaltes.

Steigt der MELD-Score im vorliegenden Kollektiv zu Beginn der Terlipressintherapie um einen Punkt, so steigt mit ihm das Risiko im selben stationären Aufenthalt zu Versterben um 10,6%. Dieser Trend steht im Einklang mit der kontinuierlichen Steigerung der 3-Monats-Mortalität bei steigendem MELD-Score generell bei Patienten mit Leberzirrhose (20). Ebenfalls dieselbe Tendenz zeigt, dass der MELD-Score von Heidemann et al. in einer retrospektiven Analyse von 119 Patienten mit HRS Typ 1 und 2, die mit Terlipressin und Albumin therapiert wurden, als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität identifiziert wurde (203). Steigt das Serum-Bilirubin im vorliegenden Kollektiv zu Beginn der Terlipressintherapie um 1 mg/dl, so sinkt laut diesem Regressionsmodell das Risiko im selben stationären Aufenthalt zu Versterben um 4,4%. Dieser Trend ist kontraintuitiv und wird auch von dem vorangegangenen T-Test nicht unterstützt. Ein höherer Bilirubin-Wert steht für eine fortgeschrittenere Leberzirrhose

und müsste somit eher mit einem kürzeren als mit einem längeren Überleben assoziiert sein. Statistisch kann die starke Korrelation des Serum-Bilirubins mit dem MELD-Score eine Erklärung für dieses Ergebnis sein, wahrscheinlich sollte daher der Effekt des MELD-Scores und des Serum-Bilirubins in diesem Kontext gemeinsam betrachtet werden.

Ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin, im Gegensatz zu einem Ansprechen, ist im vorliegenden Kollektiv mit einem 6,2-fach erhöhten Risiko vergesellschaftet, während des stationären Aufenthalts zu versterben. In o. g. Studie, fanden Heidemann et al. Daten, die in dieselbe Richtung wiesen: einen signifikanten Unterschied in der 30-Tages-Mortalität je nach Responderstatus (203).

Ein Patient mit einem HE-Grad 0 – 1 hat im vorliegenden Kollektiv ein um 64,4% verringertes Risiko im selben stationären Aufenthalt zu versterben, als ein Patient mit einem HE-Grad 2 – 4.

8.4. Einfluss von Terlipressin und Albumin auf das LTx-freie Überleben

Auch das LTx-freie Überleben ist bei Respondern im vorliegenden Kollektiv deutlich verlängert. 53 der 282 Patienten (18,8%) haben im Beobachtungszeitraum eine Lebertransplantation erhalten. Diese erfolgte im Median 29 Tage nach HRS-Diagnosestellung. Die mediane LTx-freie Überlebenszeit beträgt bei Non-Respondern nur 28 Tage, wohingegen sie bei Respondern 85 Tage beträgt ($p < 0,001$). 27 der Non-Responder (16,4%) erhielten eine Lebertransplantation (im Median nach 12 Tagen). Bei den Respondern erhielten 26 (22,0%) eine Lebertransplantation (im Median nach 66 Tagen), also später als die Non-Responder.

Daraus könnte geschlossen werden, dass das Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin den Zustand der Patienten insofern stabilisiert, dass sie länger ohne Lebertransplantation überleben konnten. Allerdings muss dazu gesagt werden, dass die Lebertransplantation als Ereignis ein etwas problematischer Endpunkt ist. Bei der Dialyse z. B. kann davon ausgegangen werden, dass jeder Patient, der für eine Dialyse geeignet ist und diese benötigt, diese auch bekommt. Leider ist dies bei der LTx als Therapieoption wegen des bestehenden Organmangels nicht der Fall. Dies verfälscht die Zeit bis zum Ereignis LTx, da diese nicht nur vom Patientenzustand, sondern eben auch von äußeren Einflüssen abhängig ist. Allerdings zeigt der o. g. Unterschied in der transplantationsfreien Überlebenszeit dennoch eine gewisse Tendenz.

Von den 53 transplantierten Patienten verstarben 12 im Beobachtungszeitraum. Von den Patienten, die verstarben, verstarben 8 innerhalb der ersten 3 Monate nach LTx. Im Vergleich der Überlebenszeiten im Kaplan-Meier-Schätzer nach LTx, schien es keine Rolle zu spielen, ob ein Patient vorher als Responder oder Non-Responder galt ($p=0,703$).

Dies stünde im Einklang mit Daten bei Patienten mit HRS Typ 2, bei denen kein Überlebensvorteil nach LTx gezeigt werden konnte, je nachdem, ob sie vorher auf eine Therapie mit Terlipressin und Albumin ansprachen und zum Zeitpunkt der Transplantation einen HRS-Rückgang erreicht hatten (130). Eine andere Studie zeigte allerdings, dass Patienten, die wegen eines HRS mit Terlipressin therapiert wurden, ein ähnliches posttransplantations-Outcome haben, wie Patienten, die mit normaler Nierenfunktion transplantiert wurden (161).

Der Erhalt einer Spenderleber verlängerte erwartungsgemäß das Überleben von Patienten mit HRS enorm im vorliegenden Kollektiv. So lag die mediane Überlebenszeit von transplantierten Patienten außerhalb des Beobachtungszeitraums (>1090 Tage), während sie bei nicht-transplantierten Patienten bei 48 Tagen lag ($p<0,001$).

Dies wird von Boyer et al. bestätigt, die ebenfalls ein signifikant längeres Überleben von transplantierten Patienten gegenüber Respondern auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin, aber ohne LTx, zeigen konnten (179).

Dass nur 18,8% der Patienten transplantiert wurden, hängt natürlich maßgeblich mit dem geringen Angebot an Spenderorganen in Deutschland zusammen. Die verfügbaren Spender-Lebern werden anhand des MELD-Scores alloziert. Dabei geht es darum, den am schwersten erkrankten Patienten zuerst eine Spender-Leber zukommen zu lassen, was dazu führt, dass Patienten in Deutschland in der Regel erst bei MELD-Scores >30 transplantiert werden (72). Ein in Kapitel 8.2 beschriebener Rückgang des Serum-Kreatinins bei Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin führt natürlich zu dem in Kapitel 8.3 beschriebenen Rückgang des MELD-Scores. Dies wirft erneut die Frage des richtigen Nutzens des MELD-Scores in der Allokation der Spenderorgane in der Gruppe der Responder auf (siehe Kapitel 5.2.7.5).

In der Meta-Analyse zweier groß angelegten, randomisiert kontrollierten Studien, konnte bei Patienten mit HRS Typ 1 und einem Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ein signifikant besseres 90-Tages-LTx-freies-Überleben zeigen, im Gegensatz zu den Patienten, die nicht angesprochen hatten. (198).

8.5. Einfluss von Terlipressin und Albumin auf das dialysefreie Überleben

Auch das dialysefreie Überleben ist bei Respondern deutlich verlängert. Insgesamt benötigten 98 Patienten (35,0%) im Beobachtungszeitraum eine Dialyse, diese im Median 7 Tage nach HRS-Diagnosestellung. Die mediane dialysefreie Überlebenszeit beträgt bei den Respondern 133 Tage, wohingegen sie bei den Non-Respondern nur 11 Tage beträgt ($p < 0,001$). Also wurden Patienten ohne ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie früher dialysepflichtig. 82 (50,0%) der 164 Non-Responder benötigten eine Dialyse. Responder benötigten im Verlauf in nur 16 Fällen (13,6%) eine Dialyse. Non-Responder benötigten die Dialyse im Median nach 5 Tagen, Responder erst nach 61 Tagen. Dieses längere mediane dialysefreie Überlebenszeit ist natürlich auch dadurch bedingt, dass Patienten, die im selben stationären Aufenthalt eine Dialyse benötigen, als Non-Responder definiert werden.

Der Erhalt einer Dialyse verlängerte nicht das Überleben im vorliegenden Kollektiv. So lag die mediane Überlebenszeit von dialysierten Patienten bei 65 Tagen, während sie bei nicht-dialysierten Patienten bei 89 Tagen lag ($p = 0,725$). Dies steht im Einklang mit einer retrospektiven Studie von Zhang et al. bzgl. des Nutzens einer Dialyse bei Patienten mit HRS Typ 1 und Therapie mit vasokonstriktiven Medikamenten. Hier zeigte sich wie im vorliegenden Kollektiv kein Unterschied in der Überlebenszeit je nach Dialysestatus (140). Dieselben Ergebnisse liefert eine retrospektive Studie von Sourianarayanan et al. von 2014 (207).

Allerdings muss hier gesagt werden, dass wahrscheinlich eher schwerer erkrankte Patienten eine Dialyse benötigen, und das kürzere Überleben bei Patienten mit Dialyse auch daher rühren kann. Außerdem wäre es auch übereilt aus dieser Information abzuleiten, dass Patienten mit HRS nicht mittels Dialyse therapiert werden sollten. Die meisten Patienten, die eine Dialyse benötigten, waren Non-Responder auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin. Daher war die Dialyse (neben einem TIPS) die einzige Therapieoption in dieser Subgruppe, besonders wenn kein Spenderorgan in Aussicht stand.

Allerdings ist eine Dialyse bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose nicht komplikationslos anwendbar; eine Auswahl der Patienten, bei denen der Nutzen die Risiken der Dialyse überwiegt, ist somit unabdingbar (144). Daher wird oft debattiert, inwiefern der Einsatz einer Dialyse bei Patienten mit HRS und ohne die Voraussetzungen für eine Lebertransplantation, ethisch vertretbar ist, wenn sich daraus kein Überlebensvorteil ableiten lässt (140, 207). Eindeutig scheint jedoch, dass die

Dialyse einen festen Stellenwert bei der Überbrückung bis zur Transplantation bei dafür qualifizierten Patienten mit HRS hat, besonders bei Non-Respondern auf eine Therapie mit vasokonstriktiven Medikamenten (146). Hierbei scheint es so zu sein, dass die Wahrscheinlichkeit der Erholung der Nierenfunktion sinkt, je länger ein Patient vor der Lebertransplantation dialysepflichtig war, und ob die Initiierung der Dialyse frühzeitig oder verspätet stattfand (148, 208).

8.6. Das HRS Typ 2 und die Therapie mit Terlipressin und Albumin

Die neue EASL-Leitlinie von 2018 empfiehlt die Therapie des HRS Typ 2 mit Terlipressin und Albumin wegen der kontroversen Datenlage bezüglich der Langzeiterfolge einer solchen Therapie vorerst nicht mehr (85). So zeigten z. B. Rodriguez et al. 2015 in einer Studie mit einem Patientenkollektiv von 56 Patienten mit HRS Typ 2, die auf eine LTx warteten, dass sich die Sterblichkeit auf der Transplantationswarteliste nicht wesentlich zwischen Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin und einem Nicht-Ansprechen unterschied (130). Testro et al. stellten schon 2008 den Einsatz von Terlipressin bei Patienten mit HRS Typ 2, die ungeeignet für eine Lebertransplantation waren, auf Grund einer Studie mit 20 Patienten, die an HRS Typ 2 erkrankt waren und unter Terlipressintherapie keine verlängerte LTx-freie Überlebenszeit zeigten, in Frage (131).

Die Daten des vorliegenden Kollektivs legen wegen mehrerer Gründe allerdings den Schluss nahe, dass Patienten mit HRS Typ 2 ebenfalls von der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin profitieren. Dabei war die Anzahl der Patienten mit HRS Typ 2 mit 110 Patienten maßgeblich größer, als in oben erwähnten Studien.

Erstens zeigt das HRS Typ 2 deutlich höhere Responseraten, als das HRS Typ 1 (57,3% vs. 32,0%; $p < 0,001$). Hier wird häufig argumentiert, dass das HRS Typ 2 zwar besser anspricht, aber dafür auch häufig rezidiert. Auch das konnte im vorliegenden Kollektiv bestätigt werden. Die Rezidivrate beim HRS Typ 2 lag bei 27,3% (im Vergleich nur bei 18,6% beim HRS Typ 1, $p = 0,086$). Allerdings zeigte das HRS Typ 2 in der zweiten Episode ein vergleichbares Ansprechen wie in der ersten Episode (Episode 1: 57,3% vs. Episode 2: 58,5%; $p = 0,889$). Sprich, das HRS Typ 2 hat zwar ein höheres Rezidivrisiko, aber es wird in diesem Rezidiv wieder genauso gut auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ansprechen.

Zweitens zeigt das HRS Typ 2 im vorliegenden Kollektiv deutlich unterschiedliche mediane Gesamtüberlebenszeiten, je nachdem, ob ein Patient auf die Therapie mit

Terlipressin und Humanalbumin angesprochen hat oder nicht. Patienten mit HRS Typ 2, die auf die Therapie ansprachen, hatten eine mit 444 Tagen signifikant längere mediane Überlebenszeit im Kaplan-Meier-Schätzer, wohingegen Non-Responder nur eine mediane Überlebenszeit von 51 Tagen hatten ($p=0,005$). Dies trifft ebenso auf die dialysefreie Überlebenszeit, LTx-freie Überlebenszeit (anders als bei Testro et al.) und die ereignisfreie Überlebenszeit zu ($p<0,001$; $p=0,002$; $p<0,001$). Einzig bei der TIPS-freien Überlebenszeit zeigt sich beim HRS Typ 2 kein signifikanter Unterschied je nach Responderstatus ($p=0,130$). Besonders diese signifikanten Unterschiede in der medianen Überlebenszeit rechtfertigen bzw. fordern aufgrund der Datenlage der vorliegenden Studie den Einsatz von Terlipressin und Humanalbumin bei HRS Typ 2.

8.7. Rezidive bei HRS

Ortega et al. beschreiben eine Rezidivrate von 17% bei Patienten mit HRS Typ 1 und 2, die vorher auf die Therapie mit Terlipressin angesprochen hatten (115). In einer Meta-Analyse von 2018 variierten die Rezidivraten bei HRS Typ 1 und 2 zwischen 5% und 50%, wobei gesagt werden muss, dass jeweils nur kleine Studienpopulationen eingeschlossen wurden (9).

Im vorliegenden Kollektiv konnte ebenfalls beim HRS Typ 2 eine höhere Rezidivrate (27,3%) als beim HRS Typ 1 (18,6%) gesehen werden.

Die Ansprechraten waren im vorliegenden Kollektiv vergleichbar zwischen der ersten HRS-Episode und der zweiten HRS-Episode ($p=0,384$), was unterstützt, dass ein HRS-Rezidiv erneut mit Terlipressin und Humanalbumin therapiert werden sollte. Allerdings unterschieden sich die Ansprechraten der zweiten HRS-Episode deutlich zwischen den HRS Typen: 14,3% der Patienten mit HRS Typ 1 sprachen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin an; beim HRS Typ 2 waren es 58,5% (zum Vergleich: in der ersten HRS-Episode sprachen 32% der Patienten mit HRS Typ 1 und 57,3% der Patienten mit HRS Typ 2 an.) 17 der 21 Patienten (81,0%) mit einem HRS Typ 1 in der zweiten Episode hatten bei der ersten HRS-Episode ein HRS Typ 2 – es hat sich also auffallend oft ein rasch progredientes Nierenversagen aus einem eher chronischen Nierenversagen heraus entwickelt. Dies scheint dann ein schlechteres Ansprechen mit sich zu bringen, als wenn in der ersten HRS-Episode ein rasch progredienter HRS Typ vorliegt, auch wenn dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant ist (14,3% vs. 32,0%; $p=0,095$).

Allerdings scheint es für ein Ansprechen in der zweiten HRS-Episode nicht statistisch signifikant relevant zu sein, ob ein Patient in der ersten HRS-Episode ansprach ($p=0,384$). Ein Patient, der in einer vorherigen HRS-Episode Non-Responder war, hat in der zweiten HRS-Episode also trotzdem die Chance auf die Therapie mit Terlipressin und Albumin anzusprechen, und sollte dementsprechend behandelt werden. Auch konnte im vorliegenden Kollektiv kein Unterschied in der medianen Überlebenszeit im Kaplan-Meier-Schätzer zwischen der ersten und zweiten HRS-Episode gesehen werden (81 vs. 84 Tage; $p=0,745$). Das bedeutet, dass es für die Überlebenszeit irrelevant ist, ob ein Patient die zweite oder erste HRS-Episode hat. Dies ist ein weiterer Grund, ein HRS-Rezidiv wie eine erste HRS-Episode zu behandeln, wie es von der EASL-Leitlinie von 2018 empfohlen wird (85).

8.8. Fehlerdiskussion

Eine Limitation der Interpretation der Überlebenszeiten betrifft das „lost im follow-up“, das bedeutet, dass bei einigen Patienten nach Jahren nicht mehr nachvollziehbar war, ob sie leben oder verstorben sind. So lag zum Beispiel bei 21 von 83 der als noch nicht verstorben verzeichneten Patienten das Datum mit zuletzt gesichertem Überleben über ein Jahr vor der Beendigung der Datenerfassung (vor dem 01.10.2017). Dies verzerrt natürlich in zweierlei Art die Überlebenskurven. Patienten werden am Datum ihres letzten gesicherten Überlebens aus der Wertung ausgeschlossen, obwohl sie eventuell bei Beendigung der Studie noch leben. Ebenfalls kann es sein, dass Patienten, die am Datum ihres letzten gesicherten Überlebens aus der Wertung ausgeschlossen wurden, zu einem späteren Zeitpunkt, allerdings vor Auswertung der Daten verstarben. Auch ist es theoretisch möglich, dass Patienten aus persönlichen Gründen zu späteren Zeitpunkten in anderen Kliniken therapiert wurden und eventuell auch transplantiert wurden, wodurch natürlich Ereignisse versäumt worden wären. Die Chronizität und Komplexität in der Behandlung der Komplikationen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose lässt allerdings vermuten, dass nur ein sehr geringer Anteil der Patienten während des Krankheitsverlaufs an einem anderen Leber- oder Transplantationszentrum weiterbehandelt wurden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass nur Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die ihre Zustimmung geben konnten. Das heißt, zum Beispiel Patienten mit einer höhergradigen HE wurden nicht in die Studie aufgenommen, da sie als nicht einwilligungsfähig betrachtet wurden. Dies bedeutet, dass die untersuchten

Patienten „gesünder“ als das Gesamtkollektiv aller an HRS erkrankten Patienten sind. Dies kann Überlebenszeiten und vermutlich auch Responseraten beeinflussen. Im Rahmen der Rekrutierung war diese Konstellation einer dauerhaft fortbestehenden Nicht-Einwilligungsfähigkeit allerdings selten, da die HE eine potentiell reversible Komplikation ist und selbst bei initialem Vorliegen einer schweren HE in der Regel im Behandlungsverlauf eine Rückbildung erzielt werden konnte und dann die Einwilligung in den Einschluss in die Untersuchung eingeholt werden konnte.

Auch ist die Einteilung der Grade der hepatischen Enzephalopathie und des Aszites Untersucher-abhängig und daher anfällig für Fehleinschätzungen. Dies ließe sich nur durch standardisierte Untersuchungsmethoden reduzieren, die im Rahmen von kontrollierten Studien, jedoch schwer im klinischen Alltag implementierbar sind. Ein weiterer fehleranfälliger Parameter ist die Messung des Blutdrucks. Dieser wurde in der vorliegenden Studie non-invasiv gemessen und keinesfalls zu standardisierten Zeiten oder von jeweils derselben Person. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum ein Blutdruckanstieg im vorliegenden Kollektiv keine unabhängige Assoziation mit einem Ansprechen zeigte, obwohl dies in anderen Studien postuliert wurde (137, 201).

Ebenso fehleranfällig ist die Erhebung der Diurese. Nur bei Patienten mit liegendem transurethralem Blasenkatheter wurde die Diurese erhoben. Auch wurde bei Patienten, die erst im Verlauf des Tages einen transurethralen Blasenkatheter zur Diuresebestimmung erhielten, nur anteilig die Diurese bestimmt, diese aber als 24h-Diurese in die Kurve eingetragen. Ebenso konnte nicht gewährleistet werden, dass die Diurese jeden Tag zur exakt selben Zeit bestimmt wurde, was ebenfalls die Werte verfälscht. Natürlich wäre eine exakte Erhebung des Blutdrucks und der Diurese wünschenswert, jedoch im klinischen Alltag schwer umsetzbar. Auch müsste der Einsatz von invasiver Blutdruckmessung oder eines Dauerkatheters mit einziger Indikation der Studienteilnahme, einer schwierigen Risiko-Nutzen-Abwägung unterzogen werden und im Rahmen einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie wie der vorliegenden Untersuchung nicht umsetzbar.

Des Weiteren ist zu erwähnen, dass nicht die neuen Diagnosekriterien der EASL-Leitlinie von 2018 genutzt wurden. Dies beruht darauf, dass die vorliegende Studie schon 2013 begann, somit wäre eine Vergleichbarkeit von Patienten nach alten und neuen Diagnosekriterien nicht gewährleistet gewesen. Interessant zu sehen wäre, ob die Daten aus der vorliegenden Arbeit reproduzierbar nach den neuen EASL-Definitionskriterien des HRS und des HRS-Ansprechens wären, bzw. wie die Nutzung

der neuen Kriterien die hier identifizierten Zusammenhänge verändern oder bestätigen würde.

Auch wurden die Subgruppenanalysen im Nachhinein durchgeführt, und nicht im Vorfeld festgelegt. Dies birgt natürlich auch ein gewisses Risiko des Bias.

Ebenfalls ist bei Bewertung der vorliegenden Ergebnisse in Betracht zu ziehen, dass die vorliegende Studie eine reine Observationsstudie ist. Sie hat keine Kontrollgruppe und ist dementsprechend auch nicht randomisiert. Sie bildet jedoch anders als randomisiert kontrollierte Studien den klinischen Alltag ab.

9. Zusammenfassung und Ausblick

Über einen Zeitraum von 5 Jahren und 7 Monaten (März 2013 – Oktober 2018) wurden 367 Patienten, die wegen eines hepatorenalen Syndroms (Typ 1 und 2) bei bestehender Leberzirrhose in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz mit Terlipressin und Humanalbumin behandelt wurden, erfasst und die allgemeinen Patientencharakteristika, sowie krankheitsspezifische und laborchemische Charakteristika zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet. Ereignisse wie Dialyseeinleitung, Lebertransplantation, TIPS-Anlage sowie Versterben wurden in o. g. Zeitraum so vollständig wie möglich erfasst. Es wurden Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit HRS Typ 1 und HRS Typ 2, sowie zwischen Respondern und Non-Respondern auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ausgewertet und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen und ein Versterben zu identifizieren.

Trotz einer relativ niedrig erscheinenden Responserate von 42% bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Effektivität der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin als Behandlungsmethode des HRS. Patienten, die auf diese Therapie ansprechen, weisen eine deutlich verbesserte Gesamtüberlebenszeit, sowie eine verbesserte dialysefreie, LTx-freie, TIPS-freie und ereignisfreie Überlebenszeit auf. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug im Kaplan-Meier-Schätzer bei Respondern 169 Tage, wohingegen sie bei Non-Respondern nur 40 Tage betrug ($p < 0,001$). Dieser Unterschied kann es Patienten mit diesem schwerwiegenden Krankheitsbild durchaus ermöglichen, die Zeit bis zu einer Lebertransplantation (welche die beste Chance auf Heilung des HRS birgt) zu überbrücken.

Trotzdem beträgt das 90-Tages-Überleben im vorliegenden Kollektiv nur 48%. Von daher ist es von besonderem Interesse, unabhängige Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin zu identifizieren. Im vorliegenden Kollektiv konnten in der multivariaten Regressionsanalyse ein höheres Alter, sowie höhere Serum-Bilirubin- und -Kreatinin-Werte zu Beginn der Therapie als negative Prädiktoren und ein größerer Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration vom Beginn bis Tag 3 der Therapie als positiver Prädiktor für ein Ansprechen identifiziert werden. Dies hilft dabei, Patienten mit HRS zu identifizieren, die wahrscheinlicher oder unwahrscheinlicher auf eine Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ansprechen werden. Inwiefern bei Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen für ein Ansprechen

früher andere Therapieverfahren gewählt, oder dies in der Organallokation berücksichtigt werden sollte, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Des Weiteren konnten in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ein höherer MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie, ein höheres Alter, das Vorliegen eines HCCs, ein höherer CRP-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie, ein Nicht-Ansprechen auf die Terlipressintherapie, keine Lebertransplantation, ein HE-Grad 2 – 4 und ein Aszites-Grad 3 bei Aufnahme als unabhängige Prädiktoren für ein Versterben identifiziert werden. Da ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin das Risiko eines Patienten zu Versterben um 67% steigert, wird deutlich, wie wichtig es ist, die Therapie des HRS weiter zu optimieren. Im selben Zug wird aber auch deutlich, welcher großen Überlebensvorteil Patienten haben, die auf diese Kombinationstherapie ansprechen.

Da die Ansprechraten auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin der zweiten HRS-Episode im vorliegenden Kollektiv mit denen der ersten vergleichbar sind und für das Ansprechverhalten bei der zweiten HRS-Episode das Ansprechverhalten der ersten Episode unerheblich war, unterstützen diese Ergebnisse die Empfehlung, ein HRS-Rezidiv therapeutisch wie das erste Auftreten eines HRS zu behandeln.

Ein weiteres interessantes Ergebnis bezieht sich auf die Subgruppe der Patienten mit HRS Typ 2. Hier wird momentan der Einsatz von vasokonstriktiven Medikamenten wie Terlipressin wegen der hohen Rezidivraten, sowie uneinheitlichen Aussagen bzgl. Überlebensvorteilen einer solchen Therapie, nicht empfohlen. Allerdings konnte im vorliegenden Kollektiv in der Subgruppenanalyse der Patienten mit HRS Typ 2 eine deutlich verlängerte mediane Gesamtüberlebenszeit im Kaplan-Meier-Schätzer bei den Patienten gezeigt werden, die auf die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin ansprachen (bei Respondern: 444 Tage; Non-Responder: 51 Tage; $p=0,005$). Dies deutet darauf hin, dass ein Einsatz dieser Kombinationstherapie bei HRS Typ 2 nicht nur gerechtfertigt ist, sondern auch geboten. Da es sich hierbei um eine retrospektive Subgruppenanalyse handelt, gebietet es sich, diesen Sachverhalt in einem kontrollierten Studiensetting zu bestätigen, um generelle Handlungsempfehlungen ableiten zu können. Trotz dieser Erfolge bleibt das HRS eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose; das 90-Tages-Überleben beträgt im vorliegenden Kollektiv nur 48%. Es bleibt abzuwarten, ob die Umsetzung der neuen Definitionskriterien des HRS der EASL von 2018, die hier identifizierten Zusammenhänge bestätigt oder sogar zu einer besseren Prognose der Patienten mit Leberzirrhose führt.

10. Literaturverzeichnis

1. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis Part 1 of a Series on Liver Cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt International*. 2013;110(6):85-U12.
2. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(2):162-77.e1.
3. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):23.
4. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilibert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488-96.e4.
5. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9(9):Cd011532.
6. Alexander L, Gerbes JL, Beate Appenrodt, Matthias Dollinger, Felix Gundling, Veit Gülberg, Axel Holstege, Petra Lynen Jansen, Christian J. Steib, Jonel Trebicka, Reiner Wiest, Alexander Zipprich. Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; 2018.
7. Cardenas A, Gines P. Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2006;3(6):338-48.
8. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1352-9.
9. 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.
10. 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.
11. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(2):576-84.
12. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12:145.
13. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2784537.
14. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686-90.
15. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of hepatology*. 2018;69(4):896-904.
16. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
17. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
18. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*. 2018;68(3):563-76.

19. Romanelli RG, Stasi C. Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis. *Curr Drug Targets*. 2016;17(15):1804-17.
20. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):50-60.
21. Nazal L, Cárdenas A. Prognostic markers in patients with ascites and hepatorenal syndrome. *Dis Markers*. 2011;31(3):139-46.
22. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *Journal of hepatology*. 2011;54(6):1297-306.
23. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl*. 2007;13(4):523-9.
24. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1791-8.
25. Schouten JN, Francque S, Van Vlierberghe H, Colle I, Nevens F, Delwaide J, et al. The influence of laboratory-induced MELD score differences on liver allocation: more reality than myth. *Clin Transplant*. 2012;26(1):E62-70.
26. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1624-8.
27. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105(1):229-36.
28. Seetlani NK, Memon AR, Iftikhar F, Ali A, Fazel PA. Hepatorenal Syndrome In Patients With Cirrhosis Of Liver According To 2007 International Ascites Club Criteria. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(3):578-81.
29. 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.
30. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77.
31. Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):111-23.
32. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology*. 2003;37(2):233-43.
33. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol*. 2019;39(1):17-30.
34. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122(4):923-30.
35. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.
36. Gonwa TA, Poplawski S, Paulsen W, Brajtbord D, Goldstein R, Husberg B, et al. Pathogenesis and outcome of hepatorenal syndrome in patients undergoing orthotopic liver transplant. *Transplantation*. 1989;47(2):395-7.
37. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med*. 1969;280(25):1367-71.

38. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of hepatology*. 2019;71(4):811-22.
39. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998;339(8):533-41.
40. Low G, Alexander GJ, Lomas DJ. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:207012.
41. Scurt FG, Bose K, Canbay A, Mertens PR, Chatzikyriakou C. Paradigmenwechsel im Verständnis der akuten Nierenschädigung bei chronischer Leberinsuffizienz: Von der Pathophysiologie zur Definition von Krankheitsentitäten. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2020;58(3):254-66.
42. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):439-47.
43. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med*. 1982;96(4):413-7.
44. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011;60(5):702-9.
45. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *Journal of hepatology*. 2010;53(6):1135-45.
46. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, Marra F, Gentilini P. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. *Semin Nephrol*. 1997;17(6):530-48.
47. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome. New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med*. 1993;153(17):1957-67.
48. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539-49.
49. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):51-7.
50. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010;59(1):105-10.
51. Lang F, Tschernko E, Schulze E, Ottl I, Ritter M, Völkl H, et al. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology*. 1991;14(4 Pt 1):590-4.
52. Jalan R, Forrest EH, Redhead DN, Dillon JF, Hayes PC. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? *Gut*. 1997;40(5):664-70.
53. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1680-90.e1.
54. Bertino G, Privitera G, Purrello F, Demma S, Crisafulli E, Spadaro L, et al. Emerging hepatic syndromes: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2016;11(7):905-16.
55. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(4):445-56.
56. Theocharidou E, Krag A, Bendtsen F, Møller S, Burroughs AK. Cardiac dysfunction in cirrhosis - does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver Int*. 2012;32(9):1327-32.

57. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013;58(5):1757-65.
58. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1254-9.
59. Solé C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int*. 2019;39(7):1246-55.
60. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2014;60(1):197-209.
61. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):95-112.
62. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;27(5):1227-32.
63. Maiwall R, Chandel SS, Wani Z, Kumar S, Sarin SK. SIRS at Admission Is a Predictor of AKI Development and Mortality in Hospitalized Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(3):920-9.
64. Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Davies N, Moreau R, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(3):398-409.
65. van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*. 2013;84(1):192-7.
66. Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology*. 2007;46(5):935-46.
67. Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2008;134(1):111-9.
68. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20(6):1495-501.
69. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology*. 2007;45(1):223-9.
70. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362(9398):1819-27.
71. Enescu A, Petrescu F, Mitruț P, Petrescu IO, Pădureanu V, Enescu A. Hepatorenal Syndrome: Diagnosis and Treatment - newsreel. *Rom J Intern Med*. 2016;54(3):143-50.
72. Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, et al. S 3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom". *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(6):749-79.
73. Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, Spinzi G, Saibeni S, Salmi A, et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *Journal of hepatology*. 2011;55(6):1241-8.
74. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;52(4):605-13.

75. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):269-78.
76. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994;154(2):201-5.
77. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):765-77.
78. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* 2017;9(6):293-9.
79. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *Journal of hepatology.* 2013;59(3):482-9.
80. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1280-8.e1.
81. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2013;57(2):753-62.
82. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(3):e21-6.
83. 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. *Journal of hepatology.* 2011;55(2):315-21.
84. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of hepatology.* 2015;62(4):968-74.
85. Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology.* 2018;69(2):406-60.
86. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8.
87. Mindikoglu AL, Weir MR. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):345-54.
88. Wong F, Reddy KR, O'Leary JG, Tandon P, Biggins SW, Garcia-Tsao G, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2019;25(6):870-80.
89. Choi YJ, Kim JH, Koo JK, Lee CI, Lee JY, Yang JH, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(2):185-91.
90. Warner NS, Cuthbert JA, Bhoire R, Rockey DC. Acute kidney injury and chronic kidney disease in hospitalized patients with cirrhosis. *J Investig Med.* 2011;59(8):1244-51.
91. Mandal AK, Lansing M, Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am J Kidney Dis.* 1982;2(3):363-74.
92. Rector WG, Jr., Kanel GC, Rakela J, Reynolds TB. Tubular dysfunction in the deeply jaundiced patient with hepatorenal syndrome. *Hepatology.* 1985;5(2):321-6.
93. Rosi S, Piano S, Frigo AC, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int.* 2015;35(9):2108-14.

94. Francoz C, Nadim MK, Baron A, Prié D, Antoine C, Belghiti J, et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology*. 2014;59(4):1514-21.
95. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl*. 2004;10(2):301-9.
96. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *Journal of hepatology*. 2016;64(3):717-35.
97. Liver EAftSot. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):397-417.
98. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2013;59(3):474-81.
99. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;66(5):1592-600.
100. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001680.
101. Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, Navaneethan SD. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2011;43(1):175-84.
102. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60(2):622-32.
103. Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis*. 2020.
104. Ariza X, Solà E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128145.
105. Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Journal of hepatology*. 2014;61(1):35-42.
106. Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):267-73.
107. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019;70(1):319-33.
108. Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(9):2362-70.
109. Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(7):1003-13.e3.

110. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):809-24.
111. Eurotransplant International Foundation. ET Yearly Statistics Overview [Internet] Letzte Aktualisierung: 2019. Zitiert am 03.08.2020. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview&search_text=9023. 2019.
112. Solà E, Cárdenas A, Ginès P. Results of pretransplant treatment of hepatorenal syndrome with terlipressin. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(3):265-70.
113. Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V(1) and V(2). *J Exp Pharmacol*. 2018;10:1-7.
114. Sharma P, Moore K, Ganger D, Grewal P, Brown RS, Jr. Role of Terlipressin and Albumin for Hepatorenal Syndrome in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2020.
115. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas 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.
116. Wang L, Long Y, Li KX, Xu GS. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome: a network meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2020;8(2):111-8.
117. Mattos Â Z, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):345-51.
118. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthry S, Kumar G, et al. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology*. 2020;71(2):600-10.
119. Nassar Junior AP, Farias AQ, LA DA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107466.
120. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62(2):567-74.
121. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983-92.
122. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2019;57(05):611-80.
123. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1002-10.
124. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:167.
125. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, Feu F, Jiménez W, Ginés A, et al. Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis. *Hepatology*. 1995;22(3):753-8.
126. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836-46.
127. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int*. 2018;38(11):1891-901.

128. Wong F, Pappas SC, Boyer TD, Sanyal AJ, Bajaj JS, Escalante S, et al. Terlipressin Improves Renal Function and Reverses Hepatorenal Syndrome in Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(2):266-72.e1.
129. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(12):1363-8.
130. Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà 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.
131. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(10):1535-40.
132. Nguyen-Tat M, Jäger J, Rey JW, Nagel M, Labenz C, Wörns MA, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(4):529-37.
133. Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? *Journal of hepatology*. 2011;55(2):491-6.
134. Gow PJ, Ardalan ZS, Vasudevan A, Testro AG, Ye B, Angus PW. Outpatient Terlipressin Infusion for the Treatment of Refractory Ascites. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):1041-2.
135. Chapman B, Gow P, Sinclair M, Hanrahan T, Angus P, McClure T, et al. Continuous terlipressin infusion is associated with improved diet intake and muscle strength in patients awaiting liver transplant. *JHEP Rep*. 2019;1(2):107-13.
136. Thomson MJ, Taylor A, Sharma P, Lok AS, Tapper EB. Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002-2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive diseases and sciences*. 2020;65(5):1539-48.
137. Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(6):928-38.
138. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-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.
139. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *Journal of hepatology*. 2012;57(5):1135-40.
140. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai CX. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care*. 2015;30(5):969-74.
141. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):122-34.
142. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2005;68(1):362-70.
143. Park GC, Hwang S, Jung DH, Song GW, Ahn CS, Kim KH, et al. Is renal replacement therapy necessary in deceased donor liver transplantation candidates with hepatorenal

- syndrome?: a 2-year experience at a high-volume center. *Ann Surg Treat Res.* 2020;98(2):102-9.
144. Gonwa TA, Wadei HM. The challenges of providing renal replacement therapy in decompensated liver cirrhosis. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):144-8.
 145. Thorat A, Jeng LB. Management of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis: role of pretransplantation hemodialysis and outcomes after liver transplantation. *Semin Vasc Surg.* 2016;29(4):227-35.
 146. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2004;19(12):1369-73.
 147. Northup PG, Argo CK, Bakhru MR, Schmitt TM, Berg CL, Rosner MH. Pretransplant predictors of recovery of renal function after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(4):440-6.
 148. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315(20):2190-9.
 149. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int Suppl.* 1993;41:S245-51.
 150. Nand N, Verma P, Jain D. Comparative Evaluation of Continuous Veno-venous Hemodiafiltration and Continuous Arterio-Venous Hemodiafiltration in Patients of Hepatic Failure and / or Hepatorenal Syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2019;67(8):39-42.
 151. 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.
 152. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology.* 1998;28(2):416-22.
 153. Khokhar MA, O'Beirne J. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts for Hepatorenal Syndrome: TIPping the Scales in Whose Favor? *Digestive diseases and sciences.* 2020.
 154. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(4):323-30.
 155. Charilaou P, Devani K, Petrosyan R, Reddy C, Pysopoulos N. Inpatient Mortality Benefit with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Hospitalized Hepatorenal Syndrome Patients. *Digestive diseases and sciences.* 2020.
 156. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6(3):277-86.
 157. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut.* 2010;59(3):381-6.
 158. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology.* 2013;57(3):1153-62.

159. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(4):782-9.e3.
160. Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Clinical Outcomes after Liver Transplantation for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5362810.
161. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *Journal of hepatology*. 2004;40(1):140-6.
162. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant*. 2012;12(11):2901-8.
163. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Renal function outcomes following liver transplantation and combined liver-kidney transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(9):507-14.
164. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(5):1179-85.
165. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995;59(3):361-5.
166. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation*. 1997;64(12):1760-5.
167. Martin EF, Huang J, Xiang Q, Klein JP, Bajaj J, Saeian K. Recipient survival and graft survival are not diminished by simultaneous liver-kidney transplantation: an analysis of the united network for organ sharing database. *Liver Transpl*. 2012;18(8):914-29.
168. Sung RS, Wiseman AC. Simultaneous Liver-Kidney Transplant: Too Many or Just Enough? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(5):399-403.
169. Modi RM, Patel N, Metwally SN, Mumtaz K. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome. *World J Hepatol*. 2016;8(24):999-1011.
170. Pham PT, Wilkinson AH. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl*. 2008;14(5):592-5.
171. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl*. 2012;18(5):539-48.
172. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):433-85.
173. Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB (Oxford)*. 2004;6(2):88-94.
174. Lee JP, Kwon HY, Park JI, Yi NJ, Suh KS, Lee HW, et al. Clinical outcomes of patients with hepatorenal syndrome after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1237-44.
175. 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.
176. Chok KS, Fung JY, Chan SC, Cheung TT, Sharr WW, Chan AC, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for patients with preoperative type 1 hepatorenal syndrome and acute hepatic decompensation. *Liver Transpl*. 2012;18(7):779-85.

177. Goldaracena N, Marquez M, Selzner N, Spetzler VN, Cattal MS, Greig PD, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation provides comparable recovery of renal function in patients with hepatorenal syndrome: a matched case-control study. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2788-95.
178. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1282-9.
179. 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.
180. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, et al. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant*. 2015;15(10):2552-61.
181. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, O'Beirne J, Burroughs AK. Cirrhotics admitted to intensive care unit: the impact of acute renal failure on mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(7):744-50.
182. 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.
183. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-9.
184. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988;8(1):27-31.
185. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818-24.
186. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):399-420.
187. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(9):845-54.
188. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(10):1033-41.
189. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(4):958-70.e12.
190. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1493-502.
191. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*. 2012;55(4):1172-81.
192. Di Pascoli M, Fasolato S, Piano S, Bolognesi M, Angeli P. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2019;39(1):98-105.

193. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):774-81.
194. 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.
195. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of hepatology*. 2014;61(3):642-59.
196. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):593-603.
197. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(5):880-5.
198. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1390-402.
199. Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, et al. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int*. 2013;33(8):1187-93.
200. 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. *Journal of hepatology*. 2007;47(4):499-505.
201. Sarwar S, Khan AA. Hepatorenal syndrome: Response to terlipressin and albumin and its determinants. *Pak J Med Sci*. 2016;32(2):274-8.
202. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A, et al. Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(11):1792-800.e3.
203. Heidemann J, Bartels C, Berssenbrügge C, Schmidt H, Meister T. Hepatorenal syndrome: outcome of response to therapy and predictors of survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:457613.
204. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
205. Wong F, Boyer TD, Sanyal AJ, Pappas SC, Escalante S, Jamil K. Reduction in acute kidney injury stage predicts survival in patients with type-1 hepatorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2019.
206. Belcher JM, Coca SG, Parikh CR. Creatinine Change on Vasoconstrictors as Mortality Surrogate in Hepatorenal Syndrome: Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135625.
207. 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. *International urology and nephrology*. 2014;46(4):793-800.
208. Sharma P, Goodrich NP, Zhang M, Guidinger MK, Schaubel DE, Merion RM. Short-term pretransplant renal replacement therapy and renal nonrecovery after liver transplantation alone. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1135-42.

11. Anhang

Tabelle 30: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf unterteilt nach Responderstatus (Gesamttabelle)

	Non-Responder (N=164)	Responder (N=118)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl] am Aufnahmetag			
• Mittelwert ± SD	2,5 ± 1,5	2,1 ± 1,1	0,017*
• Median	2,3	1,9	
• Range	0,5 – 8,7	0,5 – 6,0	
Serum-Kreatinin [mg/dl] zu Beginn der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	3,2 ± 1,3	2,6 ± 0,9	<0,001*
• Median	2,9	2,3	
• Range	1,5 – 7,2	1,6 – 6,7	
Serum-Kreatinin [mg/dl] an Tag 3 der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	3,1 ± 1,5	1,8 ± 0,7	<0,001*
• Median	2,7	1,6	
• Range	0,9 – 9,4	0,7 – 5,1	
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zu Tag 3 der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	-0,1 ± 0,9	-0,9 ± 0,6	<0,001*
• Median	-0,1	-0,7	
• Range	-3,5 – 3,5	-3,0 – 0,4	
Serum-Kreatinin [mg/dl] zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	3,0 ± 1,7	1,2 ± 0,3	<0,001*
• Median	2,5	1,1	
• Range	0,7 – 10,1	0,5 – 2,3	
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	-0,3 ± 1,4	-1,4 ± 0,8	<0,001*
• Median	-0,3	-1,2	
• Range	-4,6 – 5,6	-4,4 – -0,2	
Serum-Kreatinin [mg/dl] bei Entlassung			
• Mittelwert ± SD	3,1 ± 2,2	1,3 ± 0,7	<0,001*
• Median	2,6	1,2	
• Range	0,5 – 15,2	0,6 – 7,3	
Serum-Kreatinin [mg/dl] am 7. Tag nach Ende der Terlipressintherapie	(N=118)	(N=74)	
• Mittelwert ± SD	3,0 ± 2,2	1,6 ± 1,0	<0,001*
• Median	2,2	1,4	
• Range	0,6 – 13,4	0,5 – 7,3	

Tabelle 31: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf bei Patienten mit HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus

N=172	HRS Typ 1 Non-Responder (N=117)	HRS Typ 1 Responder (N=55)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl] zu Beginn der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	3,5 ± 1,2	3,2 ± 1,0	0,033*
• Median	3,3	3,0	
• Range	1,5 – 7,2	1,7 – 6,7	
Serum-Kreatinin [mg/dl] zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	3,4 ± 1,9	1,3 ± 0,3	<0,001*
• Median	3,0	1,3	
• Range	0,7 – 10,1	0,5 – 2,3	
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	-0,2 ± 1,6	-1,9 ± 0,9	<0,001*
• Median	-0,1	-1,7	
• Range	-4,6 – 5,6	-4,4 – -0,2	

HRS: hepatorenales Syndrom

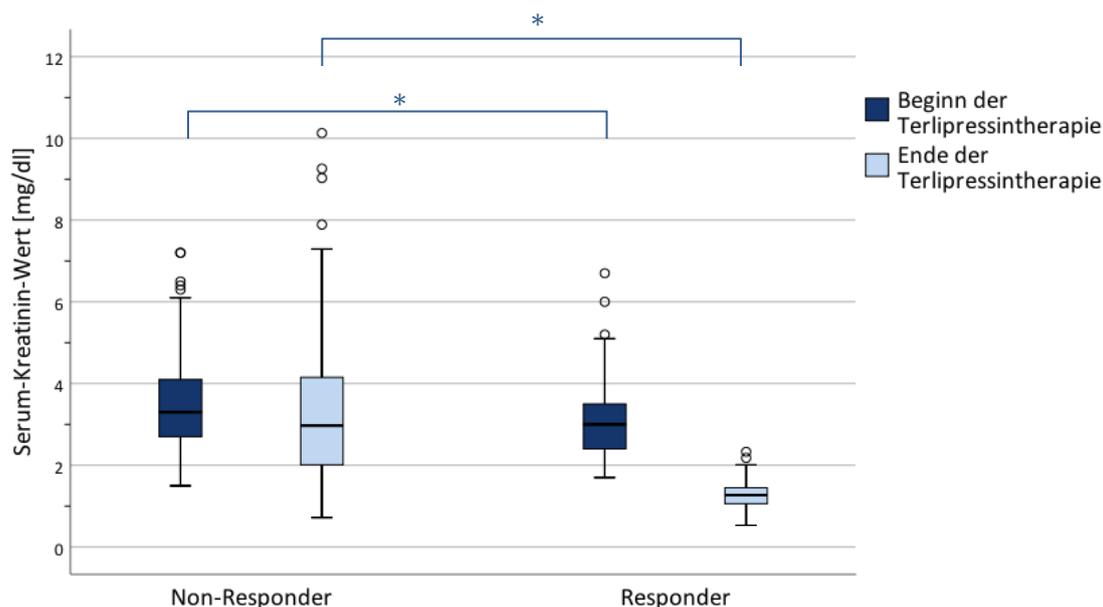


Abb. 34: Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie bei Patienten mit HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,033$ und $p < 0,001$)

Tabelle 32: Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Verlauf bei Patienten mit HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus

N=110	HRS Typ 2 Non-Responder (N=47)	HRS Typ 2 Responder (N=63)	p-Wert
Serum-Kreatinin [mg/dl] zu Beginn der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	2,4 ± 0,8	2,1 ± 0,4	0,048*
• Median	2,2	2,1	
• Range	1,5 – 5,1	1,6 – 4,1	
Serum-Kreatinin [mg/dl] zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	2,0 ± 0,8	1,1 ± 0,3	<0,001*
• Median	1,8	1,1	
• Range	0,7 – 5,0	0,6 – 2,0	
Δ Serum-Kreatinin-Wert [mg/dl] vom Start zum Ende der Terlipressintherapie			
• Mittelwert ± SD	-0,5 ± 0,7	-1,1 ± 0,4	<0,001*
• Median	-0,4	-1,1	
• Range	-3,2 – 0,8	-3,1 – -0,4	

HRS: hepatorenales Syndrom

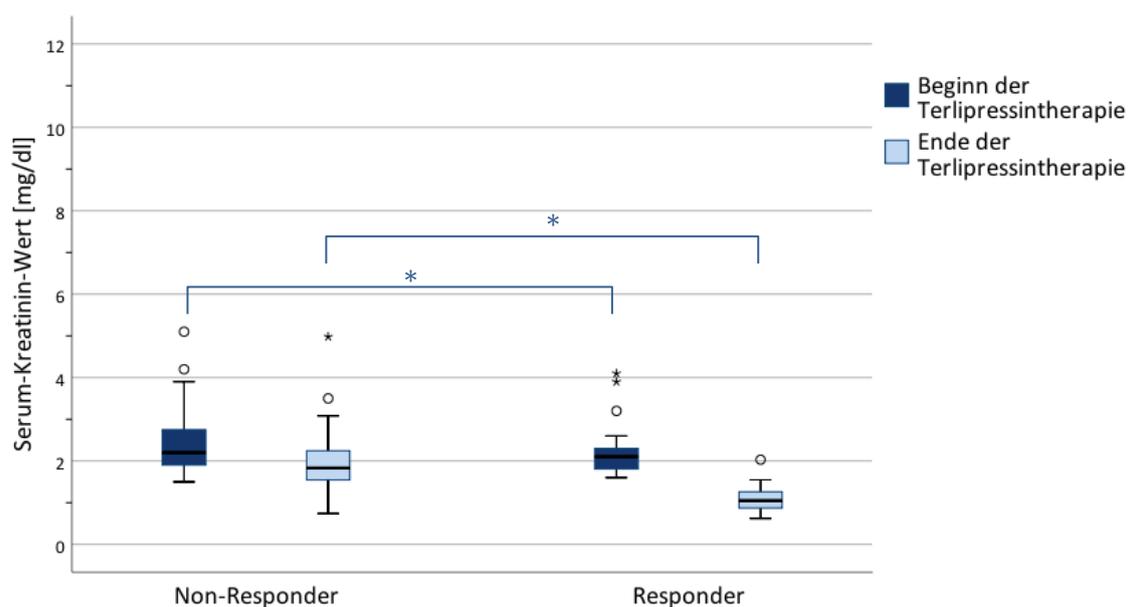


Abb. 35: Serum-Kreatinin-Konzentration zu Beginn und Ende der Terlipressintherapie bei Patienten mit HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,048$ und $p < 0,001$)

Tabelle 33: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 1

N=172	Nicht-Ansprechen (N=117)	Ansprechen (N=55)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Geschlecht					
• Weiblich	40 (34,2%)	19 (34,5%)	0,963	0,984	[0,501 ; 1,932]
• Männlich	77 (65,8%)	36 (65,5%)			
MAP-Anstieg Anfang – Tag 3					
• <5mmHg	70 (71,4%)	30 (55,6%)	0,048*	2,000	[1,000 ; 3,999]
• ≥5mmHg	28 (28,6%)	24 (44,4%)			
HCC					
• Nein	90 (76,9%)	44 (80,0%)	0,650	0,833	[0,379 ; 1,833]
• Ja	27 (23,1%)	11 (20,0%)			
Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme					
• A	0 (0%)	0 (0%)	0,970	0,984	[0,428 ; 2,262]
• B	21 (17,9%)	10 (18,2%)			
• C	96 (82,1%)	45 (81,8%)			
Kreatinin-Wert bei Aufnahme					
• <3mg/dl	73 (62,4%)	37 (67,3%)	0,534	0,807	[0,410 ; 1,587]
• ≥3mg/dl	44 (37,6%)	18 (32,7%)			
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie					
• <3mg/dl	48 (41,0%)	29 (52,7%)	0,150	0,624	[0,327 ; 1,189]
• ≥3mg/dl	69 (59,0%)	26 (47,3%)			
Kreatinin-Abfall vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie					
• <0,5mg/dl	87 (74,4%)	14 (25,5%)	<0,001*	8,493	[4,072 ; 17,712]
• ≥0,5mg/dl	30 (25,6%)	41 (74,5%)			

N=172	Nicht-Ansprechen (N=117)	Ansprechen (N=55)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Serum-Bilirubin-Wert bei Aufnahme					
• <7,5mg/dl	62 (53,0%)	39 (70,9%)	0,026*	0,462	[0,233 ; 0,918]
• ≥7,5mg/dl	55 (47,0%)	16 (29,1%)			
Aszites bei Aufnahme					
• Grad 1-2	19 (16,2%)	4 (7,3%)	0,107	2,472	[0,798 ; 7,653]
• Grad 3	98 (83,8%)	51 (92,7%)			

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HRS: hepatorenales Syndrom

Tabelle 34: Testung binärer Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 2

N=110	Nicht-Ansprechen (N=47)	Ansprechen (N=63)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Geschlecht					
• Weiblich	10 (21,3%)	22 (34,9%)	0,119	0,504	[0,211 ; 1,202]
• Männlich	37 (78,7%)	41 (65,1%)			
MAP-Anstieg Anfang – Tag 3					
• <5mmHg	30 (69,8%)	31 (50,8%)	0,053	2,233	[0,982 ; 5,080]
• ≥5mmHg	13 (30,2%)	30 (49,2%)			
HCC					
• Nein	36 (76,6%)	53 (84,1%)	0,320	0,617	[0,238 ; 1,605]
• Ja	11 (23,4%)	10 (15,9%)			
Child-Pugh-Stadium bei Aufnahme					
• A	0 (0%)	0 (0%)	0,746	1,148	[0,497 ; 2,651]
• B	14 (29,3%)	17 (27,0%)			
• C	33 (70,2%)	46 (73,0%)			

N=110	Nicht-Ansprechen (N=47)	Ansprechen (N=63)	p-Wert	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Kreatinin-Wert bei Aufnahme					
• <3mg/dl	40 (85,1%)	61 (96,8 %)	0,027*	0,187	[0,037 ; 0,948]
• ≥3mg/dl	7 (14,9%)	2 (3,2%)			
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie					
• <3mg/dl	38 (80,9%)	60 (89,1%)	0,017*	0,211	[0,054 ; 0,829]
• ≥3mg/dl	9 (19,1%)	3 (4,8%)			
Kreatinin-Abfall vom Beginn bis Tag 3 der Terlipressintherapie					
• <0,5mg/dl	32 (68,1%)	24 (38,1%)	0,002*	3,467	[1,563 ; 7,690]
• ≥0,5mg/dl	15 (31,9%)	39 (61,9%)			
Serum-Bilirubin-Wert bei Aufnahme					
• <7,5mg/dl	33 (70,2%)	54 (85,7%)	0,048*	0,393	[0,153 ; 1,008]
• ≥7,5mg/dl	14 (29,8%)	9 (14,3%)			
Aszites bei Aufnahme					
• Grad 1-2	4 (8,5%)	9 (14,3%)	0,353	0,558	[0,161 ; 1,937]
• Grad 3	43 (41,4%)	54 (85,7%)			

HCC: hepatozelluläres Karzinom; HRS: hepatorenales Syndrom

Tabelle 35: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 1

N=172	Nicht-Ansprechen (N=117)	Ansprechen (N=55)	p-Wert	Relative Differenz	95%-Konfidenzintervall
Alter	\bar{x} = 59,3	\bar{x} = 56,1	0,117	1,057	[0,986 ; 1,133]
MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie	\bar{x} = 30,3	\bar{x} = 28,6	0,108	1,760	[-0,388 ; 3,908]

N=172	Nicht-Ansprechen (N=117)	Ansprechen (N=55)	p-Wert	Relative Differenz	95%-Konfidenzintervall
Diurese zu Beginn der Terlipressintherapie [ml]	\bar{x} = 500,3	\bar{x} = 705,5	0,022*	0,709	[0,529 ; 0,951]
Kreatinin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 2,32	\bar{x} = 2,10	0,278	1,105	[0,922 ; 1,325]
Kreatinin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 3,36	\bar{x} = 3,01	0,033*	1,117	[1,009 ; 1,236]
Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = -0,06	\bar{x} = -1,11	<0,001*	1,051	[0,737 ; 1,364]
CRP zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 40,07	\bar{x} = 35,99	0,490	1,113	[0,820 ; 1,512]
Bilirubin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 6,25	\bar{x} = 5,62	0,529	1,112	[0,797 ; 1,551]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 5,86	\bar{x} = 4,84	0,281	1,212	[0,853 ; 1,722]
Δ MAP Anfang – Tag 3 der Terlipressintherapie [mmHg]	\bar{x} = 2,4	\bar{x} = 3,1	0,714	-0,761	[-4,851 ; 3,329]

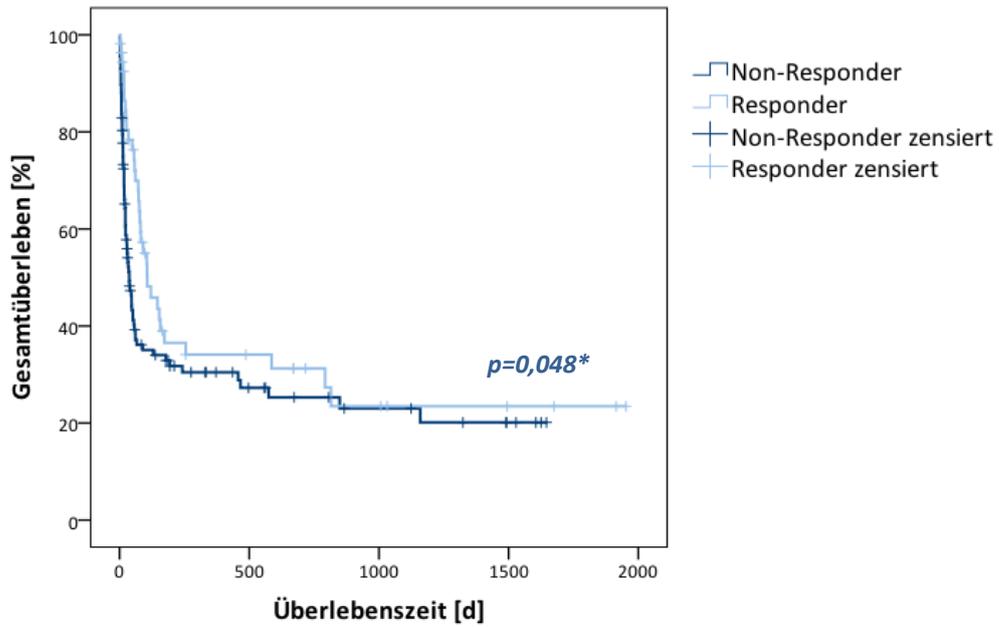
CRP: C-reaktives Protein; MAP: mittlerer arterieller Druck; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Tabelle 36: Testung stetiger Merkmale auf eine Assoziation mit einem Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen beim HRS Typ 2

N=110	Nicht-Ansprechen (N=47)	Ansprechen (N=63)	p-Wert	Relative Differenz	95%-Konfidenzintervall
Alter	\bar{x} = 61,1	\bar{x} = 56,2	0,022*	1,086	[1,012 ; 1,165]

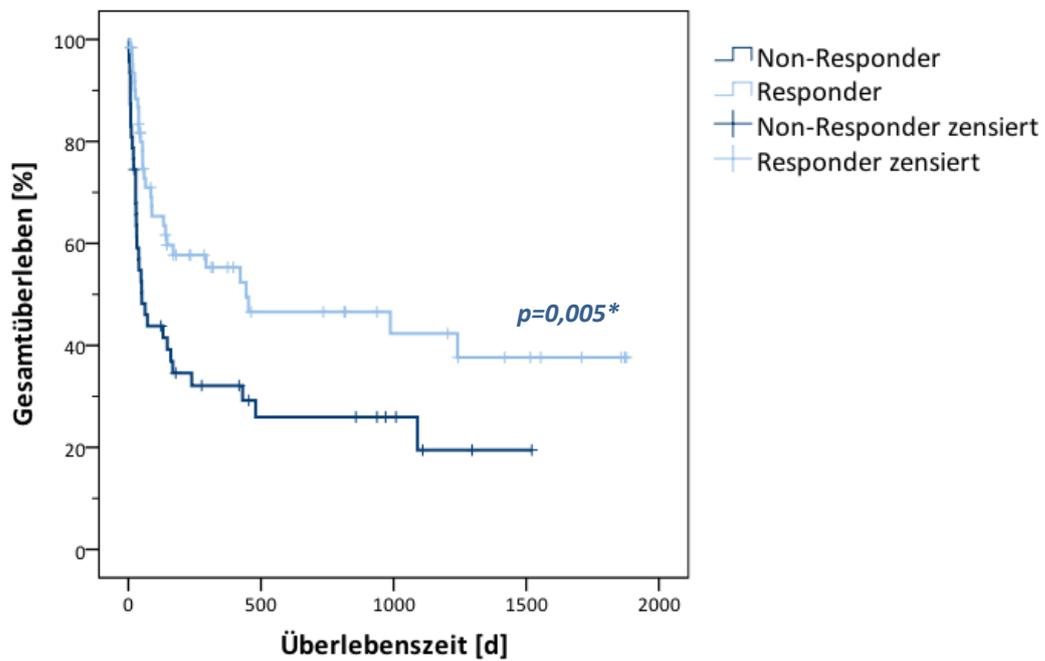
N=110	Nicht-Ansprechen (N=47)	Ansprechen (N=63)	p-Wert	Relative Differenz	95%-Konfidenzintervall
MELD-Score zu Beginn der Terlipressintherapie	\bar{x} = 24,4	\bar{x} = 22,8	0,169	1,600	[-0,691; 3,891]
Diurese zu Anfang der Terlipressintherapie [ml]	\bar{x} = 563,1	\bar{x} = 687,2	0,207	0,820	[0,600; 1,120]
Kreatinin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 2,01	\bar{x} = 1,76	0,069	1,143	[0,989 ; 1,320]
Kreatinin-Wert zu Anfang der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 2,34	\bar{x} = 2,10	0,024*	1,117	[1,015 ; 1,228]
Δ Kreatinin-Wert vom Start – Tag 3 der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = -0,28	\bar{x} = -0,62	<0,001*	0,339	[0,191 ; 0,486]
CRP zu Anfang der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 27,78	\bar{x} = 25,14	0,650	1,105	[0,714 ; 1,710]
Bilirubin-Wert bei Aufnahme [mg/dl]	\bar{x} = 3,54	\bar{x} = 3,19	0,640	1,111	[0,711 ; 1,736]
Bilirubin-Wert zu Beginn der Terlipressintherapie [mg/dl]	\bar{x} = 3,50	\bar{x} = 2,84	0,354	1,229	[0,791 ; 1,910]
Δ MAP Anfang – Tag 3 der Terlipressintherapie [mmHg]	\bar{x} = -0,5	\bar{x} = 4,7	0,028*	-5,171	[-9,785;-0,557]

CRP: C-reaktives Protein; MAP: mittlerer arterieller Druck; MELD: Model for End-Stage Liver Disease



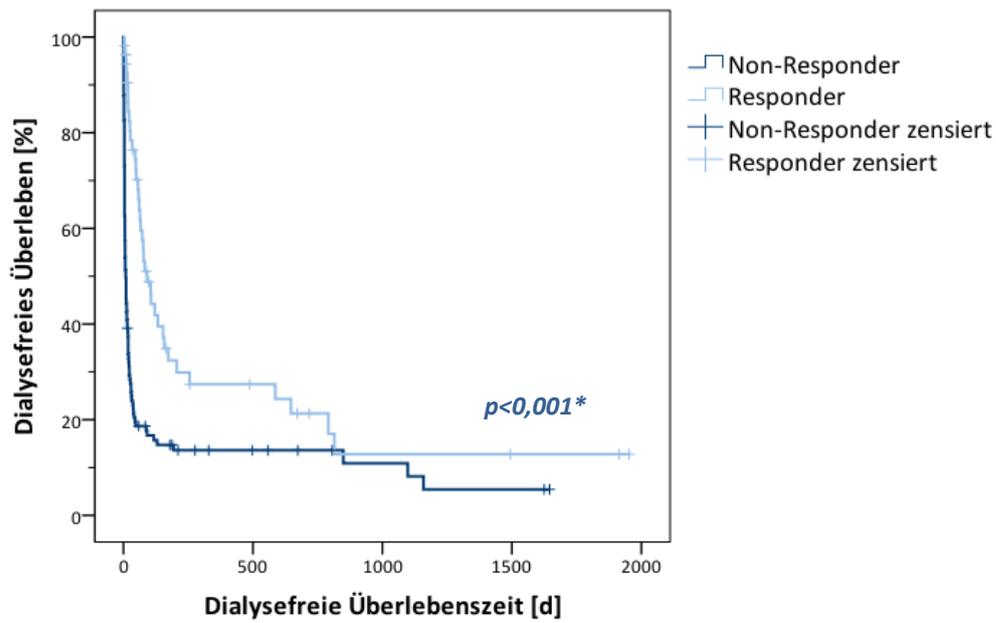
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus ($p=0,048$)



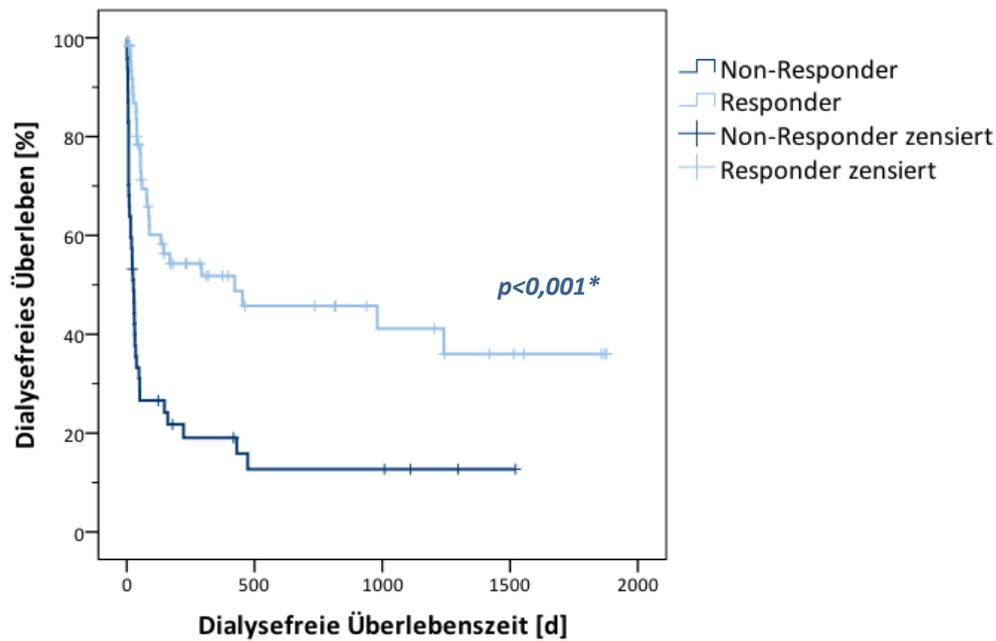
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 37: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus ($p=0,005$)



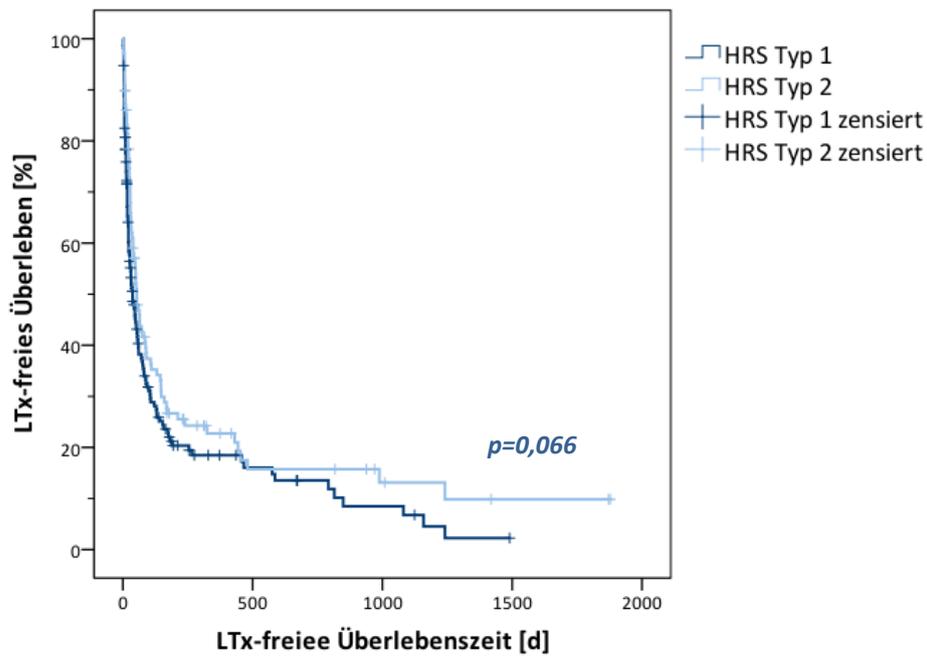
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 38: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)



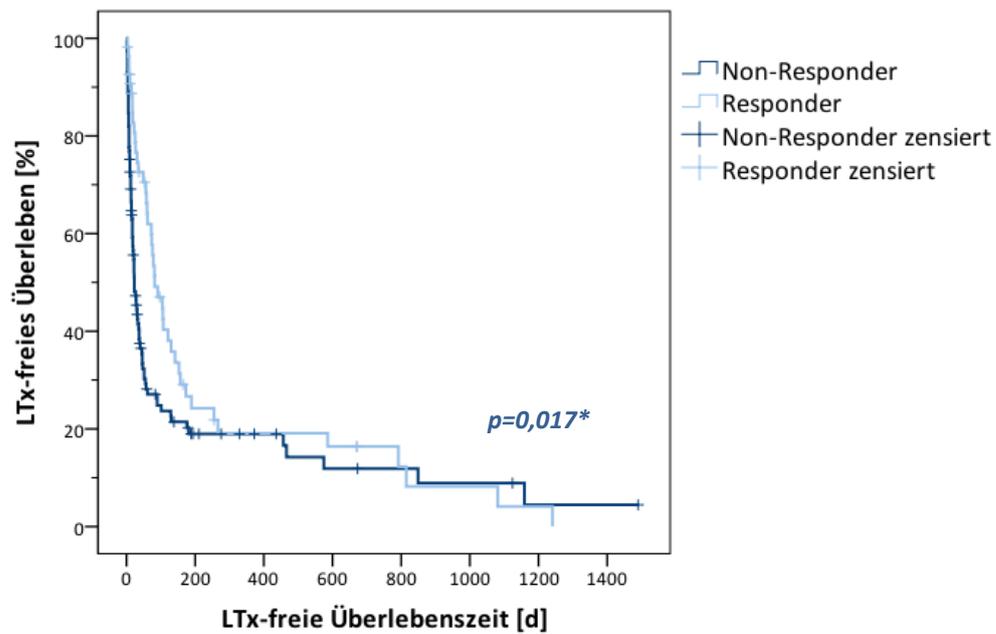
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 39: Kaplan-Meier-Kurve der dialysefreien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)



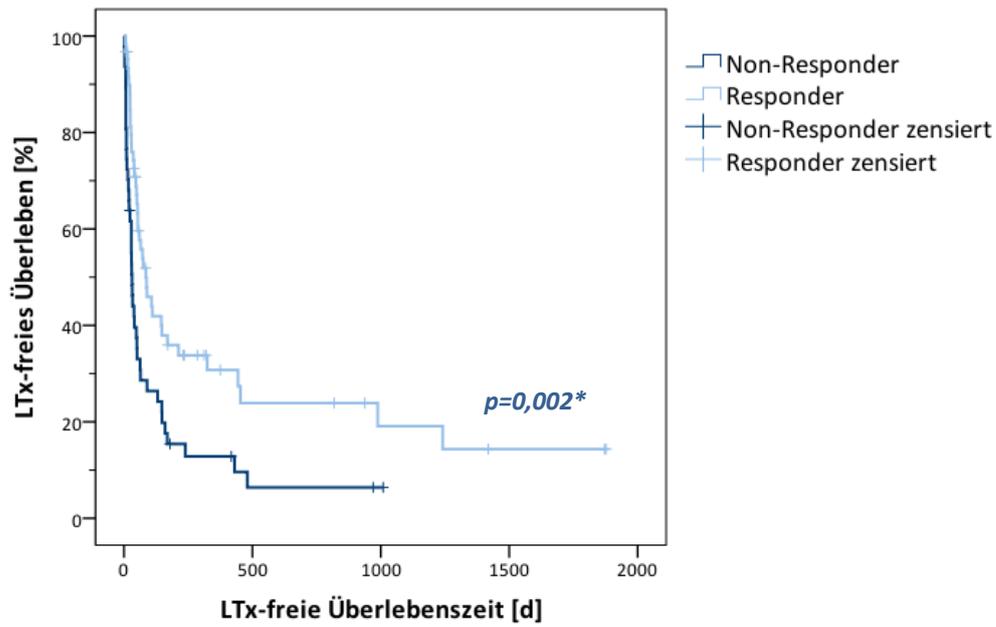
HRS: hepatorenales Syndrom; LTx: Lebertransplantation

Abb. 40: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ ($p=0,066$)



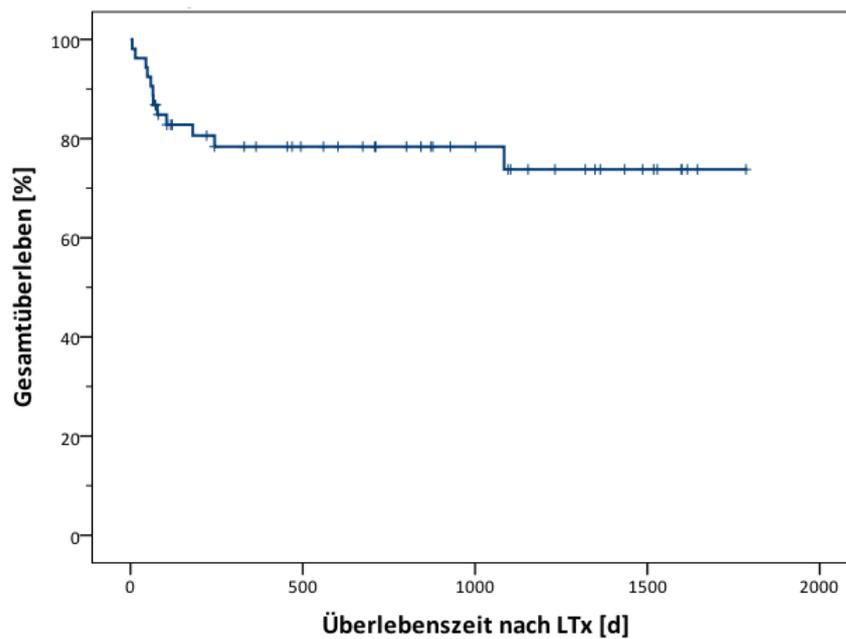
HRS: hepatorenales Syndrom; LTx: Lebertransplantation

Abb. 41: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus ($p=0,017$)



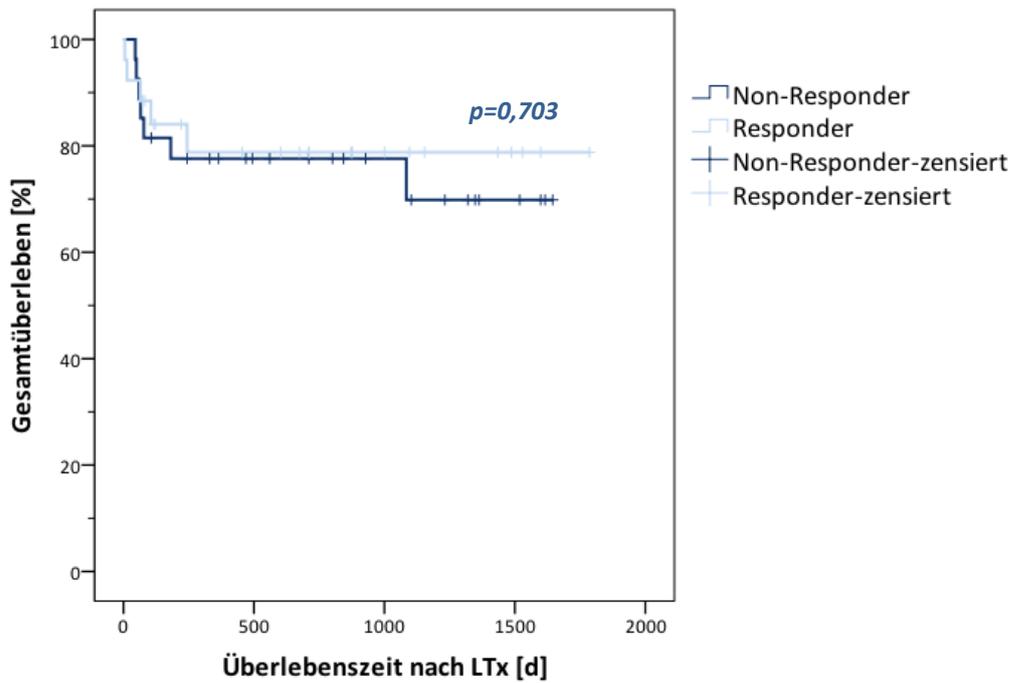
HRS: hepatorenales Syndrom; LTx: Lebertransplantation

Abb. 42: Kaplan-Meier-Kurve der LTx-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus ($p=0,002$)



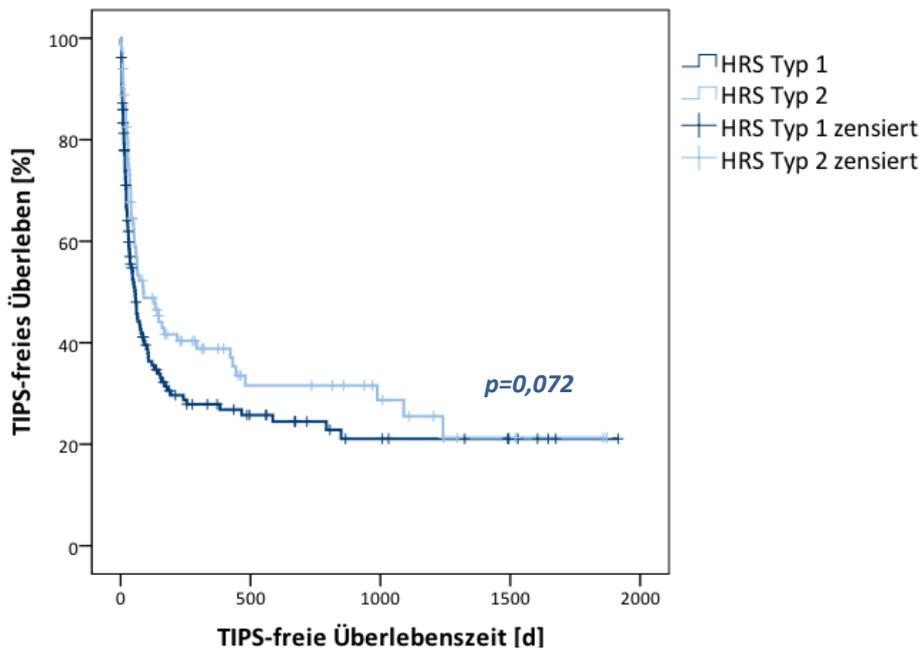
LTx: Lebertransplantation

Abb. 43: Kaplan-Meier-Kurve bei Patienten nach LTx



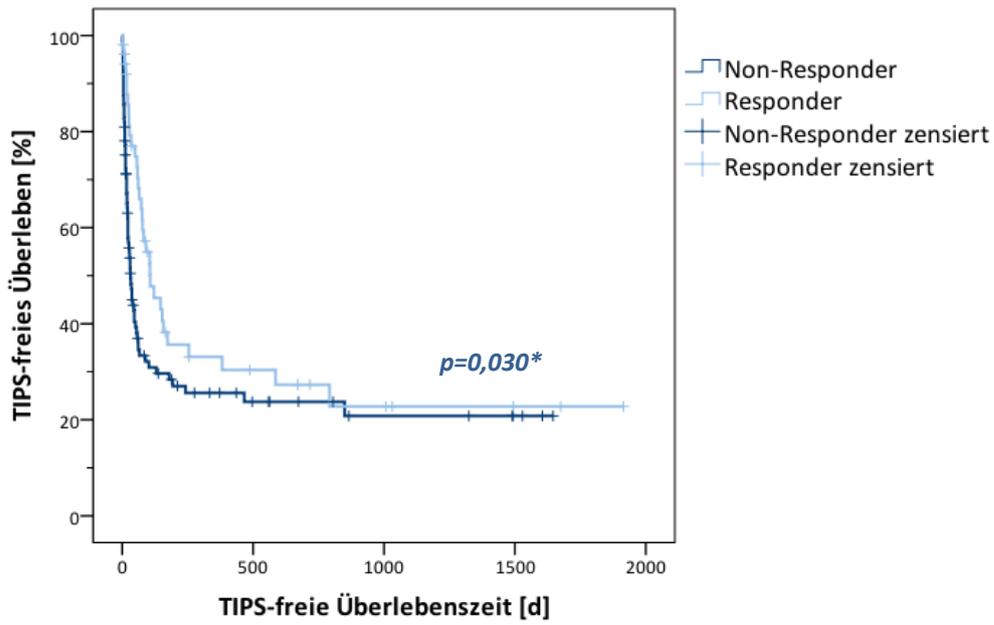
LTx: Lebertransplantation

Abb. 44: Kaplan-Meier-Kurve bei Patienten nach LTx unterteilt nach Responderstatus ($p=0,703$)

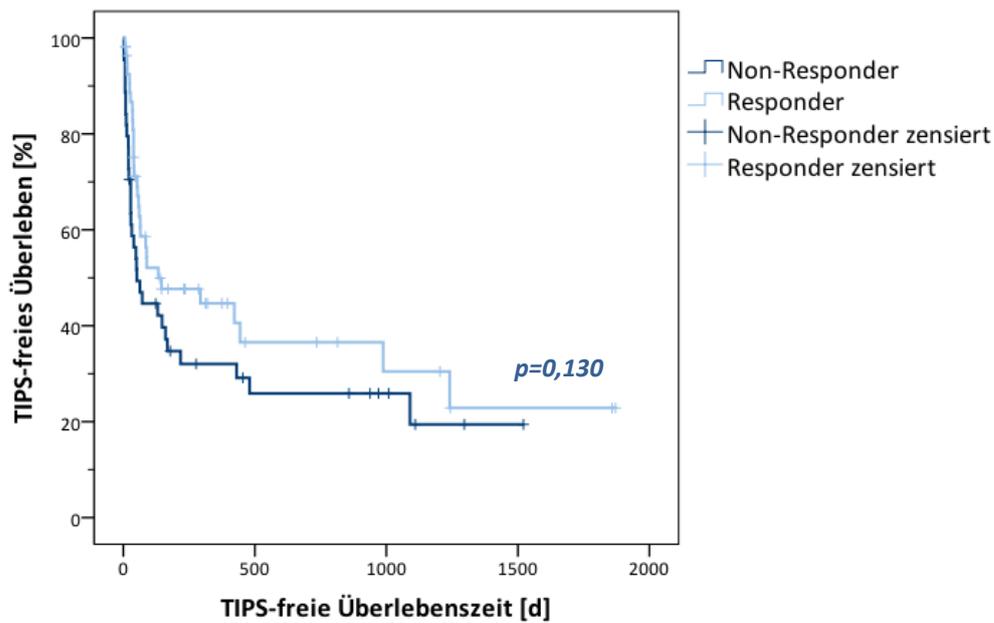


HRS: hepatorenales Syndrom; TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

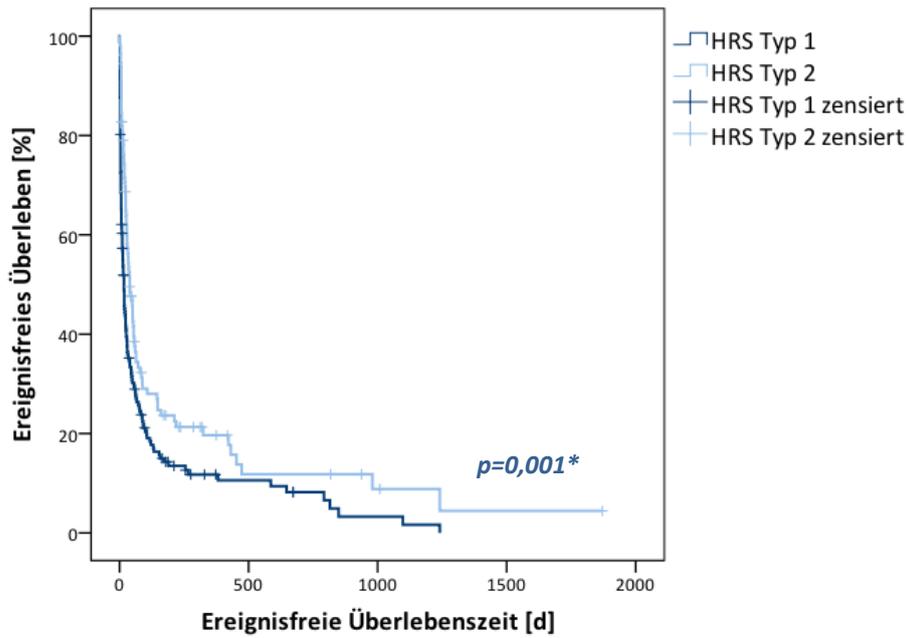
Abb. 45: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ ($p=0,072$)



HRS: hepatorenales Syndrom; TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Abb. 46: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus ($p=0,030$)

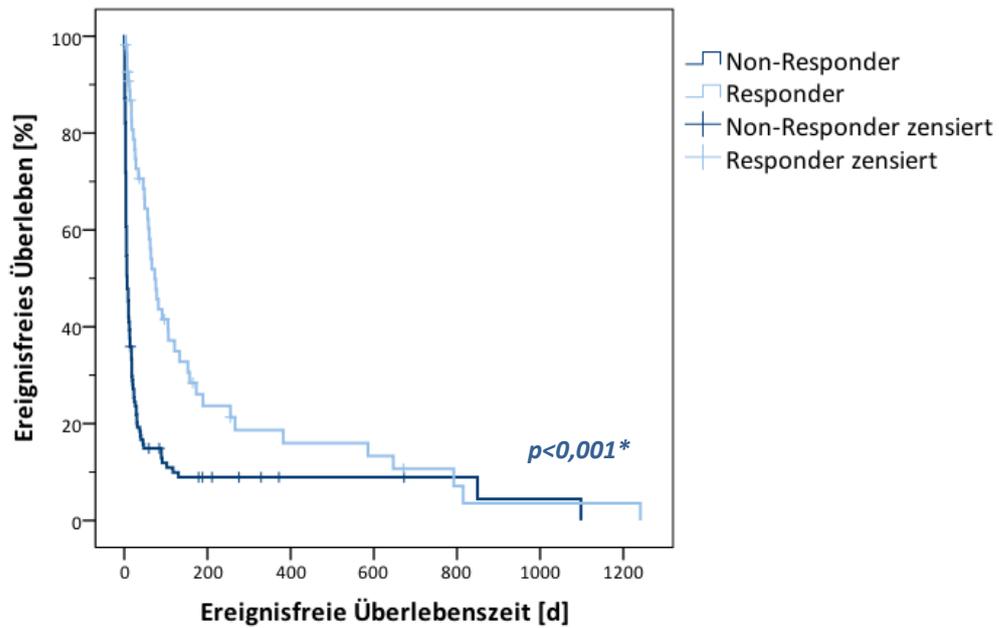


HRS: hepatorenales Syndrom; TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Abb. 47: Kaplan-Meier-Kurve der TIPS-freien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus ($p=0,130$)



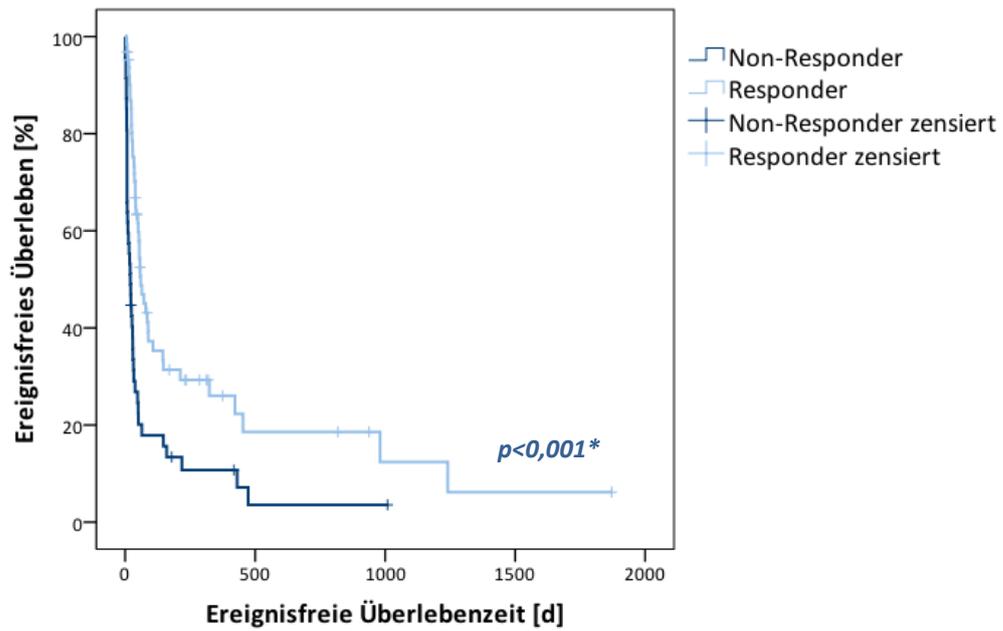
HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 48: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit unterteilt nach HRS Typ ($p=0,001$)



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 49: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit bei HRS Typ 1 unterteilt nach Responderstatus ($p<0,001$)



HRS: hepatorenales Syndrom

Abb. 50: Kaplan-Meier-Kurve der ereignisfreien Überlebenszeit bei HRS Typ 2 unterteilt nach Responderstatus ($p < 0,001$)

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Überlassung dieses Themas für meine Dissertationsschrift, sowie für die stets engagierte Betreuung während der Promotion. Meinem direkter Betreuer und Ansprechpartner jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung stand, möchte ich ein besonderes Dankeschön aussprechen für die fachliche Begleitung, zahlreichen Besprechungen und Ermutigungen.

Des Weiteren möchte ich meiner Vorgängerin in diesem Projekt, Dank für die Einarbeitung in den Ablauf der Datenerfassung und die Vertretung in Urlaubszeiten aussprechen, sowie der ersten Doktorandin dieses Projektes für das Erstellen der Datenerfassungstabelle. Auch den anderen Doktoranden der Arbeitsgruppe möchte ich danken für das unermüdliche Sammeln der Patientendaten.

Dem Statistiker aus dem IMBEI möchte ich danken für die geduldige Begleitung der statistischen Auswertung dieser Dissertationsschrift.

Auch möchte ich mich bei dem Pflegepersonal der Stationen der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik bedanken, welches mich immer herzlich auf den Stationen empfing.

Ein persönlicher Dank gilt meiner Mutter und besonders meinem wundervollen Ehemann, die mich stets ermutigt und mir während der langen Zeit des Schreibens den Rücken freigehalten haben. Ohne dich hätte ich vermutlich nie den Mut zum Anfangen, die Energie zum Durchhalten und das nötige Vertrauen zum Abgeben gehabt.

13. Lebenslauf

aus Datenschutzgründen nicht angegeben