

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

Outcome von Patienten mit Leberzirrhose und hepatorenalem Syndrom Typ 2

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

Vorgelegt von

Julia Jäger  
aus Offenburg

Mainz, 2021

|

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12.Juli 2022

## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	6
2. Einleitung und Ziel der Dissertation .....	10
3. Literaturdiskussion.....	12
3.1 Leberzirrhose.....	12
3.2 Komplikationen der Leberzirrhose.....	16
3.2.1 Gastrointestinale Blutungen.....	19
3.2.2 Aszites.....	21
3.2.3 Spontan bakterielle Peritonitis .....	24
3.2.4 Hepatische Enzephalopathie .....	25
3.2.5 Hepatorenales Syndrom.....	28
3.2.5.1 HRS Typ 2 (HRS-CKD) versus HRS Typ 1 (HRS-AKI) .....	29
3.2.5.3 Diagnosestellung.....	34
3.2.5.4 Therapie .....	38
3.2.6 Prognose der Leberzirrhose .....	45
3.2.6.1 Child-Pugh-Score .....	46
3.2.6.2 Model of End Stage Liver Disease (MELD-Score) .....	46
4. Patienten und Methoden.....	49
5. Ergebnisse.....	56
5.1 Patientencharakteristika.....	56
5.1.1 Parameter bei stationärer Aufnahme .....	56
5.1.2 Ätiologie der Leberzirrhose.....	58
5.1.3 Schweregrad der Leberzirrhose.....	59
5.1.4 Laborcharakteristika zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.....	61
5.2 Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin .....	66
5.2.1 Behandlungsdauer und kumulative Terlipressin-/Albumindosis HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2.....	66
5.2.2 Therapieansprechen HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2.....	68
5.2.3 Verlauf des Serumkreatininspiegels während der Therapie mit Terlipressin und	

Humanalbumin .....	69
5.2.4 Kreatininverlauf während der gesamten Hospitalisierung bei HRS Typ 2.....	70
5.2.5 MELD-Score Responder vs. Non-Responder .....	71
5.2.6 HRS-Rezidive HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2.....	72
5.2.7 HRS Typ 2: Assoziation klinischer Parameter mit dem Ansprechen auf Terlipressin .....	74
5.3 Patientenoutcome.....	76
5.3.1 Gesamtüberleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2.....	76
5.3.2 Gesamtüberleben Responder vs. Non-Responder .....	77
5.3.3 Transplantations- und dialysefreies Überleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2.....	78
5.3.4 Transplantations- und dialysefreies Überleben Responder vs. Non-Responder....	79
5.3.5 HRS Typ 2.....	80
5.3.5.1 Gesamtüberleben Responder vs. Non-Responder .....	80
5.3.5.2 Transplantationsfreies Überleben Responder vs. Non-Responder.....	81
5.3.5.3 Dialysefreies Überleben Responder vs. Non-Responder .....	82
5.3.5.4 Prädiktoren für das Gesamtüberleben .....	83
6. Ergebnisdiskussion.....	86
6.1 Therapie mit Terlipressin.....	87
6.1.1 Terlipressindosis, Applikationsform, Therapiedauer.....	87
6.1.2 Ansprechen in HRS-Typ-1-Kohorten .....	89
6.1.3 Ansprechen in gemischten HRS-Typ-1-HRS-Typ-2-Kohorten und reinen HRS-Typ- 2-Kohorten .....	92
6.1.4 Einflussfaktoren: HRS-Definition und Definition des Therapieansprechens .....	96
6.1.5 Prädiktoren für das Therapieansprechen.....	98
6.1.6 HRS-Rezidive nach Beendigung der Terlipressintherapie.....	100
6.2 Outcome .....	101
6.2.1 Gesamtüberleben nach Terlipressintherapie .....	101
6.2.2 Prädiktoren für das Gesamtüberleben .....	105
6.2.3 Transplantationsfreies Überleben.....	108
6.2.4 Dialysefreies Überleben.....	110

6.3 Fehlerdiskussion.....	111
7. Zusammenfassung.....	113
8. Literaturverzeichnis.....	117
9. Danksagung.....	130
10. Lebenslauf.....	132

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Ätiologien der Leberzirrhose (30) .....	14
<b>Tabelle 2</b> Komplikationen der Leberzirrhose und Häufigkeiten (32).....	17
<b>Tabelle 3</b> West-Haven-Kriterien: Klinisches Graduierungsschema zur Beurteilung des mentalen Status bei Patienten mit Leberzirrhose (95, 100) .....	27
<b>Tabelle 4</b> Diagnosekriterien aus der deutschen S3-Leitlinie Aszites, spontanbakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom von 2011, basierend auf IAC-Kriterien 2007 (14) .....	36
<b>Tabelle 5</b> Neue Definitionen für die Diagnose und das Management von HRS-AKI bei Patienten mit Leberzirrhose nach den Leitlinien des IAC 2015 (12) .....	37
<b>Tabelle 6</b> Wirkmechanismus Terlipressin.....	40
<b>Tabelle 7</b> Nebenwirkungen von Terlipressin .....	42
<b>Tabelle 8</b> Kontraindikationen für eine Therapie mit Terlipressin.....	42
<b>Tabelle 9</b> Wirkmechanismus von $\alpha$ -adrenergen Agonisten .....	43
<b>Tabelle 10</b> Child-Pugh-Klassifikation (1) .....	46
<b>Tabelle 11</b> Formel MELD-Score.....	47
<b>Tabelle 12</b> Schema des Studienablaufes der klinisch-prospektiven Observationsstudie.....	55
<b>Tabelle 13</b> Baseline-Charakteristika der Patienten bei Aufnahme (n = 106). Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung .....	57
<b>Tabelle 14</b> Assoziation zwischen Ansprechen auf eine Therapie mit Terlipressin und klinischen Parametern/Laborparametern bei HRS Typ 2 [n = 52]; Angabe der Werte als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung .....	75
<b>Tabelle 15</b> 30-Tages-, 90-Tages- und 12-Monats-Gesamtüberlebensrate unterteilt nach HRS Typ .....	77
<b>Tabelle 16</b> Variablen mit unabhängigem, prädiktivem Wert für das Versterben von HRS-Typ-2-Patienten .....	84

<b>Tabelle 17</b> Variablen mit unabhängigem, prädiktivem Wert für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation, einer Nierenersatztherapie oder das Versterben bei HRS Typ 2 .....	85
<b>Tabelle 18</b> Übersicht der Ansprechraten, Therapiedosen, Therapiedauer gemäß der deutschen S3-Leitlinie von 2011 .....	88

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> mutmaßliche Entstehungsfaktoren der Leberzirrhose (31) .....	13
<b>Abbildung 2</b> Überblicksgrafik zur Pathophysiologie des HRS (145).....	33
<b>Abbildung 3</b> Ätiologien der Leberzirrhose bei HRS Typ 1 .....	58
<b>Abbildung 4</b> Ätiologien der Leberzirrhose bei HRS Typ 2 .....	59
<b>Abbildung 5</b> Verteilung der Child-Stadien unterteilt nach HRS Typ. Angabe in absoluten Zahlen und als prozentualer Anteil (Child B: $p=0,08$ , Child C: $p=0,1$ ) .....	60
<b>Abbildung 6</b> Prozentuale Verteilung der MELD-Scores bei stationärer Aufnahme, gruppiert in 5er-Schritten, unterteilt nach HRS Typ .....	61
<b>Abbildung 7</b> Boxplots für die Serumkreatininwerte (mg/dl) bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p < 0,001$ ) .....	62
<b>Abbildung 8</b> Boxplots für die Serumbilirubinspiegel (mg/dl) bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p=0,02$ ) .....	63
<b>Abbildung 9</b> Boxplots für den INR bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,66$ ) .....	64
<b>Abbildung 10</b> Boxplots für die Albuminspiegel (mg/dl) bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,86$ ).....	65
<b>Abbildung 11</b> Boxplots für den MELD-Score bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,57$ ) .....	66
<b>Abbildung 12</b> Dauer der Terlipressintherapie [Tage] HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,07$ ) .....	66
<b>Abbildung 13</b> Boxplots für die kumulative Terlipressin-Dosis [mg] HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,46$ ) .....	67
<b>Abbildung 14</b> Ansprechrate auf Terlipressin [%] HRS Typ 1 ( $n = 54$ ) vs. HRS Typ 2 ( $n = 52$ ) (komplettes Ansprechen $p= 0,84$ , partielles Ansprechen: $p= 0,74$ , Nicht-Ansprechen: $p= 0,61$ ) .....	68
<b>Abbildung 15</b> Gruppierte Boxplots für Delta-Kreatinin Responder vs. Non-Responder unterteilt nach HRS Typ ( HRS-Typ 1: $p= 0,0001$ , HRS-Typ 2= $0,0001$ ) .....	70

<b>Abbildung 16</b> Verlauf [Mittelwerte] der Serumkreatininspiegel während des stationären Verlaufes, Responder vs. Non-Responder der HRS-Typ2-Patienten (stationärer Aufnahme: $p = 0,53$ , Start der Therapie: $p = 0,08$ , Tag 3 der Therapie: $p = 0,001$ , Therapiestopp: $p < 0,0001$ , Entlassung: $p < 0,0001$ ) .....	71
<b>Abbildung 17</b> Boxplots des $\Delta$ MELD von stationärer Aufnahme und Entlassung Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,0001$ ) .....	72
<b>Abbildung 18</b> Rezidivrate bei HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 nach initialem Ansprechen auf Terlipressin ( $p = 0,001$ ) .....	73
<b>Abbildung 19</b> Zeit bis zum Eintreten des Rezidivs HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,008$ ) .....	74
<b>Abbildung 21</b> Gesamtüberleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 bis Follow-Up-Tag 1200 ( $p = 0,69$ ) .....	76
<b>Abbildung 23</b> Gesamtüberleben Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,015$ ) .....	78
<b>Abbildung 24</b> LTx-/RRT-freies Überleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 bis Follow-up-Tag 1200 .....	79
<b>Abbildung 25</b> Vergleich des LTx-/RRT-freien Überlebens Responder vs. Non-Responder ( $p < 0,0001$ ) .....	80
<b>Abbildung 26</b> Gesamtüberleben [Tage] bei HRS Typ 2: Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,02$ ) .....	81
<b>Abbildung 27</b> Überleben ohne Lebertransplantation [Tage] bei HRS Typ 2: Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,001$ ) .....	82
<b>Abbildung 28</b> Dialysefreies Überleben [Tage] bei HRS Typ 2: Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,004$ ) .....	83

## 1. Abkürzungsverzeichnis

<b>A</b>	
AASLD	American Association for the study of liver diseases
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
ACLF	acute-on-chronic liver failure
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
AKD	acute kidney disease
AKI	acute kidney injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASH	alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATN	akute Tubulusnekrose
<b>C</b>	
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CHRSR	confirmed HRS-reversal
CKD	chronic kidney disease
CLIF-C-ACLF	Chronic liver failure-Consortium-Acute-on-chronic liver failure-Score
CLIF-SOFA-Score	Chronic-liver-failure Sepsis-related organ failure assessment score
CO	Kohlenmonoxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPS	Child-Pugh-Score
CR	complete response
CRRT	continuous renal replacement therapy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>D</b>	
DAMP	damage-associated pattern
<b>E</b>	
EASL	European Association of the Study of the Liver
EEG	Elektroenzephalogramm
<b>F</b>	

FFP	fresh frozen plasma
<b>G</b>	
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>H</b>	
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	hepatische Encephalopathie
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HRS	hepatorenales Syndrom
HRS-AKI	hepatorenales Syndrom-acute kidney injury
HRS-CKD	hepatorenales Syndrom-chronic kidney disease
HRS-non-AKI	hepatorenales Syndrom-non-acute kidney injury
HVPG	hepatic venous pressure gradient
<b>I</b>	
IAC	International Ascites Club
IL6	Interleukin 6
INR	international normalized ratio
INOS	induzierbare NO-Synthase
<b>K</b>	
KDIGO	kidney disease improving global outcomes
KHK	koronare Herzkrankheit
KIM1	kidney injury molecule
<b>L</b>	
L-FABP	liver fatty acid binding protein
LDH	Laktatdehydrogenase
LDLT	liver donor liver transplantation
LTx	Lebertransplantation
LVP	Lysin-Vasopressin
<b>M</b>	
MAP	mean arterial pressure
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebes

MELD	Model of End Stage Liver Disease
MDRD	modification of diet in renal disease
mHE	minimale hepatische Encephalopathie
<b>N</b>	
NA	Noradrenalin
NGAL	neutrophil gelatinase associated lipocalin
NO	Stickstoffmonoxid
NSBB	nicht-selektive Beta-Blocker
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
<b>O</b>	
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
<b>P</b>	
PAMP	pathogen associated molecular pattern
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PICD	paracentesis-induced circulatory dysfunction
PR	partial response
<b>R</b>	
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	randomized-controlled trial
RRT	renal replacement therapy
<b>S</b>	
SAAG	Serum-Albumin-Aszites-Gradient
SAPS 2	Simplified Acute Physiology Score 2
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
sCR	Serumkreatinin
cHE	Covert (subklinische) hepatische Encephalopathie
SIRS	<b>systemic inflammatory response syndrome</b>
SNS	sympathisches Nervensystem
SOFA-Score	sepsis organ failure assessment score
<b>T</b>	
TE	transiente Elastographie
TIPS	transjugulärer portosystemischer intrahepatischer Shunt
TLR	toll-like Rezeptor

TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
<b>Z</b>	
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser

## 2. Einleitung und Ziel der Dissertation

Die Leberzirrhose stellt das gemeinsame Endstadium verschiedener Ätiologien dar, die allesamt zu einer chronischen Schädigung der Leber führen (1). Ihre Hauptursachen in den Industrienationen sind Alkohol, chronische Hepatitis-B-Infektionen und Hepatitis-C-Infektionen sowie die nicht-alkoholische Steatohepatitis. Der missbräuchliche Alkoholkonsum stellt dabei die häufigste Genese der Leberzirrhose dar und ist für über 50 % der Zirrhose-assoziierten Todesfälle verantwortlich (2). Morbidität und Mortalität der Leberzirrhose sind weiterhin steigend. Die Leberzirrhose rangiert auf Platz 14 der Todesursachen weltweit (3). In Europa liegt sie aktuell auf Platz 11 der Todesursachen für Männer und Frauen (4). Die Leberzirrhose ist die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation (3).

Pathogenetisch führen chronische Entzündungsprozesse zur Nekrotisierung des Lebergewebes mit anschließender Fibrosierung (1). Im Zuge dieses Gewebeumbaus kommt es sukzessive zu einer Zerstörung der Leberarchitektur und des funktionsfähigen Lebergewebes, sodass das Regenerationspotenzial der Leber in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien überschritten wird und das fibrotische Gewebe überwiegt (5).

Patienten mit Leberzirrhose können im kompensierten Stadium asymptomatisch sein und bei Dekompensation zahlreiche Komplikationen wie Ikterus, Aszites, Kachexie, gastrointestinale Blutungen, Infektionen, hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom (HRS) entwickeln. Die Dekompensation manifestiert sich bei alkohol-assoziiierter Leberzirrhose häufig zuerst in Form von Aszites (6). Komplikationen treten meist in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auf und können fast jedes Organsystem betreffen. Sie haben so maßgeblichen Einfluss auf die Prognose der Patienten (7). Das HRS ist nach wie vor eine der bedrohlichsten Komplikationen, da es ohne Lebertransplantation im Verlauf unweigerlich zum Tod führt (8). Es wird in zwei Typen eingeteilt. HRS Typ 1 ist durch eine rapide Verschlechterung der Nierenfunktion charakterisiert, wohingegen HRS Typ 2 eher moderat verläuft und mit therapierefraktärem bzw. wiederkehrendem Aszites einhergeht (9).

Die Theorien zur Pathogenese des HRS wurden in den letzten Jahren ebenfalls weiterentwickelt. Lange ging man hauptsächlich von einem funktionellen Nierenversagen als Folge von splanchnischer Vasodilatation bei erhöhtem Pfortaderdruck mit konsekutiver Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-(RAAS-)Aktivierung und renaler Minderdurchblutung aus (10).

Neuere Studien unterstreichen die Rolle von pro-inflammatorischen Zytokinen sowie von mikrovaskulärer Dysfunktion bei der Entstehung des HRS (11, 12).

Die einzige kurative Therapieoption für beide HRS-Typen ist die Lebertransplantation (LTx). Durch die Transplantation einer gesunden Spenderleber normalisieren sich Leberfunktion und Leberperfusion, auch die portale Hypertension wird hierdurch aufgehoben (13). Bei Patienten mit HRS und Leberzirrhose wird eine Therapie mit Vasokonstriktoren empfohlen, diese kann beispielsweise zur überbrückenden Stabilisierung der Nierenfunktion bis zu einer möglichen LTx eingesetzt werden (14). In Europa wird hauptsächlich Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin) verwendet (15, 16). Die Kombination von Vasokonstriktoren und Albumin kann bei 40-60 % der HRS-Typ-1-Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion bewirken (17-20). Der Effekt von Terlipressin bei HRS Typ 2 wurde bisher nur in wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen untersucht. In diesen Studien zeigten sich teilweise widersprüchliche Ergebnisse (19, 21-24). Die durchgeführten Metaanalysen ergaben, dass die Anzahl von HRS-Typ-2-Patienten in publizierten Studien zu gering ist, um eine klare Therapieempfehlung auszusprechen (23, 25, 26). Aktuelle Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) empfehlen die Therapie mit Vasokonstriktoren aus diesem Grund nur für HRS Typ 1 / HRS acute kidney injury (HRS-AKI) und nicht für HRS Typ 2 / HRS non-acute kidney injury (HRS-NAKI) (11, 27). Im klinischen Alltag ist der Einsatz einer Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin bei beiden HRS-Formen gebräuchlich, da einerseits häufig in der Frühphase der akuten Niereninsuffizienz nicht sicher zwischen HRS Typ 1 und HRS Typ 2 unterschieden werden kann und andererseits medikamentöse Therapiealternativen fehlen.

Das Ziel dieser prospektiven Observationsstudie war es den Effekt der Terlipressintherapie bei HRS Typ 2/ HRS-NAKI zu untersuchen und mögliche klinische sowie laborchemische Faktoren zu identifizieren, die mit dem Therapieansprechen und einem besseren Überleben assoziiert sind. Von April 2013 bis Februar 2016 wurden alle Patienten mit einer erstmaligen Episode von HRS Typ 1 und HRS Typ 2 erfasst, die an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz mit Terlipressin und Albumin behandelt wurden.

### 3. Literaturdiskussion

#### 3.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener Erkrankungen, die zu einer chronischen Schädigung der Leber führen. Durch chronische Entzündungsprozesse und Nekrosen im Lebergewebe kommt es zur Fibrosierung. Histologisch ist die zirrhotische Leber charakterisiert durch vaskularisierte Bindegewebssepten, welche die Portalfelder und Zentralvenen der Leberläppchen verbinden. Es entstehen Inseln von Hepatozyten, die von der Zentralvene abgeschnitten sind, wodurch sich dichte Regeneratknoten bilden (1). Das physiologische Lebergewebe wird durch den Umbauprozess verdrängt, Lebersinusoiden kollabieren und es kommt zunehmend zu einer Störung der Gefäßstruktur (3). Schwerwiegende Folgen sind ein erhöhter intrahepatischer Widerstand mit portaler Hypertension, hepatozelluläre Karzinome und Leberfunktionseinschränkungen (1). In frühen Stadien der Leberzirrhose kann die Leber ihre lebenswichtigen Funktionen noch aufrechterhalten, doch mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu partiellem oder gar vollständigem Funktionsverlust mit entsprechenden Folgen (28). Histopathologen haben vorgeschlagen den englischsprachigen Begriff „liver cirrhosis“ durch „advanced liver disease“ zu ersetzen, um den dynamischen und variablen Verlauf der Erkrankung, sowie die mögliche Reversibilität bei spezifischer Therapie (z.B. antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis B/C) zu unterstreichen (28, 29).

Morbidität und Mortalität der Leberzirrhose sind in den Industrienationen nach wie vor steigend. Weltweit rangiert sie auf Platz 14 der Todesursachen. In Europa sterben 170 000 Menschen pro Jahr an den Folgen der Leberzirrhose und sie ist die Hauptindikation für ca. 5500 Lebertransplantationen jährlich (3). Die genaue weltweite Prävalenz ist schwer zu schätzen, da die Anfangsstadien oft asymptomatisch verlaufen. Besonders hoch liegt die Dunkelziffer bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) und bei der Hepatitis-C-Infektion (2). Ein Screening lohnt sich insbesondere, um milde Verlaufsformen zu diagnostizieren (30). Ursächlich für die Entstehung der Leberzirrhose sind vor allem schädliche Noxen, virale Infektionskrankheiten, Autoimmunprozesse und genetische Erkrankungen. Die Häufigkeit der einzelnen Ätiologien unterliegt starken geografischen Schwankungen (31). Die Hauptursachen in den Industrienationen sind: Alkohol, chronische virale Hepatitiden (Hepatitis B und Hepatitis C) und die NASH (2). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer retrospektiven Studie an der Universitätsklinik Mainz, welche die Ursachen der Leberzirrhose bei ambulanten Patienten im

Rhein-Main-Gebiet untersuchte (siehe Abbildung 1) (31). In Asien und weiten Teilen Afrikas stellt die Hepatitis B mit Abstand die häufigste Ursache der Leberzirrhose dar (3, 28).

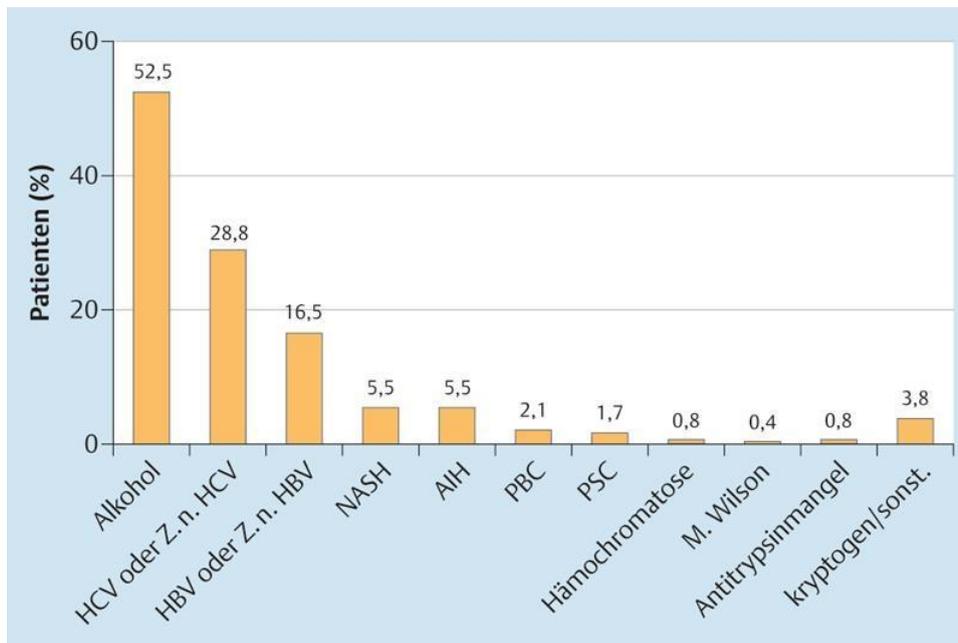


Abbildung 1 mutmaßliche Entstehungsfaktoren der Leberzirrhose (31)

Die Angabe genauer Prozentzahlen der einzelnen Ätiologien ist aufgrund der hohen Dunkelziffer in den Anfangsstadien schwierig. Außerdem können auch verschiedene Ätiologien (z.B. HCV-Infektion und Alkoholabusus) in Kombination vorliegen.

Ätiologien der Leberzirrhose
<p><b>Leberverfettung</b> durch: Alkohol (ASH = alkoholische Steatohepatitis) und Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)</p>
<p><b>Viral:</b> Hepatitis B/C/D</p>
<p><b>Kardiovaskulär:</b> Budd-Chiari-Syndrom, Rechtsherzinsuffizienz (cirrhose cardiaque), Pericarditis constrictiva, Morbus Osler</p>
<p><b>Autoimmun:</b> Autoimmune Hepatitis, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Cholangitis (PBC), IgG4-Cholangiopathie</p>
<p><b>Chronische Gallenerkrankung:</b> Rezidivierende, bakterielle Cholangitis Gallengangsstenosen</p>

**Stoffwechselkrankheiten:**

Hämochromatose  
Morbus Wilson  
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

**Seltene Ursachen:**

Hepatotoxische Medikamente  
Porphyrie

**Tabelle 1** Ätiologien der Leberzirrhose (30)

Die in Tabelle 1 aufgeführten Ätiologien halten alle den Entzündungsprozess in der Leber aufrecht und führen so zu den im Vorfeld beschriebenen fibrotischen Umbauprozessen (2).

Die Frühsymptome der Leberzirrhose wie beispielsweise Abgeschlagenheit, Dyspepsie, Reizbarkeit, Libidoverlust, Juckreiz oder Ikterus sind unspezifisch (32). Die Leberzirrhose ist oft schmerzlos und lange asymptomatisch, bis sich Komplikationen zeigen. Hierzu zählen Varizenblutungen, Aszites, spontan-bakterielle Peritonitis oder die hepatische Enzephalopathie (1).

Mittels Sonografie können unter Umständen bereits in klinisch asymptomatischen Stadien der Erkrankung eine Vergrößerung des Lobus caudatus, eine Vergrößerung der Organoberfläche sowie eine Splenomegalie als Folge der portalen Hypertension gesehen werden (33). Klinisch fallen typischerweise Leberhautzeichen wie Spider naevi (kleine Erweiterungen der Hautgefäße), Caput medusae (vermehrte Venenzeichnung an der Bauchdecke), Palmar- und Plantarerythem (Rötung an der Handinnenfläche oder der Fußsohle), Dupuytren-Kontraktur (Schrumpfung der Palmaraponeurose mit Kontraktur der Hand) oder weiße, dystrophe Nägel auf (30).

Beim Übergang einer chronischen Lebererkrankung zur Zirrhose zeigen sich auch laborchemische Auffälligkeiten, wobei die Leber enorme funktionelle Reservekapazitäten hat (34). Eine direkte Schädigung der Hepatozyten wird durch den Anstieg der Transaminasen angezeigt. Hierzu zählen die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT). Zusätzlich kann bei vermehrter Apoptose unspezifisch die LDH erhöht sein (1). Die Transaminasen sind jedoch oft nur leicht erhöht oder normwertig. Aus diesem Grund existiert kein Grenzwert, ab dem ein Screening auf Leberzirrhose sinnvoll ist (30). Die verminderte Synthesefunktion der Leber wird angezeigt durch verminderte Serumwerte von: Albumin, Cholinesterase, Glykoproteinen wie Hyaluron, Kollagenen, Matrixmetalloproteasen oder Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Als indirektes Zeichen der erniedrigten Gerinnungsfaktoren steigt

der INR an (35). Bei einer Splenomegalie werden zusätzlich vermehrt Thrombozyten abgebaut. Im Blutbild fällt dann eine Thrombozytopenie auf (1, 34, 36). Um Rückschlüsse auf die Entgiftungsfunktion der Leber zu ziehen, werden die Serumspiegel von Bilirubin und Ammoniak bestimmt (32). Ab einem Bilirubinspiegel von  $> 2$  mg/dl im Serum kommt es zur Gelbfärbung der Skleren, dem sogenannten Sklerenikterus. Bei höheren Bilirubinspiegeln verfärben sich auch Haut und Schleimhäute (37).

Als zentrales Stoffwechselorgan ist die Leber außerdem an zahlreichen metabolischen Prozessen beteiligt. Es bestehen zahlreiche Wechselwirkungen mit exokrinen und endokrinen Organen wie beispielsweise der Schilddrüse, den Nebennieren, den Knochen und den Gonaden. Besonders der veränderte Sexualhormonstoffwechsel führt bei den Patienten zu einem hohen Leidensdruck. In der zirrhotischen Leber ist der Abbau von Sexualhormonen gestört. Es kommt zu einem relativen Überschuss an Androgenen, welche in die Peripherie gelangen und im Fettgewebe durch Aromatasen in Östrogen umgewandelt werden. Bei Männern kommt es zu einer zunehmenden Feminisierung (Gynäkomastie, reduzierte sekundäre Geschlechtsbehaarung, Hodenatrophie). Bei Frauen stehen durch die gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse Zeichen der Ovarialinsuffizienz (Unfruchtbarkeit und Zyklusstörungen) im Vordergrund. Beide Geschlechter sind von Libidoverlust betroffen (38).

Bei klinischem Verdacht auf eine Leberzirrhose, beispielsweise bei seriell erhöhten Transaminasen, sollte eine Stufendiagnostik bestehend aus Anamnese (Symptome, Medikamente, Genussmittel, metabolisches Syndrom), Labor und Sonografie erfolgen (30, 36). Die Sonografie ist als Screening-Methode für fokale Läsionen, indirekte Zeichen der Hypertension und die Beurteilung der Vaskularisation der Leber unersetzlich (34). Ist die Leberzirrhose klinisch wahrscheinlich, sollte zusätzlich eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt werden, um Ösophagusvarizen zu erkennen und das Blutungsrisiko zu evaluieren (28, 30, 36). Die Leberbiopsie ist bis heute der Goldstandard zur sicheren Diagnosestellung. Man kann so die Entzündungsaktivität (Grading) und das Fibroestadium (Staging) beurteilen. Mittels Sonografisch- oder CT-gesteuerter Biopsie können fokale Veränderungen in der Leber z.B. auch hinsichtlich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms weiter evaluiert werden (30). Nachteile einer Biopsie sind potenzielle Komplikationen der Intervention aufgrund ihrer Invasivität (z.B. Blutung, Entzündung) und die eingeschränkte Aussagekraft, wenn keine ausreichende Biopsielänge erreicht wird (39). Außerdem ist die Sensitivität der Biopsie eingeschränkt, da die Fibrosegrade innerhalb der Leber stark variieren können (40).

Nicht-invasive Methoden wie die transiente Elastographie bzw. Scherwellen-Elastographie oder serologische Fibrosemarker erlangen daher einen immer größeren Stellenwert (34). In mehreren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass sich die transiente Elastographie mit einer diagnostischen Genauigkeit von über 90 % gut zum Staging der Leberfibrose/-zirrhose eignet (34, 41, 42). Ein Vorteil der nicht-invasiven Verfahren gegenüber der Biopsie ist, dass sie mehrfach durchgeführt werden können. So kann der Verlauf der Erkrankung engmaschig beurteilt werden und eine bessere Einschätzung bezüglich Dekompensation, Prognose und Lebenserwartung erfolgen (34).

Die Therapie der Leberzirrhose jeglicher Genese zielt grundsätzlich darauf ab ein Fortschreiten zu verhindern und Komplikationen rechtzeitig zu behandeln. Je nach Ätiologie gibt es zusätzlich spezifische Therapieansätze. Die Noxeneliminierung steht hierbei stets im Vordergrund:

- Bei ethyltoxischer aber auch bei jeder anderen Form der Leberzirrhose muss strikt auf Alkohol verzichtet werden.
- Bei chronischen Virushepatitiden wird mittels Interferon und Virostatika (Nukleosid-, und Nukleotidanaloga, direkt antiviralen Agentien [DAA]) behandelt.
- Bei einer Hämochromatose führt man Aderlässe durch, um das überschüssige Eisen zu eliminieren.
- Eine autoimmune Hepatitis wird mit Immunsuppressiva behandelt, um die Entzündungsaktivität zu hemmen.
- Bei der primär biliären Cholangitis (PBC) wird den Patienten Ursodesoxycholsäure verabreicht, um die körpereigenen, hydrophoben Gallensäuren zu eliminieren (43).

### **3.2 Komplikationen der Leberzirrhose**

Die Komplikationen der Leberzirrhose können nahezu jedes Organsystem betreffen. Sie treten meist in späteren Stadien der Erkrankung auf und bestimmen maßgeblich die Prognose der Patienten (7).

**Tabelle 2** gibt einen Überblick über die Komplikationen und ihre Häufigkeit:

<b>Portale Hypertension</b> → Ösophagusvarizen → Aszites, Ödeme → spontan-bakterielle Peritonitis → hepatorenales Syndrom	30-60 % bei Erstdiagnose im Verlauf bei 60-70 % 15-20 % im Verlauf bei Aszites Spätstadium
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	latent bei bis zu 70 %
<b>Malnutrition, Kachexie</b>	10-30 %
<b>Hepatogener Diabetes mellitus</b>	5-15 %
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	ca. 3-8 % pro Jahr (sehr variabel)
<b>Hepatopulmonales Syndrom</b>	selten klinisch relevant

**Tabelle 2** Komplikationen der Leberzirrhose und Häufigkeiten (32)

Letztendlich ist nicht das eigentliche Versagen der Hepatozyten, sondern die portale Hypertension als Folge der gestörten hepatischen Gefäßarchitektur die Ursache zahlreicher Komplikationen. Die Vena porta transportiert nährstoffreiches Blut aus dem Gastrointestinaltrakt und sauerstoffarmes, venöses Blut aus der Milz zur Leber. Liegt der Pfortaderdruck über dem Normbereich von 3-5 mmHg, spricht man von portaler Hypertension (44). Hierbei steigt der Anteil der Leberdurchblutung durch die Arteria hepatica propria. Es kann sogar zu einer rein arteriellen Perfusion der Leber mit Flussumkehr in der Portalvene kommen. Durch die reduzierte Flussgeschwindigkeit oder gar die Flussumkehr in der Pfortader steigt das Risiko für Pfortaderthrombosen (35). Der fibrotische Umbau der Leber führt außerdem zu einer Erhöhung des Flusswiderstandes im Bereich der Lebersinusoiden und folglich auch zu einer Steigerung des intravasalen Drucks mit Rückstau von Blut in das Splanchnikusgebiet (Backward-Flow-Theorie) (32). Dies führt zu Scherstress an den splanchnischen Gefäßen mit Freisetzung von Botenstoffen, welche eine Vasodilatation bewirken (45). So strömt vermehrt Blut ins Splanchnikusgebiet. Dieses Phänomen nennt man Pooling. Es unterhält zusätzlich die portale Hypertension, da sich mehr Blutvolumen in den Gefäßen der Magen-Darm-Segmente befindet, welches über die Pfortader zur Leber fließt (Forward-Flow-Theorie) (32).

Die portale Hypertension resultiert in einer pathologischen Erhöhung des hepatovenösen Druckgradienten (HVPG), also des Druckgradienten zwischen Pfortader und V. cava inferior (46). Die Druckerhöhung betrifft auch Stromgebiete, die der Leber vorgeschaltet sind. Hierzu zählen: das Pankreas, der Gastrointestinaltrakt und die Milz. Es

kommt zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen, unter anderem mit Entstehung von Ösophagus- und Magenvarizen. Ösophagusvarizen sind eine häufige und klinisch relevante Folge der portalen Hypertension (47). Besonders gefährlich sind sie aufgrund der erhöhten Blutungsneigung mit vital bedrohlichen, oberen, gastrointestinalen Blutungen. Diese Gefahr wird häufig durch eine beeinträchtigte plasmatische und zelluläre Gerinnung aggraviert (35).

Über die extrahepatischen Kollateralkreisläufe fließt portales Blut direkt in den systemischen Kreislauf und umgeht so den First-Pass-Effekt in der Leber. Der Organismus wird mit toxischen Substanzen wie Ammoniak, aromatischen Aminosäuren, Mercaptanen und Fettsäuren belastet. Durch diese Toxine kann es zur sogenannten hepatischen Encephalopathie mit Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke, der Astroglia und des intrazerebralen Neurotransmitterhaushaltes kommen (35).

Portale Hypertension und splanchnische Vasodilatation sind auch die wesentlichen Mechanismen, die zu Aszites führen (3). Pathophysiologisch spielen der Anstieg des hydrostatischen Drucks durch die portale Druckerhöhung, der verminderte onkotische Druck durch die verminderte Albuminsynthese und die gesteigerte Wasserretention durch Aktivierung vasokonstriktiver und antinatriuretischer Systeme eine wichtige Rolle. Hierzu zählen das RAAS, das antidiuretische Hormon (ADH) und Noradrenalin (NA) (35). Es kommt zur Transsudation von Wasser in die Bauchhöhle und andere extrazelluläre Räume (45).

Patienten mit Aszites haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen. Besonders häufig ist die spontan-bakterielle Peritonitis (SBP) (35). Die SBP ist eine ernsthafte Komplikation, welche beispielsweise eine hepatische Encephalopathie aggravieren oder auch zum Auftreten eines hepatorenenalen Syndroms führen kann (14).

Diese Arbeit legt das Hauptaugenmerk auf das hepatorenale Syndrom (HRS). Das HRS ist eine potenziell reversible Form des Nierenversagens bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose aufgrund einer Verminderung der renalen Perfusion mit Reduktion der glomerulären Filtrationsrate bei erhaltener Tubulusfunktion (35).

Auch das seltene hepatopulmonale Syndrom ist eine Folge der portalen Hypertension. Hierbei kommt es zu pulmonaler Vasokonstriktion und Gefäßremodeling mit Bildung von arterio-venösen Shunts in der Lunge (3).

Die Leberzirrhose ist eine Präkanzerose für das HCC. Jährlich entwickeln bis zu 5 % der Patienten mit Leberzirrhose ein HCC. Weltweit ist das HCC das vierthäufigste Malignom. Ein besonders hohes Risiko für eine Karzinomentwicklung besteht bei chronischem Alkoholabusus, Hepatitis B und C, Hämochromatose und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (32). Das Karzinom kann in allen Stadien der Zirrhose entstehen. Aus diesem Grund wird ein halbjährliches Ultraschall-Screening der Leber zur möglichen Früherkennung empfohlen (48).

Unter den folgenden Punkten wird auf einige wichtige Komplikationen der Leberzirrhose näher eingegangen.

### **3.2.1 Gastrointestinale Blutungen**

Patienten mit einer Leberzirrhose haben ein deutlich erhöhtes Risiko für obere gastrointestinale Blutungen beispielsweise aus Ösophagusvarizen, aber auch aus Ulzerationen (49). 75 % der Patienten entwickeln als direkte Folge der portalen Hypertension im Verlauf der Erkrankung Ösophagusvarizen (50). Das jährliche Risiko einer Varizenblutung liegt dann bei 12 % (3). Varizenblutungen sind mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert. 30 % der Patienten versterben innerhalb von 6 Wochen nach einer Blutung (51). Aufgrund der hohen Prävalenz und des Mortalitätsrisikos wird ein Screening auf Varizen bei Patienten mit Leberzirrhose empfohlen. Bei geringer Lebersteifigkeit in der transienten Elastographie ( $< 20$  kPa) und normwertiger Thrombozytenzahl ( $> 150.000/\mu\text{l}$ ) kann jedoch auch auf eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) verzichtet werden (52).

Risikofaktoren für eine Blutung sind die Varizengröße, kleine Einblutungen in die Varizenoberfläche (sogenannte „red wale spots“) und ein fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose, respektive Child-Pugh B oder C (siehe unten) (51).

Zur Primär- und Sekundärprophylaxe werden nicht-selektive Beta-Blocker (NSBB) und die endoskopische Gummibandligatur eingesetzt. Bei der Ligatur wird die Varize mit einem elastischen Gummiband mechanisch komprimiert (3, 53). Die Wirkung der Beta-Blocker beruht unter anderem auf einem reduzierten Auswurfvolumen des Herzens. Sekundär kommt es zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, wodurch weniger Blut in die Portalvene strömt. Dies bewirkt indirekt eine Drucksenkung in den Kollateralkreisläufen (54).

Eine Primärprophylaxe ist indiziert bei:

1. kleinen Varizen (< 5 mm) und endoskopischem Nachweis von Blutungsbereitschaftszeichen („red spots“ oder „red wale signs“) oder
2. Child-Stadium C oder
3. großen Varizen (> 5 mm)

Die endoskopische und die medikamentöse Therapie sind in der Primärprophylaxe gleichwertig (52).

Zur Sekundärprophylaxe von Ösophagusvarizenblutung soll eine Kombinationstherapie aus NSBB und einer Gummibandligatur erfolgen. Kann eine Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden, gilt jeweils die Monotherapie als Mittel der Wahl. Alternativ kann ein TIPS (siehe unten) erwogen werden. Bei Fundusvarizenblutungen wird zur Sekundärprophylaxe statt einer Gummibandligatur die Injektionstherapie mit Cyanoacrylat als endoskopisches Verfahren empfohlen (52).

Bei akuten, oberen GI-Blutungen gilt die Empfehlung, mittels Notfall-Endoskopie innerhalb der ersten 12 Stunden eine Ligatur- oder Sklerosierungstherapie von blutenden Varizen durchzuführen. Zusätzlich wird der Pfortaderdruck medikamentös mittels vasoaktiver Substanzen wie Terlipressin, Octreotid oder Somatostatin gesenkt (3). Bei persistierender Blutung können als Überbrückungsmaßnahme spezielle Ösophagus-Stents oder Sonden eingesetzt werden. Im Falle eines hohen Nachblutungsrisikos ist innerhalb von 72 Stunden auch die notfallmäßige Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zur Reduktion des Pfortaderdrucks etabliert (49). Hierbei wird minimal-invasiv ein intrahepatischer Stent eingelegt, welcher die Pfortader mit einer Lebervene verbindet. Das Blut fließt aus der Pfortader direkt in den systemischen Kreislauf, wodurch die portale Hypertension gesenkt wird (55).

Der Anteil, der Patienten, die mit einer akuten Varizenblutung hospitalisiert werden und innerhalb von 48 Stunden eine bakterielle Infektion entwickeln, liegt bei 20-40 % (56). Um das Infektionsrisiko und die Rate von Rezidivblutungen zu senken, sollte bei Verdacht auf eine gastrointestinale (GI-)Blutung bzw. nach Stillung einer GI-Blutung eine Antibiotikaprophylaxe für 5-7 Tage beispielsweise mit Chinolonen oder Cephalosporinen der 3. Generation erfolgen (14, 49). Diese Substanzklassen sind indiziert, da sie gut gegen gram-negative Enterobakterien wirksam sind. Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Child C und in Gebieten mit einer hohen Resistenzlage gegen Chinolone sind Cephalosporine der 3. Generation zu bevorzugen (52).

### 3.2.2 Aszites

Aszites ist definiert als eine Ansammlung von mehr als 25 ml Flüssigkeit in der Bauchhöhle (45). Oft ist dies die erste Manifestation der zugrundeliegenden Leberzirrhose (57). Eine Leberzirrhose in Kombination mit portaler Hypertension ist die häufigste Ursache für Aszites. In selteneren Fällen sind Infektionen, Entzündungen (z.B. Pankreatitis, Tuberkulose) oder infiltrative Prozesse wie Malignome ursächlich (45). Auch vasculäre Ursachen wie das Budd-Chiari-Syndrom (komplette oder inkomplette Thrombose der Lebervenen) und das sinusoidale Obstruktionssyndrom sind beschrieben (14).

Aszites geht oft mit dem Auftreten weiterer Komplikationen der Leberzirrhose einher. Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen (meist SBP), akutes Nierenversagen (acute kidney injury = AKI), Kreislaufdysfunktion und Verdünnungshyponatriämie. Das Auftreten von Aszites verschlechtert die Prognose der Patienten. Das 5-Jahres-Überleben nach erstmaligem Auftreten liegt bei 57 % (58).

Man unterscheidet zwischen kompliziertem und unkompliziertem Aszites. Zusätzlich kann der Aszites in Schweregrade eingeteilt werden.

- Aszites Grad 1 ist nur mittels eines Ultraschalls nachweisbar, bei Grad 2 liegt ein symmetrisch, mäßig gespanntes Abdomen vor, Grad 3 wird als großvolumig mit massiver, abdomineller Auftreibung definiert (59).
- Von unkompliziertem Aszites spricht man, wenn er auf eine diuretische Therapie anspricht und begleitend keine AKI, keine SBP und keine Hyponatriämie vorliegt (58).

Das Auftreten von Aszites signalisiert einen schweren Krankheitsverlauf und muss sorgfältig abgeklärt werden. Zur Primärdiagnostik gehören neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch laborchemische Parameter (Leberwerte, Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte im Serum und im Urin) (14). Zur Unterscheidung zwischen malignem und infiziertem Aszites sollte bei jedem neu aufgetretenen Aszites eine diagnostische Parazentese durchgeführt werden (59). Hämorrhagischer Aszites kann ein Zeichen für Malignität sein, kommt jedoch auch nach Traumata oder bei Pankreatitiden vor. Trüber Aszites ist oft Ausdruck von erhöhtem Eiweißgehalt und erhöhter Leukozytenzahl im Rahmen von Infektionen (14, 60). Die Bestimmung des Serum-Albumin-Aszites-Gradienten (SAAG) kann Aufschluss darüber geben, ob der Aszites Folge von portaler Hypertension ist (58). Dazu wird die Differenz zwischen Albuminkonzentration im Serum und im Aszites berechnet. Ein SAAG > 1,1 g/dl spricht für eine

portale Hypertension als Ursache des Aszites. Bei kardialer Ursache ist der SAAG zwar auch  $> 1,1$  g/dl, aber die Eiweißkonzentration ist in der Regel  $> 2,5$  g/dl, wohingegen sie beim zirrhotischen Aszites bei  $< 2,5$  g/dl liegt (14).

Die wichtigste Therapiemaßnahme beim zirrhotisch-bedingten Aszites ist die kausale Therapie der Lebererkrankung. Daten belegen, dass antivirale Therapien bei HCV und HBV sowie Alkoholabstinenz zur Verbesserung der Leberfunktion und Rückbildung von Aszites beitragen können. Beim milden, unkomplizierten Aszites zielt die Therapie auf eine negative Natriumbilanz ab. Dies kann durch Restriktion der Salzaufnahme und durch gesteigerte Natriumausscheidung mittels Diuretika erreicht werden (58, 61).

Aktuelle Leitlinien empfehlen eine Salzaufnahme von maximal 4,6-6,9 g/d (62). Zusätzlich muss die Natriumzufuhr durch auflösbare Medikamente und intravenöse Antibiotika beachtet werden (45).

Pathophysiologisch wird unter anderem die erhöhte Aldosteronausschüttung im Zuge der gesteigerten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems für die vermehrte Natriumresorption verantwortlich gemacht. Aldosteron-Antagonisten wie Spironolacton sind daher effektiver als Schleifendiuretika oder kaliumsparende Diuretika in der Therapie des Aszites (58, 61). Die stufenweise Erhöhung von Spironolacton kann bei nicht-urämischen Patienten bis zu 80 % des Aszites mobilisieren (63). Da Aldosteron-Antagonisten eine gewisse Wirklatenz haben, kann man eine schnellere Wirkung durch die Kombination mit Schleifendiuretika erzielen (64). Um das Ansprechen bei refraktärem Aszites zu verbessern, können zusätzlich Clonidin und/oder Midodrin verabreicht werden (65). Um Komplikationen wie AKI, hepatischer Enzephalopathie, Muskelkrämpfen und Hyponatriämie vorzubeugen, sollte die tägliche Gewichtsreduktion maximal zwischen 500 g (bei Patienten ohne periphere Ödeme) und 1000 g (bei Patienten mit Ödemen) liegen (58, 59). Großvolumiger Aszites ( $> 5$  Liter) wird durch eine Parazentese entlastet. Diese verschafft symptomatische Linderung durch Druckentlastung (45). Eine gefürchtete Komplikation der großvolumigen Parazentese ist die PICD. Hierbei kommt es zu einem Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks sowie zu einer renalen Minderperfusion, was dann sekundär ein hepatorenales Syndrom auslösen kann (66). Die zirkulatorische Dysfunktion kann außerdem zur raschen Neubildung von Aszites und einer erhöhten Mortalität führen (67). Präventiv wird deshalb bei einer Punktatmenge  $> 5$  Liter Albumin verabreicht, um den kolloidosmotischen Druck zu stabilisieren (pro Liter Aszites 8 g Albumin) (65, 68). Bei einer Punktatmenge unter 5 Liter empfiehlt die EASL-Leitlinie Plasmaexpander wie

Dextran-70 oder Polygelin (45). Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt bei einer Punktatmenge < 5 Liter weder die Gabe von Albumin noch die von anderen Plasmaexpandern. Sie weist jedoch darauf hin, dass neuere Daten Anhalt dafür bieten, dass eine regelmäßige Substitution von Albumin das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites verbessern könnte (65).

Wenn die bereits erwähnten Maßnahmen (Salzrestriktion, Diuretikagabe und Parazentese) nicht greifen, z.B. bei therapierefraktärem oder rekurrentem Aszites, spricht man von einem komplizierten Aszites (69). Ein komplizierter Aszites tritt bei 5-10 % der Patienten mit Aszites auf, insbesondere wenn sich der Aszites im Zuge eines hepato-renalen Syndroms Typ 2 entwickelt (70).

Unter einem therapierefraktären Aszites versteht man einen intractablen oder diuretika-resistenten Aszites.

Eine Diuretikaresistenz besteht, wenn trotz hoher Diuretikadosen (Spironolacton max. 400 mg/d und Furosemid max. 160 mg/d) in Kombination mit einer Natriumrestriktion keine ausreichende Reduktion des Aszites möglich ist. Beim intractablen Aszites wird durch Komplikationen wie hepatische Enzephalopathie, prärenales Nierenversagen oder ausgeprägte Hyponatriämie ein Ansprechen auf die diuretische Therapie verhindert. Ein rezidivierender Aszites liegt per Definition vor, wenn es trotz Natriumrestriktion und Diuretikagabe in adäquater Dosierung mindestens dreimal innerhalb eines Jahres zu einem Rezidiv kommt (71).

Auch beim therapierefraktären Aszites ist die großvolumige Parazentese eine Therapieoption. Falls die Parazentese nicht ausreichend wirksam ist, müssen die Anlage eines TIPS, die Gabe von Vasokonstriktoren oder eine Lebertransplantation (LTx) evaluiert werden (58). Generell gilt, dass bei fehlenden Kontraindikationen die Anlage eines TIPS wiederholten, großvolumigen Parazentesen vorgezogen werden sollte (65). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass 3 Monate nach TIPS-Implantation 75 % der Patienten eine komplette Rückbildung des Aszites aufwiesen. Im Verlauf kam es jedoch häufig zu hepatischer Enzephalopathie und In-Stent-Thrombosen (45).

Eine neuere Therapieoption sind implantierbare, automatisierte, peritoneo-vesikale Aszites-Pumpen. Das Prinzip beruht auf einer Ableitung von Aszitesflüssigkeit aus der Peritonealhöhle in die Blase. Die Aszitesflüssigkeit wird so mit dem Urin ausgeschieden. Dieses Verfahren hat sich aber aufgrund von Komplikationen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Elektrolytverschiebungen) und hohen Kosten bisher nicht als Erstlinientherapie etabliert (58). Die Pumpe verbesserte im Vergleich zur großvolumigen

Parazentese zwar nicht das Überleben, jedoch konnte in Studien gezeigt werden, dass sie eine Verbesserung der Lebensqualität und des Ernährungszustandes bewirken kann (72, 73). Die Voraussetzung für die Anlage einer Aszites-Pumpe ist allerdings eine Lebenserwartung von  $\geq 6$  Monaten. Die Aszites-Pumpe sollte vor allem bei Kontraindikationen für eine TIPS-Anlage evaluiert werden (65).

### **3.2.3 Spontan bakterielle Peritonitis**

Die spontan bakterielle Peritonitis ist eine bakterielle Infektion von Aszitesflüssigkeit ohne intraabdominelle Infektionsquelle (74). Sie entsteht aus einer Translokation von gastrointestinalen Bakterien durch die Darmbarriere in das Peritoneum (75). Unterschieden werden muss sie von der sekundären, bakteriellen Peritonitis verursacht durch einen abdominalen Infekt, beispielsweise einen Abszess oder eine Organperforation. Nur 15 % aller Peritonitiden sind sekundär bakteriell. Die SBP ist somit deutlich häufiger (76). Sie wird begünstigt durch eine erhöhte Permeabilität der Darmwand (3). Außerdem kommt es durch eine verminderte Darmmotilität bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites zu einer vermehrten bakteriellen Besiedelung des Darms. Diese Faktoren führen zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT), was eine abgeschwächte, lokale Immunantwort zur Folge hat. Sekundär kommt es zu Bakteriämie und bakterieller Besiedlung des Aszites (77). Es gibt auch genetische Polymorphismen, die für eine SBP prädisponierend sind. Hierzu zählen Defekte in der Funktion von Abwehrzellen (Kupfer-Zellen und neutrophile Granulozyten) sowie eine gesteigerte Entzündungsantwort getriggert durch mononukleäre Zellen (3, 78).

Die Diagnose einer SBP kann gestellt werden, wenn  $\geq 250$  neutrophile Granulozyten/ $\mu\text{L}$  im Aszitespunktat nachgewiesen werden können (3, 45, 74). Bei einem Bakteraszites liegt die Zahl der neutrophilen Granulozyten hingegen unter  $250/\mu\text{L}$ , jedoch kann eine bakterielle Kolonisation des Aszites nachgewiesen werden (65).

Bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose und Aszites entwickeln 10-30 % eine SBP (79, 80). Im ambulanten Bereich ist die Prävalenz deutlich geringer ( $< 3,5$  %) (81, 82). Im Rahmen einer SBP steigt unter anderem das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne einer AKI deutlich an (83). Die erste Episode einer SBP ist außerdem mit einer Krankenhausmortalität von 10 bis 50 % assoziiert (84-86). Um das Überleben zu verbessern, sind eine zeitnahe Diagnosestellung und Einleitung einer antibiotischen Therapie sowie die Gabe von Humanalbumin entscheidend (45).

Eine Chemoprophylaxe wird empfohlen bei beeinträchtigter Nierenfunktion, schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9, mit Bilirubin > 3 mg/dl) und gastrointestinalen Blutungen. Mittel der Wahl ist Norfloxacin, da für diese Antibiotikatherapie eine Verbesserung des Überlebens nachgewiesen werden konnte (3, 65). Der Einsatz der prophylaktischen Antibiose ist jedoch auch umstritten, da multiresistente Bakterienstämme entstehen können (87). So haben Patienten mit Leberzirrhose, die eine Chinolone-Prophylaxe einnehmen, vor allem ein erhöhtes Risiko eines Befalles mit einem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) (88, 89).

Generell unterscheidet sich das Keimspektrum von ambulanter und nosokomialer SBP. Ambulant dominieren gram-negative Keime, bei der nosokomialen SBP sind hauptsächlich gram-positive Erreger ursächlich (79). Eine ambulant erworbene, unkomplizierte SBP wird üblicherweise mit Cephalosporinen der dritten Generation therapiert, eine nosokomiale SBP muss häufig mit Reserveantibiotika wie Piperacillin/Tazobactam oder einem Carbapenem behandelt werden (65, 87). Eine empirische Carbapenem-Therapie sollte nur bei Risikofaktoren für ein Therapie-versagen (lokale Resistenzlage, antibiotische Vorbehandlung in den letzten 12 Wochen) oder positivem MRSA-Trägerstatus eingesetzt werden (90, 91). Sobald die Resistenztestung vorliegt, sollte auf ein Präparat mit möglichst hoher antimikrobieller Aktivität und schmalereem Wirkspektrum umgestellt werden (65).

### **3.2.4 Hepatische Encephalopathie**

Als hepatische Encephalopathie (HE) bezeichnet man neuropsychiatrische Störungen, die als Komplikation akuter oder chronischer Lebererkrankungen und portosystemischer Kollateralkreisläufe auftreten können. Patienten, die trotz erhaltener Leberfunktion eine HE entwickeln, sollten deshalb unbedingt auf portosystemische Shunts untersucht werden (92). Die Symptome sind vielfältig und reichen von kognitiven und motorischen Defiziten bis hin zu psychischen Veränderungen mit affektiven Störungen und veränderten Verhaltensmustern (93). Die Symptome sind potenziell reversibel, wobei es bei bis zu 70 % der Patienten auch chronische Formen gibt, die sich nicht mehr vollständig zurückbilden (94, 95).

Auslösende Ereignisse für eine HE sind Blutungen, Infektionen, Traumata, proteinreiche Ernährung, Hyponatriämie, metabolische Azidose und Medikamente wie Diuretika oder Sedativa (93). Ammoniak ist das Schlüsseltoxin bei der Entstehung der HE. Durch die auslösenden Mechanismen fällt vermehrt Ammoniak an, welches aufgrund

der verminderten Entgiftungsfunktion der Leber nicht ausreichend abgebaut werden kann (93). In der gesunden Leber wird Ammoniak über den Pfortaderkreislauf fast vollständig vor Erreichen des systemischen Kreislaufes hepatisch abgebaut. Die verminderte Entgiftungsfunktion ist sowohl dem Verlust funktionsfähiger Hepatozyten als auch einer eingeschränkten Funktion des Harnstoffzyklus und der Glutaminsynthetase in verbliebenen Hepatozyten geschuldet (96). Aufgrund des erhöhten Ammoniakspiegels im Serum werden vermehrt Entzündungsmediatoren freigesetzt, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Hierdurch kommt es zu einer gestörten Funktion von Gliazellen und Astrozyten. Durch die Bildung von reaktiven Stickstoff- und Sauerstoffspezies wird die volumenregulatorische Funktion der Gliazellen beeinträchtigt, so dass sie gegenüber oxidativem Stress vulnerabler werden (93). Sekundär kommt es zu einer veränderten Signaltransduktion und Genexpression im Gehirn, beispielsweise durch Oxidation von RNA (97). Man geht davon aus, dass es sich bei der HE um die klinische Manifestation eines geringgradigen, zerebralen Ödems handelt (98). Diese ödematösen Veränderungen konnten bei Betroffenen in mehreren Hirnarealen durch ein MRT-gestütztes Verfahren zur quantitativen Wassermessung nachgewiesen werden (99).

Die HE wird in drei Hauptkategorien unterteilt:

**Typ A** bei akutem Leberversagen, **Typ B** bei portosystemischem Bypass ohne Lebererkrankung, **Typ C** bei Leberzirrhose. Entsprechend der häufigsten Grunderkrankung entsteht die HE am häufigsten auf dem Boden einer Leberzirrhose (Typ C) (100).

Zusätzlich kann die HE in episodische oder persistierende Verlaufsformen unterteilt werden. Bei der episodischen Form sind die HE-Symptome zwischen den einzelnen Schüben nicht manifest. Bei persistierender HE sind die Patienten niemals symptomfrei. Die komplette Normalisierung der Hirnfunktion bei chronischen Lebererkrankungen wird heutzutage jedoch generell angezweifelt. Trotz initialer Verbesserungen zwischen den einzelnen Episoden kann es zu einer progredienten Neurodegeneration vor allem mit Defiziten im Arbeitsgedächtnis kommen (100). Von rezidivierender HE spricht man, wenn zwei HE-Episoden innerhalb eines Jahres auftreten (94, 95, 100).

Die Einteilung der HE erfolgt klinisch anhand der West-Haven-Kriterien (100, 101). Dabei wird die HE in fünf Grade unterteilt (Grad 0 bis Grad 4).

<b>West-Haven-Kriterien</b>			
<b>Grad</b>	<b>Bewusstseinslage</b>	<b>Neuropsychiatrische Symptome</b>	<b>Neurologische Symptome</b>
<b>unbeeinträchtigt</b>	normal	normal	Normal
<b>Grad 0</b>	normal	Störungen nur durch psychometrische Tests erfassbar	Keine
<b>Grad 1</b>	leichtgradige mentale Verlangsamung	- Eu-/Dysphorie - Reizbarkeit - reduzierte Aufmerksamkeit - Beeinträchtigung der Additions- und Subtraktionsfähigkeit	- gestörte Feinmotorik - Asterixis (grob-schlägiger Tremor)
<b>Grad 2</b>	- Müdigkeit - Apathie - Lethargie	- Verwirrtheit - verändertes, enthemmtes Verhalten	- Asterixis und Flapping-Tremor - verwaschene Sprache
<b>Grad 3</b>	Somnolenz bei erhaltener Erweckbarkeit/Ansprechbarkeit	- starke Desorientiertheit - Aggressivität - bizarre Verhaltensmuster	- Hyperreflexie - muskuläre Steifigkeit - Kloni - abgeschwächte Pupillenreaktion - erloschener vestibulookulärer Reflex
<b>Grad 4</b>	Koma	Keine Reaktion auf äußere Stimuli, z.B. wiederholte Schmerzreize	Hirndruckzeichen

**Tabelle 3** West-Haven-Kriterien: Klinisches Graduierungsschema zur Beurteilung des mentalen Status bei Patienten mit Leberzirrhose (95, 100)

Neben den manifesten Stadien der HE gibt es auch die sogenannte minimale HE (mHE) oder subklinische (covert) HE Grad 1 (cHE 1). Bei einer mHE können komplexe kognitive und koordinative Fähigkeiten wie das Autofahren beeinträchtigt sein (102). Dabei ist die mHE lediglich durch neuropsychologische Tests wie den Paper-Pencil-Test oder durch apparative Diagnostik wie ein EEG nachweisbar (95). Die mHE tritt bei bis zu 80 % der Patienten auf, die klinisch-manifeste Form (overt HE) bei 30-40 % (100). Die manifeste HE geht mit einer 1-Jahres-Mortalität von bis zu 64 % einher (3).

Zur Therapie der HE sollten initial alle auslösenden Faktoren identifiziert und behandelt werden, zudem sollte der Ammoniakspiegel im Blut gesenkt werden. Infektionen müssen antibiotisch behandelt, Elektrolytstörungen ausgeglichen und Blutungen suffizient gestillt werden. Außerdem müssen alle HE-induzierenden Medikamente abgesetzt werden und auf eine normale Eiweißzufuhr (1-1,2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht/d) geachtet werden (93, 100, 103). Lactulose, ein nicht-resorbierbares Disaccharid, ist die medikamentöse Erstlinientherapie der HE und wird auch zur Sekundärprophylaxe der HE eingesetzt. Durch bakteriellen Abbau von Lactulose im Darm sinkt der pH-Wert und Ammoniak reagiert zu Ammonium, welches besser ausgeschieden werden kann (104). Ist die HE therapierefraktär, bzw. zur Prophylaxe einer erneuten HE, kann Lactulose mit verzweigtkettigen Aminosäuren wie L-Ornithin-L-Aspartat oder Rifaximin, einem nicht-resorbierbaren Antibiotikum, kombiniert werden. Dieses reduziert die Ammoniak-bildende Darmflora (3, 105). L-Ornithin-L-Aspartat verbessert die Ammoniakeliminierung durch Bereitstellung von Substraten für den Harnstoffzyklus und die Glutaminsynthetase (106).

### **3.2.5 Hepatorenales Syndrom**

Das hepatorenale Syndrom (HRS) wurde erstmals in den 1950er Jahren von Hecker und Sherlock beschrieben. Der Begriff hepatorenales Syndrom wird weltweit einheitlich seit der Konsensuskonferenz des IAC Anfang der 1990er Jahre genutzt. Hier wurden auch erstmals Diagnosekriterien für das HRS festgelegt (107).

Beim HRS handelt es sich um eine Form von potenziell-reversiblen, funktionellem Nierenversagen ohne strukturelle Schädigung des Nierenparenchyms bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites oder mit alkoholischer Steatohepatitis (ASH) (108). Man geht pathophysiologisch von einer renalen Vasokonstriktion als Antwort auf periphere Vasodilatation und Abnahme des effektiv zirkulierenden Blutvolumens aus (107, 109). Das HRS ist charakterisiert durch eine renale Funktionsstörung mit Absinken der GFR, Oligurie, Verdünnungshyponatriämie und renaler Natriumretention (71, 110, 111). Die Wahrscheinlichkeit ein HRS zu entwickeln steigt mit dem Fortschreiten der Lebererkrankung. So liegt die jährliche Inzidenz bei Patienten mit einem MELD-Score  $\leq 10$  bei 8 %. Bei einer Erhöhung des MELD-Scores auf  $\geq 18$  steigt die Inzidenzrate auf 40 % an (109).

Die Einteilung des HRS hat sich über die Jahre gewandelt. Traditionell wird das HRS in zwei Typen unterschieden: HRS Typ 1 und HRS Typ 2 (23, 107). Ein akutes Nierenversagen bei fortgeschrittener Leberzirrhose wird heute als AKI (acute kidney injury) bezeichnet. Das HRS ist lediglich eine von zahlreichen AKI-Ursachen (12). Das HRS Typ 1 wird in der aktuellen EASL-Leitlinie nun als HRS-AKI bezeichnet. Beim HRS Typ 2 spricht man von non-AKI-HRS/NAKI oder HRS-CKD (11, 12). Die klinische Studie, welche Gegenstand dieser Dissertation ist, wurde vor der Einführung dieser Neubegrifflichkeiten begonnen. Im klinischen Alltag ist bis heute weiterhin die Verwendung der Begriffe HRS Typ 1 und HRS Typ 2 üblich.

### **3.2.5.1 HRS Typ 2 (HRS-CKD) versus HRS Typ 1 (HRS-AKI)**

HRS Typ 1 und HRS Typ 2 sind nicht etwa unterschiedliche Ausprägungen des gleichen Syndroms, sondern vielmehr zwei verschiedene Entitäten (112). HRS Typ 1 und HRS Typ 2 können jedoch ineinander übergehen. So können Patienten mit einem HRS Typ 2 nach Ereignissen wie GI-Blutungen oder Sepsis eine Typ-1-artige, rapide Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln (23, 113, 114). Beim HRS Typ 2 kann meist kein Auslöser identifiziert werden (115). Klinisch imponiert das HRS durch typische Symptome wie: Oligurie (Urinausscheidung < 500 ml/d), Absinken der GFR (< 40 ml/min) sowie Anstieg harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff (9).

Das **HRS Typ 1** verläuft fulminant. Unbehandelt liegt die Mortalität in den ersten 2 Wochen bei 80 %. Lediglich 10 % der Patienten überleben die ersten 3 Monate (23). Es ist durch eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion binnen 2 Wochen mit Kreatininwerten von > 2,5 mg/dl charakterisiert (71, 116). Das HRS Typ 1 kann spontan auftreten oder durch folgende Ereignisse getriggert werden:

- Infektionen wie: SBP(84), Gallengangs-, Magen-Darm- und Harnwegsinfektionen(117)
- großvolumige Parazentese bei Aszites; werden große Volumina von Aszites ohne eine Plasmaexpansion mit Humanalbumin mobilisiert, entsteht in bis zu 15 % der Fälle ein HRS Typ 1 (118)
- obere, gastrointestinale Blutungen (110); bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Blutungen und hohem MELD-Score kommt es bei jedem zehnten zu einem HRS (119)

Das HRS Typ 1 zeigt sich klinisch häufig in Kombination mit einem Multiorganversagen. Es zeigt sich häufig auch eine Beeinträchtigung des Herz-Kreislauf-Systems, der Nebennieren, der Leber und der zerebralen Funktion (114). Patienten mit HRS Typ 1 müssen stationär behandelt werden, wohingegen HRS-Typ-2-Patienten oft länger ambulant betreut werden können (115).

Das **HRS Typ 2** zeigt meist einen protrahierten Verlauf über mehrere Wochen mit Kreatininkonzentrationen von 1,5-2,5 mg/dl (120). Abgesehen von der dauerhaft eingeschränkten Nierenfunktion leiden die Patienten unter rezidivierendem, therapierefraktärem Aszites (71, 110, 121). Der Aszites spricht aufgrund der kombinierten Einflüsse von reduzierter GFR, erhöhten Aldosteron- und Noradrenalinspiegeln sowie der gesteigerten Resorption osmotisch-aktiven Natriums nicht auf eine diuretische Therapie an (113). Die Kurzzeitprognose beim HRS Typ 2 ist durch den eher chronischen Verlauf zwar besser als beim HRS Typ 1, sie hängt jedoch maßgeblich von der Schwere der zugrundeliegenden Lebererkrankung ab. Ohne eine Therapie liegt das mediane Überleben bei ungefähr 6 Monaten ab Diagnosestellung (110).

HRS Typ 2 ist letztendlich eine ausgeprägte Manifestation der Kreislaufdysregulation bei dekompensierter Leberzirrhose (112). Durch die arterielle Vasodilatation werden vasoaktive Systeme aktiviert (Aktivierung von RAAS und Sympathikus, Steigerung der Herzfrequenz und Erhöhung der kardialen Kontraktilität). Durch die Aktivierung der neurohumoralen Systeme in extrasplanchnischen Organen kann der arterielle Blutdruck vorerst aufrechterhalten werden (122). Bei beiden HRS-Typen steigt jedoch die Herzfrequenz trotz Aktivierung des Sympathikus aufgrund einer eingeschränkten kardialen Funktion nicht adäquat an. Man beobachtet im Verlauf einen signifikanten Abfall des links-ventrikulären Füllungsdrucks, des Schlagvolumens und der Herzauswurfleistung (123, 124). Die Vasokonstriktion befeuert außerdem die portale Hypertension, sodass die Bildung von Aszites begünstigt wird (125).

### 3.2.5.2 Pathophysiologie des HRS

#### 3.2.5.2.1 Periphere Vasodilatationshypothese

Die Pathophysiologie des HRS ist sehr komplex und noch nicht abschließend verstanden. Das Verständnis des Krankheitsbildes hat sich in den letzten Jahrzehnten stark gewandelt. In den 1950ern konnten bei der Obduktion von HRS-Patienten post mortem keine strukturellen Abnormalitäten der Nieren nachgewiesen werden, weshalb die Hypothese aufgestellt wurde, dass es sich um ein funktionelles Nierenversagen handelt. Als Ursache erachtete man die Reduktion der Nierenperfusion als Folge einer **peripheren Vasodilatation** (107). Diese Hypothese bildet bis heute die Grundlage des pathophysiologischen Verständnisses des HRS. Die Vasodilatation findet hauptsächlich in den Gefäßen des Magen-Darm-Traktes (Splanchnikusgebiet) statt (126). Als Folge der Druckerhöhung im Pfortadersystem wird in diesem Kompartiment vermehrt Stickoxid (NO) synthetisiert, um eine Vasodilatation zu bewirken (127, 128). Experimentell konnte gezeigt werden, dass NO maßgeblichen Einfluss auf die Kreislaufdysregulation und die Ausbildung von Aszites bei Zirrhosepatienten hat (129). Neben NO wird auch anderen gefäßerweiternden Substanzen, beispielsweise Glukagon, Pro-cyclin und endogenen Opioiden, eine pathophysiologische Relevanz zugesprochen (10). Durch die **Vasodilatation im Splanchnikusgebiet** sammelt sich dort vermehrt Blut. Dieser Mechanismus wird auch **Pooling** genannt. In anderen Organsystemen wie der Haut, der Muskulatur, dem Gehirn oder den Nieren kommt es reflektorisch zur Vasokonstriktion (110, 130, 131). Das Pooling führt zu einer funktionellen Hypovolämie im Herz- und Lungenkreislauf, da das zirkulierende Blutvolumen im arteriellen Stromgebiet reduziert ist (108, 116, 132). Das Herz versucht durch Erhöhung des Schlagvolumens und Steigerung der Herzfrequenz einem Sinken der Vorlast entgegenzuwirken, um den Blutdruck aufrechtzuerhalten. Durch diese Kompensationsmechanismen entsteht eine „**hyperdynamische Kreislaufsituation**“ (133, 134). Im Rahmen der fortschreitenden Leberzirrhose nehmen die portale Hypertension und die splanchnische Vasodilatation zu, sodass das Herz nicht mehr in der Lage ist das zirkulierende Blutvolumen adäquat zu steigern (58).

Hinzu kommt, dass durch eine **zirrhotische Kardiomyopathie** Inotropie, Chronotropie und Kontraktilität des Herzens vermindert sein können. Das Herz ist elektrophysiologisch weniger sensibel für sympathische Stimuli und kann dementsprechend die **hyperdynamische Kreislaufsituation** nicht weiter aufrechterhalten (135). Konsekutiv sinkt der arterielle Blutdruck, was von Barorezeptoren in der Karotisscheide und am

Aortenbogen detektiert wird. Zur Kreislaufstabilisierung werden neben dem Sympathikus zusätzlich andere vasoaktive Systeme wie das **RAAS** aktiviert (10, 128, 136-138). Durch die RAAS-Aktivierung werden ADH und Aldosteron ausgeschüttet, welche durch Retention von Natrium und Wasser den intravasalen Druck stabilisieren (138, 139). Angiotensin 2 vermittelt eine systemische und lokale Vasokonstriktion an den **Vasa afferentes der Niere** (139). Renal kommt es zur Ausschüttung von lokal wirksamen Vasokonstriktoren wie Thromboxan und Endothelin (138).

Auch der Sympathikus wird lokal in der Niere aktiviert. Durch einen verminderten Pfortaderfluss akkumuliert intrahepatisch Adenosin, welches den sogenannten „hepato-renalen Reflex“ auslöst und lokal in der Niere den Sympathikus aktiviert (138). Das aktivierte sympathische Nervensystem vermittelt ebenfalls eine gesteigerte Wasser- und Natriumresorption in den Nephronen des proximalen Tubulus. So werden das zirkulierende Blutvolumen, die Vorlast und die kardiale Auswurfleistung erhöht (58, 140).

Renal entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren. Die Vasokonstriktion der kleinen Arterien im Bereich der Nierenrinde bewirkt eine Minderdurchblutung. Konsekutiv entwickelt sich ein funktionelles Nierenversagen (138, 141-144).

**Abbildung 2** zeigt eine Übersicht der beschriebenen HRS-Pathomechanismen und bildet ebenfalls die Inflammationshypothese ab, welche im folgenden Unterpunkt **3.2.5.2.2** besprochen wird.

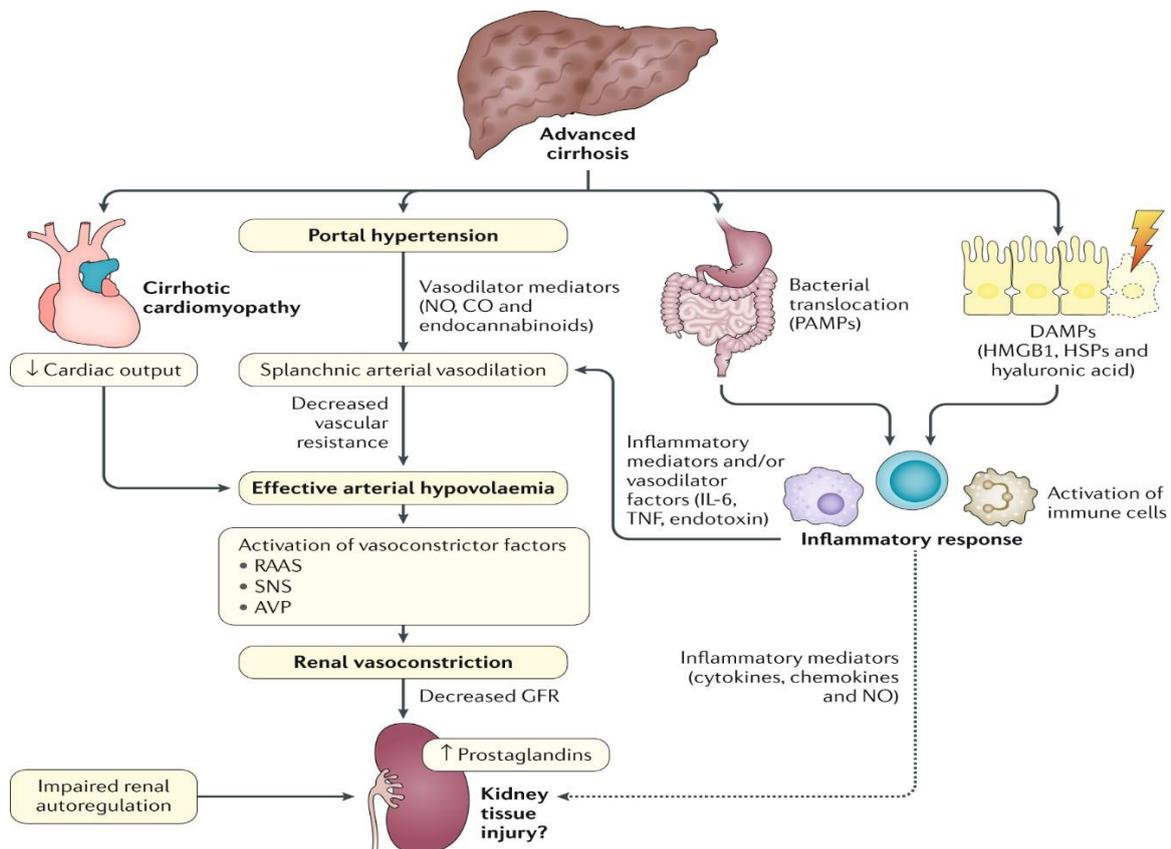


Abbildung 2 Überblicksgrafik zur Pathophysiologie des HRS (145)

### 3.2.5.2.2 Inflammationshypothese

Das HRS Typ 1 kann durch bakterielle Infektionen ausgelöst werden (124). In der Vergangenheit ging man davon aus, dass nur die SBP ein HRS Typ 1 auslösen kann. Heute weiß man, dass alle bakteriellen Infektionen Auslöser sein können. Dies gilt insbesondere, wenn ihr Verlauf durch Ausbildung eines systemic inflammatory response syndrome (SIRS) gekennzeichnet ist (146). Bei bakteriellen Infektionen werden Endotoxine und proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, die das Herz-Kreislauf-System und die Leberfunktion negativ beeinflussen können. Diese Endotoxine induzieren Enzyme, unter anderem die induzierbare NO-Synthase (iNOS). Diese produziert vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenstoffmonoxid (CO), was die splanchnische Vasodilatation verstärkt und das effektiv zirkulierende Blutvolumen sinken lässt (58, 146).

Auf der Oberfläche von Bakterien und Bakterienbestandteilen befinden sich sogenannte PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), die vom zellulären Immunsystem (Monozyten) über Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 (TLR 2/4) erkannt werden (146). So werden Makrophagen aktiviert und proinflammatorische Zytokine (TNF- $\alpha$ ,

IL6, IL1 $\beta$ ), sowie Sauerstoffradikale freigesetzt (58). Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) induziert die Bildung von NO (146).

Die Bakterien setzen jedoch wahrscheinlich nicht nur systemische Immunprozesse in Gang, sondern führen auch zu lokalen Veränderungen in der Niere. PAMPS und DAMPS (damage-associated patterns) auf Bakterien werden von Epithel- und Parenchymzellen der Niere erkannt. Sie lösen eine Signalkaskade aus, welche die Zellen unter oxidativen Stress setzt. Gesteuert durch die Mitochondrien drosseln die Zellen ihren Stoffwechsel und konzentrieren sich auf den Erhalt des Membranpotenzials, um dem Zelltod zu entgehen (146). Konsekutiv gehen bestimmte Zellfunktionen verloren. Beispielsweise kann so die Funktion der Glomeruli und somit die Nierenfunktion beeinträchtigt werden (58, 146, 147).

In klinischen und experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Leberzirrhose vermehrt TLR-4-Rezeptoren im Tubulussystem exprimieren (75, 148). Die kontinuierliche Exposition mit Darmbakterien durch bakterielle Translokation ist wahrscheinlich für diese vermehrte Expression verantwortlich. TLR-4-Rezeptoren erkennen Lipopolysaccharide auf der Oberfläche von Bakterien. Durch Bindung an den Rezeptor werden lokal inflammatorische Zytokine ausgeschüttet, die zu Entzündungsprozessen am Tubulus und Apoptose führen (148, 149). Eine antibiotische Darmdekontamination, beispielsweise mit dem Fluorchinolon Norfloxacin könnte diesen inflammatorischen Prozessen vorbeugen (149).

### **3.2.5.3 Diagnosestellung**

Im Jahr 2015 veröffentlichte der International Ascites Club (IAC) einige Aktualisierungen zur Einteilung und Diagnosestellung des HRS. Das HRS ist nach wie vor eine Ausschlussdiagnose, weshalb es besonders wichtig ist alle Diagnosekriterien sorgfältig zu evaluieren.

Primär sollten alle potenziell nephrotoxischen Substanzen abgesetzt werden. Dazu zählen beispielsweise Diuretika, Antibiotika, nicht-steroidale Antirheumatika / non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), Angiotensin Converting Enzyme-(ACE-) Hemmer, Chemotherapeutika und Kontrastmittel. Außerdem muss ein prärenales Nierenversagen ausgeschlossen und gegebenenfalls behandelt werden (12, 58). Wenn das Serumkreatinin (sCr) bei  $> 1,5$  mg/dl trotz 2-tägiger Pause von nephrotoxischen Substanzen und Volumenexpansion mit Albumin (siehe Tabelle 2.2.5.4) stagniert, müssen

die Differentialdiagnosen der AKI evaluiert werden (12, 58). Zu den häufigen Differentialdiagnosen zählen neben dem HRS das prärenale Nierenversagen (38 %) und die Tubulusnekrose (42 %). Seltener liegen eine IgA-Nepropathie oder ein postrenales Nierenversagen vor (14, 150). Insbesondere die Tubulusnekrose ist schwer vom HRS zu unterscheiden, da sie klinisch oft ähnlich imponiert. Morphologisch können jedoch Schädigungen des Nierenparenchyms nachgewiesen werden (12, 150). Eine weitere Differentialdiagnose ist das acute-on-chronic liver failure (ACLF). Es ist charakterisiert durch Leberversagen in Kombination mit dem Versagen eines oder mehrerer extrahepatischer Organe. Häufig ist die Niere im Rahmen eines HRS-AKI oder eines non-HRS-AKI mitbetroffen (151).

Ein akutes Nierenversagen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose wird als acute kidney injury (AKI) bezeichnet. Die AKI kann in verschiedene Grade eingeteilt werden (12). Eine AKI ist ein komplexes, multifaktorielles Syndrom. Das HRS-AKI (= HRS Typ 1) ist nur eine mögliche Ätiologie der AKI. Andere Ursachen wie medikamentös-toxische Schädigungen, Nierenversagen bei Sepsis, Niereninsulte oder prärenales Nierenversagen durch Hypovolämie werden unter non-HRS-AKI zusammengefasst. Nierenschädigungen mit chronischem Verlauf wie Glomerulopathien bei Hepatitis B/C oder mikrovaskuläre Schädigungen durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie werden als CKD (chronic kidney disease) klassifiziert (152). Das HRS Typ 2 wird dementsprechend gemäß der neuen Klassifizierung als HRS-non-AKI bezeichnet, da es die AKI-Kriterien nicht erfüllt. Es wird bei Patienten diagnostiziert, die den Verlauf einer CKD zeigen und zugleich die HRS-Diagnosekriterien erfüllen (11). Im Gegensatz zu anderen CKD-Formen liegt beim HRS Typ 2 (HRS-non-AKI) keine strukturelle Nierenschädigung vor (153).

Neben AKI und CKD wurde von der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) auch die acute kidney disease (AKD) definiert. Sie unterscheidet sich durch einen subakuteren Verlauf und eine bessere Prognose von der AKI, kann jedoch auch mit ihr vergesellschaftet sein (154).

## HRS-Diagnosekriterien vor 2015 im Überblick<sup>1</sup>:

- 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-tägiger Pausierung aller Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin. 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
  - keine Proteinurie > 500 mg/Tag
  - unauffälliges Urinsediment
  - keine Mikrohämaturie > 50 Erythrozyten/HPF

**Tabelle 4** Diagnosekriterien aus der deutschen S3-Leitlinie Aszites, spontan-bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom von 2011, basierend auf IAC-Kriterien 2007 (14)

Ein HRS Typ 1 wurde als rapider Anstieg des Serumkreatinins innerhalb von 2 Wochen auf Werte  $\geq 2,5$  mg/dl definiert. Ein HRS Typ 2 bezeichnete man als langsam progrediente Form des Nierenversagens mit Kreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl (108).

Das Serumkreatinin als Diagnoseparameter ist jedoch nicht sehr sensitiv. Es kann durch zahlreiche Faktoren wie Muskelmasse, Rasse oder Geschlecht beeinflusst werden. Außerdem kann der Serumspiegel im Rahmen von erhöhter, tubulärer Sekretion oder Verdünnungseffekten bei erhöhtem Plasmavolumen falsch-niedrig sein (12, 138). Niedrige Kreatininwerte schließen ein Nierenversagen also nicht zwangsläufig aus (12, 14). Aus diesem Grund wurden die definitiven Grenzwerte zugunsten eines dynamischeren Modells verlassen. Statt eines definitiven Grenzwertes wird nun die Entwicklung des Kreatininspiegels über einen längeren Zeitraum (bis zu 3 Monate vor Hospitalisierung) berücksichtigt (12, 152). Ansonsten hat der IAC bei der Überarbeitung alle Diagnosehauptkriterien aus dem Jahr 2007 übernommen.

<sup>1</sup> In dieser klinischen Studie wurden die Diagnosekriterien vor 2015 angewandt. Beginn der Datensammlung war im Jahr 2013.

## Anpassungen der HRS-Diagnosekriterien seit 2015 im Überblick:

	Definition
<b>Ausgangskreatininwert</b>	Aktuellster Wert vor der stationären Einweisung, maximal jedoch 3 Monate alt; ist kein Vorwert verfügbar, wird der Kreatininwert bei Aufnahme berücksichtigt
<b>Definition der AKI</b>	Anstieg des Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden  Oder Anstieg um $\geq 50$ % des Ausgangskreatininwertes innerhalb von 7 Tagen
<b>Stadien der AKI</b>	<b><u>Stadium 1:</u></b> Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder Anstieg um das 1,5- bis 2-Fache des Ausgangswertes <b><u>Stadium 2:</u></b> Anstieg um das $> 2$ -Fache des Ausgangswertes <b><u>Stadium 3:</u></b> Anstieg um das $> 3$ -Fache des Ausgangswertes oder auf $\geq 4,0$ mg/dl mit einem akuten Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder Einleitung eines Nierenersatzverfahrens

**Tabelle 5** Neue Definitionen für die Diagnose und das Management von HRS-AKI bei Patienten mit Leberzirrhose nach den Leitlinien des IAC 2015 (12)

Unter HRS Typ 1, jetzt HRS-AKI, versteht man eine AKI  $\geq$  Stadium 2, die auch die übrigen HRS-Diagnosekriterien erfüllt (siehe Tabelle 2.2.5.3) (155). Das HRS Typ 2, jetzt HRS-non-AKI, wird diagnostiziert, wenn der Verlauf einer CKD vorliegt und zugleich die HRS-Diagnosekriterien erfüllt sind (11). Von einer CKD spricht man, wenn die Patienten eine GFR  $< 60$  ml/min (pro  $1,72$  m<sup>2</sup>KÖ) für  $> 3$  Monate zeigen (153).

In Zukunft könnten Urinbiomarker eine zentrale Rolle in der AKI-Diagnostik spielen (156). Aktuelle Studien zeigen, dass Cystatin C (= ein Cysteinprotease-Inhibitor), welches GFR-abhängig, in konstanter Rate ausgeschieden wird, ein geeigneter Marker ist, um Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko für Nierenschädigungen, hepatorenales Syndrom oder ACLF haben (157, 158). Klinische Erfahrungen in Europa und den USA zeigen außerdem, dass die Anwendung von neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in Kombination mit anderen Markern wie dem kidney injury molecule 1 (KIM 1), Interleukin-18 und dem liver fatty acid-binding protein (L-

FABP) künftig helfen könnte, um das HRS von anderen Ursachen für ein Nierenversagen zu unterscheiden. Besonders wünschenswert wäre eine sichere Differenzierung von der Tubulusnekrose. Leichte Parenchymschäden können durch die aktuelle Diagnostik nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden (12, 58).

### **3.2.5.4 Therapie**

#### **3.2.5.4.1 Transplantation**

Die einzige kurative Therapieoption für beide HRS-Typen ist bis heute die LTx. Durch die Transplantation einer gesunden Spenderleber normalisiert sich die Leberfunktion. Zusätzlich löst sich die Problematik der portalen Hypertension und ihrer Folgen. Auch die Nierenfunktion kann sich potenziell wieder erholen (13, 108, 159).

Leider ist die Wartezeit für ein Spenderorgan lange, weshalb viele Patienten bereits auf der Warteliste versterben (55). Außerdem ist nicht jeder Patient für eine Transplantation geeignet. Kontraindikationen sind beispielsweise: aktiver Alkoholabusus bzw. Abstinenz < 6 Monate, erwartete Non-Compliance nach der LTx, unkontrollierte Infektionen, schwere internistische Komorbiditäten oder nicht-kurativ therapierbare Malignome (160).

Grundsätzlich sollte das HRS vor der LTx therapiert werden, um die Morbidität und Mortalität nach der Transplantation zu reduzieren, da sich die Nierenfunktion perioperativ weiter verschlechtern kann (161). Ursachen hierfür sind: Operationstraumata im Bereich der Niere, renale Schädigungen durch ein Ischämie-Reperfusionssyndrom der Leber, perioperative Flüssigkeitsrestriktion und die postoperative Gabe von nephrotoxischen Immunsuppressiva (65). Das postoperative Überleben hängt nachweislich von der präoperativen Nierenfunktion ab (162).

Es gibt auch die Möglichkeit der kombinierten Leber-Nieren-Transplantation. Bei einem fortgeschrittenen HRS mit einer GFR < 15 ml/min wird eine sequenzielle Nierentransplantation nach erfolgreicher LTx empfohlen, sofern die Nierenfunktion sich nicht erholt (163).

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, um eine kombinierte Transplantation zu erwägen:

Bei der **AKI**:

- **AKI Stadium 3** (sCR  $\geq 4$  mg/dl mit einem akuten Anstieg um  $\geq 0,5$  mg/dl) **für  $\geq 4$  Wochen** oder **deutlich eingeschränkte GFR**  $\leq 35$  ml/min (gemäß MDRD-Formel) (58)
- Notwendigkeit eines **Nierenersatzverfahrens für  $\geq 4$  Wochen** (58)

Bei der **CKD**:

- **eingeschränkte GFR**  $\leq 40$  ml/min (gemäß MDRD-Formel), Proteinurie  $\geq 2$  g/d, bioptisch-nachweisbare Glomerulosklerose oder interstitielle Fibrose (11, 164)

#### **3.2.5.4.2 Vasokonstriktoren**

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Therapie mit Vasokonstriktoren, um die Zeit bis zu einer Lebertransplantation zu überbrücken oder um Patienten zu therapieren, die für eine LTx / simultane Leber-Nieren-Transplantation nicht infrage kommen (14, 59, 65, 159, 165). HRS-Patienten, die vor einer LTx mit Vasopressin-Analoga behandelt werden, haben ein ähnlich gutes Outcome nach Transplantation wie Patienten ohne HRS (166).

Die Therapie mit Vasopressoren ist eine klare Empfehlung für Patienten mit HRS Typ 1 (166). Die große Mehrheit der durchgeführten Studien bezieht sich bisher auf dieses Patientenkollektiv. Für das HRS Typ 2 wurden bisher nur wenige Studien mit kleinen Kollektiven durchgeführt. Aus diesem Grund wird empfohlen das HRS Typ 2 analog zum refraktären Aszites zu therapieren (65, 165). Es konnte zwar in kleinen Studien gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit Terlipressin und Albumin auch bei HRS Typ 2 (HRS-non-AKI) effektiv ist, jedoch wurden hohe Rezidivraten unmittelbar nach Absetzen der Therapie beschrieben. Zum Langzeit-Outcome und zum Outcome nach Terlipressingabe vor LTx gibt es beim HRS Typ 2 widersprüchliche Daten (165).

Grundsätzlich werden zwei Gruppen von Vasokonstriktoren unterschieden: die Vasopressin-Analoga und die  $\alpha$ -adrenergen Agonisten. In Europa ist die Gabe von Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin) der Goldstandard. Seine ursprüngliche Zulassung erhielt Terlipressin zur Behandlung von Varizenblutungen. Für diese Indikation wird es auch heute noch angewendet (15, 16). Es handelt sich um ein synthetisches Vasopressin-Analogon. Terlipressin ist ein Pro-Drug, das nach intravenöser Gabe durch Peptidasen in die aktive und langwirksame Form Lysin-Vasopressin umgewan-

delt wird (167, 168). Dieses wird langsam freigesetzt und hat seinen maximalen Plas-  
mawirkspiegel nach 60-120 Minuten (169). Es wirkt über Vasopressin-V1-Rezeptoren,  
die sich hauptsächlich im Splanchnikusgebiet befinden (16, 55). So wird das Pooling  
im Splanchnikusgebiet reduziert und die Nierenperfusion verbessert (168). Es wird an-  
genommen, dass Lysin-Vasopressin auch an anderen Rezeptorsubtypen wie V1B und  
V2 wirkt. Ein selektiver V1A-Agonist könnte die Therapie noch effektiver und sicherer  
gestalten (168).

#### Wirkmechanismus von Terlipressin (170)

Terlipressin  
 → Agonismus an V1- und V2-Rezeptoren  
 über V1:  
 → Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet  
 → Erhöhung des mittleren, arteriellen Drucks  
 → ↓ Aktivierung RAAS, SNS, Vasopressin-Arginin  
 → Verbesserung der Nierenperfusion (170)

**Tabelle 6** Wirkmechanismus Terlipressin

Eine Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin sollte eingeleitet werden, wenn ein  
AKI-Stadium 2 bzw. 3 vorliegt oder wenn sich das initiale AKI-Stadium erhöht (9, 12).  
Es wird empfohlen die Therapie bei klarem Trend bereits vor Erreichen des Kreatinin-  
grenzwertes von  $\geq 2,5$  mg/dl einzuleiten (12). Man hofft so höhere Ansprechraten er-  
zielen zu können (164). Im klinischen Alltag spielt der absolute Grenzwert von 2,5  
mg/dl jedoch immer noch eine wichtige Rolle (171, 172).

Terlipressin wird kontinuierlich über einen Perfusor verabreicht. Diese Applikations-  
form hat sich gegenüber der Bolusgabe durchgesetzt, aufgrund der besseren Verträglich-  
keit und niedrigerer Terlipressindosen (173). Die Initialdosis Terlipressin liegt bei 2  
mg/Tag und sollte bei Nicht-Ansprechen schrittweise alle 48-72 Stunden auf maximal  
12 mg/Tag gesteigert werden. Die Therapie wird sollte für mindestens 3 Tage durch-  
geführt werden und wird bei einem Ansprechen so lange fortgesetzt, bis ein sCr von  $\leq$   
1,5 mg/dl erreicht ist (58, 65). Terlipressin wird stets in Kombination mit Humanalbumin  
verabreicht, da die Kombinationstherapie effektiver ist. Dies konnte in zahlreichen Stu-  
dien und bereits drei Metaanalysen bestätigt werden (18, 65). Eine Monotherapie mit  
Humanalbumin wird nur zum Ausschluss eines Volumenmangels im Rahmen der  
HRS-Diagnosestellung empfohlen (für 2 Tage 1 g Albumin/kgKG, bis maximal 100  
g/Tag) (65). Albumin stabilisiert den onkotischen Druck, erhöht das intravasale Volu-  
men und verbessert so die Füllung des Herzens in der Diastole und somit auch das

Herz-Minuten-Volumen. Außerdem hat Humanalbumin anti-inflammatorische und antioxidative Eigenschaften (165). Die Festlegung der Humanalbumindosis erfolgt empirisch. Im klinischen Alltag werden 20-40 g/Tag intravenös verabreicht. Die Gabe sollte bis zu

- einem kompletten Ansprechen (sCR < 1,5 mg/dl)
- einem partiellen Ansprechen (Absinken des sCR um  $\geq 50$  %, absoluter Wert jedoch > 1,5 mg/dl) oder
- fehlendem Ansprechen für maximal 14 Tage

fortgeführt werden<sup>2</sup> (174, 175).

Ein Ansprechen zeigt sich meist bereits zwischen dem 2. und 4. Therapietag (159). Die Ansprechraten in der Literatur variieren stark und rangieren zwischen 35 und 65 % (18, 58, 173, 176, 177). Etwa jeder fünfte Patient erleidet ein HRS-Rezidiv nach Absetzen der Therapie, wobei eine Retherapie in den meisten Fällen erfolgreich ist. Es gibt Patienten, bei denen nach jedem Versuch Terlipressin abzusetzen eine erneute HRS-Episode auftritt. Es wurde vorgeschlagen, dass diese Patienten unabhängig vom MELD-Score eine höhere Priorität auf der Transplantationswarteliste bekommen sollten. Paradoxerweise verbessert eine Therapie mit Vasokonstriktoren durch das Sinken des sCR den MELD-Score von HRS-Patienten und verschlechtert so ihren Rang auf der Warteliste (177).

Terlipressin hat aufgrund seiner Wirkung als Vasokonstriktor einige Kontraindikationen. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie, symptomatischer koronarer Herzkrankheit / peripherer arterieller Verschlusskrankheit, vorbekannten Herzrhythmusstörungen oder Lungenerkrankungen wie Asthma und chronic obstructive pulmonary disease (COPD) darf Terlipressin nicht angewendet werden (14, 55, 178).

In der Metaanalyse von Fabrizi et al., die 10 klinische Studien analysierte, waren die häufigsten Nebenwirkungen Bauchschmerzen/Krämpfe, Diarrhoe, selbstlimitierende, kardiale Arrhythmien, Fingerischämien und Hautnekrosen (179). Generell gilt es bei Terlipressingabe die Patienten auch auf Nekrosen

---

<sup>2</sup> Gemäß den IAC-Empfehlungen von 2015 wurden Ansprechen und partielles Ansprechen neu definiert:

1. Partielles Ansprechen = Rückgang um 1 AKI-Stadium und Abfall des sCR-Wertes  $\geq 0,3$  mg/dl über dem Ausgangswert
2. komplettes Ansprechen = Abfall des sCR auf Werte  $\leq 0,3$  mg/dl des Ausgangswertes

an seltenen Manifestationsstellen wie der Zunge oder dem Skrotum zu untersuchen (15). Es gibt jedoch auch Studien, in denen keine Nekrosen verzeichnet wurden (180). Experimentell wurde gezeigt, dass Terlipressin über einen Agonismus am Vasopressin-2-Rezeptor zahlreiche Effekte wie Vasodilatation, Wasserretention, Hyperkoagulabilität und Hyponatriämie auslösen kann (168). Außerdem gab es Hinweise darauf, dass Terlipressin über einen Agonismus am V1B-Rezeptor eine ACTH-vermittelte (Adrenocorticotropes Hormon) Ausschüttung von Cortisol bewirken kann und so den Natriumstoffwechsel ebenfalls beeinflusst (181). Schwere Hyponatriämien, die mit neurologischen Einschränkungen und schwerer Übelkeit einhergingen, fielen bereits bei der ursprünglichen Anwendung von Terlipressin im Rahmen von Varizenblutungen auf (170). Terlipressin gilt generell jedoch als gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind meist mild und bilden sich unter Dosisreduktion zurück, sodass die Therapie nicht dauerhaft unterbrochen werden muss (15, 179). Ernste Nebenwirkungen treten in ca. 10-12 % der Fälle auf (55).

#### Nebenwirkungen von Terlipressin

1. Abdominelle Schmerzen, Krämpfe, Durchfälle (179)
2. Selbst-limitierende kardiale Arrhythmien (179)
3. Nekrosen der Finger, des Herzens, des Darms, Hautnekrosen (179), seltener sind Zungennekrosen oder skrotale Nekrosen (15)
4. Hyponatriämie (168, 170)

**Tabelle 7** Nebenwirkungen von Terlipressin

#### Kontraindikationen der Therapie mit Terlipressin

1. Arterielle Hypertonie
2. Symptomatische koronare Herzkrankheit
3. Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit
4. Herzrhythmusstörungen (14)
5. Asthma, COPD (178)

**Tabelle 8** Kontraindikationen für eine Therapie mit Terlipressin

In den USA ist Terlipressin nicht zugelassen. Hier werden  $\alpha$ -adrenerge Substanzen wie Noradrenalin oder Midodrin plus Octreotid in Kombination mit Albumin verwendet (58). Noradrenalin und Midodrin wirken am  $\alpha$ 1-Rezeptor der glatten Gefäßmuskelzellen und bewirken so eine systemische Vasokonstriktion. Octreotid ist ein lang wirksames Somatostatin-Analogon, welches die Ausschüttung von Glukagon und anderen vasodilatativ wirkenden Peptiden hemmt (55).

Noradrenalin wird kontinuierlich mit einer Flussrate von 0,3-0,5 mg/h verabreicht. Es ist nachweislich so effektiv wie Terlipressin bezüglich der Steigerung des mittleren, arteriellen Drucks (MAP), der Verbesserung der Nierenfunktion und der 1-Monats-Überlebensrate (182-184). Noradrenalin ist als Wirkstoff zwar wesentlich günstiger als Terlipressin, jedoch ist die Verabreichung sehr aufwändig. Sie muss über einen zentralvenösen Katheter (ZVK) erfolgen und bedarf intensivmedizinischer Überwachung (65, 165, 185). Aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage spricht die EASL in ihrer aktuellen Leitlinie keine Empfehlung für eine Therapie mit Noradrenalin beim HRS aus (165).

### Wirkmechanismus von $\alpha$ -adrenergen Agonisten (55)

#### Noradrenalin, Midodrin und Octreotid

- Agonismus an  $\alpha$ 1-Rezeptoren + ↓ Ausschüttung vasodilatativer Peptide
- systemische Vasokonstriktion
- Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks
- ↓ RAAS, SNS, Arginin-Vasopressin
- verbesserte Nierenperfusion (55)

**Tabelle 9** Wirkmechanismus von  $\alpha$ -adrenergen Agonisten

Die Kombinationstherapie Midodrin und Octreotid findet vor allem Anwendung in den Ländern, in denen Terlipressin nicht verfügbar ist. In einem aktuellen randomized-controlled trial (RCT) konnte gezeigt werden, dass Midodrin wesentlich ineffektiver als Terlipressin in der Therapie des HRS Typ 1 ist (Ansprechrate Midodrin und Octreotid vs. Terlipressin: 4,8 % vs. 55,6 %,  $p < 0.01$ ) (175).

#### 3.2.5.4.3 Nieren- und Leberersatztherapie

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) aus dem Jahr 2019 wurde festgehalten, dass eine Nierenersatztherapie die generelle Prognose des HRS nicht verbessert. Sie stellt jedoch eine gute Möglichkeit zur Stabilisierung bis zur LTx dar (65). Es gibt wenige Daten zum Nutzen von intermittierender Hämodialyse und kontinuierlicher Hämo-filtration. In einer Studie aus dem Jahr 2004 lag das mediane Überleben unter Nierenersatztherapie bei 21 Tagen (186). Gemäß EASL-Leitlinie kann die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens bei beiden HRS-Typen evaluiert werden. Beim HRS Typ 1 (HRS-AKI) kommt diese Therapie vor allem für Patienten infrage, die nicht auf Vaso-konstriktoren ansprechen (165). Um sinnlose Therapien zu vermeiden, sollte unbedingt berücksichtigt werden, ob ein Patient für eine LTx gelistet ist (187). Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen sind,

haben grundsätzlich eine sehr hohe Mortalität. Für nicht-LTx-gelistete Patienten sollte die Indikation für ein Nierenersatzverfahren individuell anhand prognostischer Scores, des klinischen Eindrucks sowie des Patientenwunsches getroffen werden (188). Grundsätzlich gelten bei Patienten mit Leberzirrhose die allgemeinen Kriterien zur Einleitung eines Nierenersatzverfahrens:

- Volumenüberlastung
- Therapierefraktäre Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, z.B. eine metabolische Azidose
- Therapierefraktäre Elektrolytstörungen, z.B. eine Hyperkaliämie
- Symptomatische Azotämie (= Erhöhung stickstoffhaltiger Substanzen im Blut), beispielsweise in Form einer therapierefraktären, hepatischen Enzephalopathie (58, 165)

Es gibt Hinweise, dass kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRT) durch individuell anpassbare Dialysate und Flussraten im Vergleich zu standardisierten, intermittierenden Nierenersatzverfahren mit besserer kardiovaskulärer Stabilität assoziiert sind (178). Neue Verfahren wie die extrakorporale Albumindialyse (MARS©) oder extrakorporale Leberunterstützungsverfahren (Prometheus©) senken ebenfalls die Serumkonzentration harnpflichtiger Substanzen. Die renale Funktion und das Überleben von HRS-Patienten können sie jedoch nicht beeinflussen. Ihre Anwendung wird daher aktuell nur im Zuge kontrollierter Studien empfohlen (65).

Die Ultima Ratio bei Patienten, die weder auf Vasokonstriktoren noch auf eine Nierenersatztherapie ansprechen, bleibt die kombinierte Transplantation von Niere und Leber (58).

#### **3.2.5.4.4 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt**

Bei diesem Verfahren wird minimal-invasiv ein intrahepatischer Stent eingelegt, welcher die Pfortader mit einer Lebervene verbindet. Ziel ist es hierdurch die portale Hypertension zu senken. Das Blut fließt aus der Pfortader direkt in den systemischen Kreislauf. Im Splanchnikusgebiet gepooltes Blut wird dem Körperkreislauf wieder zugeführt. Sekundär bessert sich der venöse Rückstrom zum Herzen und somit die Vorlast (55). Durch diese hämodynamischen Verbesserungen kann die Überaktivität vasoaktiver Systeme (RAAS und SNS) gesenkt werden (189, 190).

Bei beiden HRS-Typen führt der TIPS zu einer längerfristigen Verbesserung der Nierenfunktion und des refraktären Aszites (14, 138). Bei HRS-Typ-1-Patienten ist die klinische Anwendung jedoch häufig eingeschränkt, da bei vielen Patienten eine Kontraindikation vorliegt (z.B. akutes Leberversagen) (165).

Kontraindikationen für die Anlage eines TIPS sind: INR > 2, Bilirubin > 3-5 mg/dl, Child Pugh-Score > 12, hepatische Enzephalopathie ≥ Grad 2 und ein HCC.

Die Kontraindikationen müssen sorgfältig geprüft werden, da ein TIPS die Entgiftungsfunktion der Leber weiter beeinträchtigen und eine hepatische Enzephalopathie auslösen oder aggravieren kann (14, 55). Außerdem kann es nach der transkapsulären Leberpunktion und Kontrastmittelgabe zu Blutungen und einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen (191).

Wenn die TIPS-Anlage gelingt, können sich innerhalb von 4 Wochen die Natriumauscheidung im Urin und das sCr verbessern. In Kombination mit Diuretika kommt es teilweise nach 6-12 Monaten sogar zu einer vollständigen Normalisierung der Retentionsparameter und vollständiger Aszitesrückbildung (191).

Die aktuelle deutsche DGVS-Leitlinie empfiehlt den TIPS für beide HRS-Typen zur längerfristigen Verbesserung der Nierenfunktion (65). Die EASL-Leitlinie ist zurückhaltender. Hier wird lediglich empfohlen den TIPS bei HRS-NAKI (HRS Typ 2) zu erwägen. Für die HRS-AKI (HRS Typ 1) besteht nach Meinung der Experten eine unzureichende Datenlage (165).

### **3.2.6 Prognose der Leberzirrhose**

Eine gute Prognoseeinschätzung ist essenziell für das klinische Management der Leberzirrhose. Die Entscheidung über den Zeitpunkt und die Art der Therapiemaßnahmen hängt maßgeblich von der Prognose bzw. dem klinischen Zustand des Patienten ab. Außerdem wird die prognostische Evaluation der Patienten im Hinblick auf die Lebertransplantation immer wichtiger, um eine gerechte Organverteilung bei Organknappheit zu gewährleisten. Die Zahl der Menschen auf Transplantationswartelisten steigt weiterhin überproportional im Vergleich zur Zahl verfügbarer Spender an. Laut den Jahresstatistiken von Eurotransplant hat sich die Zahl der Wartenden zwischen 1991 und 2006 verzehnfacht (192).

### 3.2.6.1 Child-Pugh-Score

Viele Studien haben versucht eine Klassifikation zu entwickeln, die den Grad der Leberschädigung charakterisiert und gleichzeitig die Prognose der Patienten auf der Basis von Laborparametern vorhersagt (1). Der Child-Pugh-Turcotte-Score ist, obwohl bereits vor mehr als 30 Jahren entwickelt, bis heute die Basis der Prognoseeinschätzung (193). Er enthält fünf empirisch festgelegte Variablen (194). Dazu zählen die Serumwerte von Bilirubin und Albumin, die Prothrombin-Zeit bzw. der INR sowie der Grad des Aszites und der hepatischen Encephalopathie. Die klinischen Parameter (Aszites und Encephalopathie) werden durch den Untersucher eingeschätzt. Der CPS teilt die Patienten in drei Risikogruppen ein: niedrig (Grad A), intermediär (Grad B) und hoch (Grad C) (195).

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Encephalopathie</b>	Keine	Stadium 1-2	Stadium 3-4
<b>Aszites</b>	Keiner	Leicht, medizinisch kontrolliert	Mittelgradig, schlecht kontrollierbar
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
<b>Albumin (g/dl)</b>	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
<b>INR</b>	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

**Tabelle 10** Child-Pugh-Klassifikation (1)

Der errechnete Wert reicht von 5 bis 15 Punkte, 5-6 Punkte entsprechen Child A, 7-9 Punkte entsprechen Child B, 10-15 Punkte entsprechen dem Child-C-Stadium (194). Die 1-Jahres-Überlebensraten korrelieren mit dem Child-Stadium. Für Kategorie A, B und C liegen sie bei jeweils 100 %, 80 % und 45 % (196).

Patienten mit Child-Stadium A haben demnach statistisch ein gutes, mittleres Überleben ohne LTx, sofern keine Ereignisse wie Blutungen, HRS, HE oder ein HCC auftreten. Liegt ein Child-Stadium C vor, sollte eine LTx-Listung erfolgen, sofern keine Kontraindikationen bestehen (194). Die Gruppe der Child-B-Patienten ist sehr heterogen. Bei ihnen ist ein regelmäßiges Monitoring der Leberfunktion wichtig, um eine weitere Verschlechterung frühzeitig zu erkennen (193).

### 3.2.6.2 Model of End Stage Liver Disease (MELD-Score)

Der MELD-Score wurde ursprünglich für die prognostische Einschätzung nach einer TIPS-Anlage entwickelt (197). Seine Aussagekraft konnte später jedoch auch für die Einschätzung der Lebenserwartung bei fortgeschrittener Leberzirrhose nachgewiesen werden (193, 198). Der MELD-Score hat gegenüber dem CPS den Vorteil, dass die

Berechnung auf statistisch evaluierten Variablen und weniger auf klinisch-subjektiver Einschätzung beruht (194).

Die Formel zur Berechnung des MELD-Scores lautet:

$$10 [0,957 \times \ln (\text{Kreatin in mg/dl}) + 0,378 \times \ln (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,120 \times \ln (\text{INR}) + 0,643]$$

(192)

**Tabelle 11** Formel MELD-Score

Der Score wird nach dieser Formel aus den Laborwerten Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombin-Zeit (bzw. INR) berechnet. Der MELD-Score wird immer zu ganzen Zahlen aufgerundet (192). Die Werte liegen zwischen 6 und 40 Punkten. Während bei einem MELD-Score < 9 Punkte das Mortalitätsrisiko für die nächsten 3 Monate unter 4 % liegt, steigt es bei einem Wert von 30-39 auf mehr als 80 % an und wird bei einem Wert von 40 sogar mit 100 % angegeben (199, 200).

Der MELD-Score eignet sich gut zur Vorhersage der 3-Monats-Letalität einer kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhose (49, 200). Aus diesem Grund wurde der MELD-Score dem Organvergabesystem zugrunde gelegt. Für Kinder gibt es einen separaten Score, den PELD.

Der MELD-Score priorisiert Patienten, die ohne LTx das höchste Sterblichkeitsrisiko haben (1). Die Vergabe von Spenderorganen beruhte jahrelang auf dem Prinzip der längsten Wartezeit. Dieses Prinzip wurde geändert, als Studien zeigen konnten, dass dieses Vergabesystem nicht effizient und fair genug ist (201). Aktuell wird die Wartezeit lediglich berücksichtigt, wenn zwei Patienten den gleichen MELD-Score aufweisen (1).

Der MELD-Score hat jedoch auch seine Defizite. Es gibt Krankheitsbilder, bei denen durch das auf Laborwerten basierende, mathematischen Modell die Leberfunktion nicht adäquat abgebildet wird. So führen beispielsweise eine Antikoagulation mit Kumarinderivaten (Erhöhung des INR), ein Morbus Gilbert-Meulengracht (Hyperbilirubinämie) oder kongenitale Nierenerkrankungen (erhöhtes Kreatinin) zu einer unverhältnismäßig schlechten Beurteilung der Leberfunktion mit hohem MELD-Score (199). Andererseits wurden auch Erkrankungen identifiziert, bei denen der berechnete Wert nicht ausreicht, um die Dringlichkeit der Organspende anzuzeigen. Dazu zählen das HCC, das cholangiozelluläre Karzinom, polyzystische Lebererkrankungen, Mukoviszidose, das hepatopulmonale Syndrom oder Harnstoffzyklusdefekte (192). Ein weiterer

Nachteil des mathematischen Modells mit Einbeziehung des Serumkreatininspiegels ist, dass Frauen eine bis zu 10 % niedrigere Kreatininproduktion als Männer haben. Daraus resultiert ein niedrigerer MELD-Score und letztendlich ein eingeschränkter Zugang zu Organen für weibliche Patienten (8).

Eine Überarbeitung des MELD mit Anwendung geschlechtsneutraler Biomarker (z.B. Cystatin C) könnte diesen Missstand beheben (202).

## 4. Patienten und Methoden

In dieser klinisch-prospektiven Observationsstudie wurden von April 2013 bis Februar 2016 alle volljährigen, stationären Patienten der Universitätsmedizin Mainz eingeschlossen, die auf dem Boden einer Leberzirrhose jeglicher Ätiologie erstmalig eine HRS-Episode entwickelten. Alle Patienten wurden mit Terlipressin und Humanalbumin behandelt. Unmittelbar nach der Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt erfolgte der Einschluss in die Studie. Grundlage für die Diagnosestellung und Therapieeinleitung mit Terlipressin bildete die EASL-Leitlinie von 2010, die auf den 2007 aktualisierten Empfehlungen des IAC beruht (59, 108). Um ein HRS zu diagnostizieren, mussten folgende Punkte erfüllt sein:

- diagnostizierte Leberzirrhose mit Aszites oder eine ASH (alkoholische Steatohepatitis)
- Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl ( $133 \mu\text{mol/l}$ )
- Ausschluss einer Nierenparenchymschädigung durch Urinanalyse und Nierenultraschall
- Pausierung nephrotoxischer Substanzen für  $\geq 48$  Stunden
- Gabe von Albumin oder kristalloider Lösung zur Volumenexpansion vor Diagnosestellung

Gemäß den Empfehlungen von IAC und EASL vor 2015 ist das HRS definiert durch einen rapiden Anstieg des Kreatinins um  $\geq 100$  % des Baseline-Kreatinins innerhalb von 2 Wochen mit Erreichen eines Cut-off-Wertes von  $\geq 2,5$  mg/dl. Aufgrund bekannter Defizite dieser Diagnosekriterien wurde, in Anlehnung an Kohorten anderer publizierter Studien, die Diagnose HRS Typ 1 in dieser Studie auch gestellt, wenn der exakte Cut-off-Wert des Kreatinins nicht erreicht wurde, aber eine rasch progrediente Einschränkung der Nierenfunktion passend zu einem HRS Typ 1 beobachtet wurde. Ein HRS Typ 2 wurde diagnostiziert bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites und langsam progredienten erhöhten Kreatininspiegeln zwischen  $1,5$  und  $2,5$  mg/dl (59, 108). Es wurden nur Patienten mit einer erstmaligen HRS-Episode eingeschlossen.

Diese Observationsstudie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt und unter Einhaltung der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Patienten wurden in Wort und Schrift über die Studie aufgeklärt und erteilten ihr Einverständnis durch Unterschreiben der Einverständniserklärung. Nach Diagnosestellung und Einwilligung der Patienten wurden

klinische Parameter anhand der Patientenakten sowie Laborparameter anhand des Lauris©-Laborprogramms erfasst.

### **1. Erfasste Patientencharakteristika bei Studieneinschluss**

- Geburtsdatum und Alter
- Geschlecht
- Hausarzt mit Anschrift und Telefonnummer
- Studieneinschlussdatum
- Ätiologie der Leberzirrhose
- Datum der Erstdiagnose der Leberzirrhose
- Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) ja/nein
- histologische Diagnosesicherung ja/nein
- Listung zur Lebertransplantation ja/nein
- Komorbiditäten
- florider Alkoholabusus ja/nein
- Aufnahme- und Entlassdatum
- Datum des zuletzt gesicherten Überlebens
- gegebenenfalls Todesdatum

### **2. Erfasste klinische Parameter zur Diagnosestellung des HRS**

- Ausgangskreatininwert in mg/dl
- Gabe nephrotoxischer Substanzen ja/nein; wenn ja: letzter Zeitpunkt der Gabe nephrotoxischer Substanzen mit Tageszeit (8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr)
- Albumingabe vor Terlipressingabe ja/nein
- Volumengabe 48 Stunden vor Terlipressingabe ja/nein
- Ausschluss eines Schockgeschehens ja/nein
- vorliegendes Urinsediment ja/nein; wenn ja: unauffällig ja/nein
- durchgeführte Nierenarteriensonografie ja/nein; wenn ja: unauffällig ja/nein
- Anwendung eines Beta-Blockers ja/nein; wenn ja: Präparat und Dosis (mg)

### **3. Erfasste Laborparameter und klinische Parameter bei stationärer Aufnahme und bei Entlassung**

- Serumkreatinin (mg/dl)
- Serumbilirubin (mg/dl)
- INR (international normalized ratio)
- Entzündungsparameter: CRP (mg/dl) und Leukozytenzahl (Tausend/ $\mu$ l)
- Komplikationen der Leberzirrhose:  
 Grad (0-4) der hepatischen Enzephalopathie und  
 Grad (1-3) des Aszites  
 Die Einschätzung des Grades des Aszites bzw. der hepatischen Enzephalopathie wurde durch den behandelnden Arzt vorgenommen.
- Prognosefaktoren der Leberzirrhose: Child-Pugh-Stadium (A/B/C) und MELD-Score (0-40)

Die Parameter wurden sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung erfasst, um den klinischen Verlauf darzustellen. Die Verlaufswerte des Kreatinins sind wichtig, um abzubilden, wie sich die Nierenfunktion von Beginn des HRS unter Therapie bis zur Entlassung entwickelt.

#### **4. Terlipressin-Episode**

##### **4.1 Erfasste Parameter zu Beginn der Terlipressin-Episode**

- Sammelurin ja/nein; wenn ja: Dokumentation von Urinmenge, Sammeldauer (meist 18 bis 24 Stunden) und Natriurese
- Applikationsmodus von Terlipressin: kontinuierlich via Perfusor vs. 1 mg bolusweise alle 6 Stunden

Die Tagesdosis lag für beide Modi bei insgesamt 4 mg. Den aktuellen Leitlinien folgend wurde die Terlipressingabe stets mit einer intravenösen Albumintherapie kombiniert (59). Die Dosis von Albumin lag bei 40 g pro Tag.

##### **4.2 Erfasste Laborparameter zu Beginn und Ende der Terlipressin-Episode**

- Serumkreatinin (mg/dl)
- Serumharnstoff (mg/dl)
- Serumnatrium (mmol/l)
- Entzündungsparameter: CRP (mg/dl) und Leukozyten (Tausend/ $\mu$ l)
- systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Datum von Start und Ende der Terlipressingabe
- Datum von Start und Ende der Albumingabe

### 4.3 Erfasste Laborparameter und klinische Parameter während der Terlipressin-Episode

- Dauer der Terlipressingabe (Tage)
- kumulative Terlipressindosis (mg) komplette Episode
- kumulative Albumindosis (g) komplette Episode
- Kreatininkonzentration (mg/dl) an Tag 3 der Terlipressin-Episode
- Delta-Kreatinin zwischen Tag 1 und Tag 3 der Terlipressin-Episode
- Harnstoffkonzentration (mg/dl) an Tag 3 der Terlipressin-Episode
- Diuresemenge (ml) an Tag 1, Tag 3 und am Ende der Terlipressingabe
- minimales Serumnatrium (mmol/l) unter Terlipressingabe
- bei Hyponatriämie: Grad der Hyponatriämie (normal/leicht/mittel/schwer), Grad des Absinkens (< 5, 5-10, > 10 mmol/l)
- Blutdruck (mmHg) an Tag 3 der Terlipressin-Episode
- maximale Leukozytenzahl (Tausend/ $\mu$ l) unter Terlipressingabe
- maximale CRP-Konzentration im Serum (mg/dl) unter Terlipressingabe

### 4.4 Ansprechen auf Terlipressin während der Episode

Das Therapieansprechen wurde unter Anwendung der Definitionskriterien des IAC und der EASL (14, 108) klassifiziert und wie folgt in der Auswertung unterteilt:

- Komplettes Ansprechen (complete response, CR): Abfall des Serumkreatinins auf < 1,5 mg/dl
- Partielles Ansprechen (partial response, PR): Serumkreatinin > 1,5 mg/dl, aber Abfall der Kreatininkonzentration um  $\geq$  50 % vom Ausgangswert
- Kein Ansprechen (non-response, NR): Serumkreatinin > 1,5 mg/dl, aber Abfall des Serumkreatinins  $\leq$  50 % des Ausgangswertes

Wenn ein Nierenersatzverfahren (Hämodialyse, HD) im Rahmen des stationären Aufenthaltes eingeleitet werden musste, wurde dies als Nicht-Ansprechen gewertet. Wenn es nach initialem CR oder PR und temporärer Stabilisierung der Nierenfunktion wieder zu einem Kreatininanstieg kam, wurde erneut eine Therapie mit Terlipressin begonnen. Jeder erneute Therapiezyklus wurde dann als separate Episode dokumentiert.

## 5. Erfasste klinische Parameter während des stationären Aufenthaltes und nach Entlassung

- Komplikationen (z.B.: Sepsis, Tod, Blutungen, Verlegung auf die Intensivstation, Pfortaderthrombosen etc.)
- Diarrhoe unter Terlipressin ja/nein; wenn ja: Stärke der Diarrhoe  
Die Diarrhoen wurden dabei folgendermaßen in Schweregrade eingeteilt:  
Grad 1:  $\leq 4$  Stuhlgänge mehr pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert  
Grad 2: 4-6 Stuhlgänge mehr pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert  
Grad 3:  $\geq 7$  Stuhlgänge mehr pro Tag im Vergleich zum Ausgangswert / Stuhlinkontinenz  
Grad 4: lebensbedrohliche Komplikationen durch die Diarrhoe (z.B. Elektrolytentgleisungen, Dehydratation, Blutdruck-Abfall)  
Grad 5: Tod  
Diese Graduierung der Diarrhoe folgt den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 (203)
- Lactulosegabe zur Prophylaxe und Therapie der hepatischen Enzephalopathie ja/nein
- Falls erfolgt: Datum der Dialyseeinleitung, Datum der TIPS-Anlage, Datum der Lebertransplantation (LTx)
- Überleben (in Tagen) bis zur Dialyseeinleitung, bis zur TIPS-Anlage, bis zur Lebertransplantation (LTx)
- gegebenenfalls Todesdatum und Todesursache

Das Überleben der Patienten wurde nicht nur während des stationären Aufenthaltes, sondern auch darüber hinaus durch Kontrolle der elektronischen Patientendaten und telefonische Kontaktaufnahme mit den Patienten oder den behandelnden Hausärzten verfolgt. Das Patienten-Follow-up wurde bis September 2016 fortgeführt. In Tabelle 3 wird der Ablauf vom Studieneinschluss bis zum Ende des Follow-Ups skizziert.

Die statistischen Analysen und Abbildungen wurden mit dem Programm IBM SPSS Version 23 für Windows und GraphPad Prism Version 5 durchgeführt.

Bei der Gruppe „Ansprechen auf Terlipressin“ wurden Patienten mit komplettem und partiellem Therapieansprechen zusammengefasst. Wenn nicht explizit anders erwähnt, werden die dargestellten Daten als Median  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Es wurden folgende Tests angewandt:

- normalverteilte Daten: t-Tests

- nicht-parametrische Daten: Mann-Whitney-U-Test
- kategoriale Variablen: Chi-Quadrat-Test

Für die Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Zum Vergleich zwischen zwei Gruppen wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. Es wurden überwiegend explorative Analysen vorgenommen. Alle erwähnten p-Werte sind zweiseitig (two-tailed) und wurden als signifikant erachtet, wenn  $p < 0,05$  war. Es ist keine Adjustierung der p-Werte für multiples Testen mittels Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt worden. Folglich liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine FWER (familywise error rate), also die Wahrscheinlichkeit eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen und falsch-positive Aussagen zu treffen, vor. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit bei  $p < 0,05$  nicht von Signifikanz, sondern von Relevanz oder Trends gesprochen.

## **Aufnahme in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz**

→ leitliniengerechte Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt

→ Aufklärung des Patienten und Einholen des schriftlichen Einverständnisses

→ unabhängige Zuordnung des HRS-Typs durch zwei Gastroenterologen

- HRS Typ 1: Verdopplung des Serumkreatinins auf  $> 2,5$  mg/dl innerhalb von 14 Tagen
- HRS Typ 2: Serumkreatininspiegel zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl, therapie-refraktärer Aszites

### **Start der Therapie**

- 4 mg/d Terlipressin kontinuierlich via Perfusor oder alle 6 h 1 mg Terlipressin als Bolus intravenös
- 2 x 20 g Albumin/Tag intravenös

### **Ansprechen auf die Therapie**

- Komplettes Ansprechen: Serumkreatinin  $< 1,5$  mg/dl
- Partielles Ansprechen: Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl, Abfall um  $\geq 50$  % des Baseline-Kreatinins
- Nicht-Ansprechen: Serumkreatinin  $> 1,5$  mg/dl, Abfall um  $\leq 50$  % des Baseline-Kreatinins

### **Ende der Therapie**

→ falls Patienten komplettes oder partielles Ansprechen gezeigt hatten:

bei erneuter Verschlechterung der Nierenfunktion nach initialer Stabilisierung

→ erneute Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin = neue Episode

**Tabelle 12** Schema des Studienablaufes der klinisch-prospektiven Observationsstudie

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristika

#### 5.1.1 Parameter bei stationärer Aufnahme

	HRS Typ 1 (n = 54)	HRS Typ 2 (n = 52)	p-Werte
<b>Patientencharakteristika bei Aufnahme</b>			
Alter in Jahren	55,7±10,1	60,4±9,4	0,02
Männlich: Anzahl (%)	34 (63)	37 (71)	0,37
Child-Pugh: Anzahl (%)			0,10
• A	0 (0)	0 (0)	
• B	6 (11)	12 (23)	
• C	48 (89)	40 (77)	
Ätiologie: Anzahl (%)			0,30
• Alkoholische Ge- nese	36 (67)	37 (71)	
• Nicht-alkoholische Genese	18 (33)	15 (29)	
Alkoholabusus: Anzahl (%)			0,04
• floride	7 (13)	15 (29)	
• kein Abusus oder keine Alkohol- Vorgeschichte be- kannt	47 (87)	37 (71)	
HCC: Anzahl (%)	12 (22)	9 (17)	0,53
LTx-geeignet: Anzahl (%)	23 (43)	16 (31)	0,21
ICU-Einlieferung: Anzahl (%)	22 (41)	16 (31)	0,29
Encephalopathie: Anzahl (%)			0,12
Grad 0	12 (22)	8 (15)	
Grad 1	20 (37)	29 (56)	
Grad 2	16 (30)	14 (27)	
Grad 3	6 (11)	1 (2)	

<b>Laborparameter bei Aufnahme</b>			
Serumkreatinin (mg/dl)	2,1±1,2	2,5±1,3	< 0,001
Serumbilirubin (mg/dl)	12,4±13,2	7,7±10,1	0,02
INR	1,7±0,6	1,6±0,4	0,66
Serumalbumin (mg/dl)	23,5±7,4	22,8±6,1	0,86
MELD-Score	25,1±8,2	24,3±7,8	0,57

**Tabelle 13** Baseline-Charakteristika der Patienten bei Aufnahme (n = 106). Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung

Insgesamt wurden im Zeitraum von April 2013 bis Februar 2016 (35 Monate) 106 Patienten in diese prospektive Observationsstudie eingeschlossen. 54 (51 %) der Patienten waren von HRS Typ 1 betroffen und 52 (49 %) von HRS Typ 2. 63 % der HRS-Typ-1-Patienten und 71 % der HRS-Typ-2-Patienten waren männlich. Das mittlere Alter lag bei 55,7±10,1 Jahren in der HRS-Typ-1-Gruppe und bei 60,4±9,4 Jahren in der HRS-Typ-2-Gruppe. Beim Vergleich der beiden Gruppen konnte ein Trend für ein höheres Alter in der HRS-Typ-2-Gruppe nachgewiesen werden. Der t-Test ergab einen p-Wert von 0,02.

In beiden Gruppen war weniger als ein Viertel der Patienten von einem hepatozellulären Karzinom betroffen.

Ein aktiver Alkoholabusus ist ein Ausschlusskriterium für eine Aufnahme auf die Transplantationsliste und ist somit potenziell ein limitierender Faktor für das Überleben. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag bei 13 % (n = 7) der HRS-Typ-1-Patienten und 29 % (n = 15) der HRS-Typ-2-Patienten ein aktiver Alkoholkonsum vor. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0,04. Es kann hier also von einem relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesprochen werden.

43 % (n = 23) der HRS-Typ-1-Patienten und 31 % (n = 16) der HRS-Typ-2-Patienten kamen initial für eine Transplantation infrage. Von diesen Patienten erhielten 60,8 % (n = 14) der HRS-Typ-1-Gruppe und 68,9 % (n = 11) der HRS-Typ-2-Gruppe bis zum Ende des Follow-Ups ein Spenderorgan. Es konnte kein relevanter Unterschied zwischen der Transplantationshäufigkeit der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von p = 0,83.

41 % (n = 22) der HRS-Typ-1-Patienten und 31 % (n = 16) der HRS-Typ-2-Patienten mussten aufgrund ihres kritischen Zustandes während des stationären Aufenthaltes

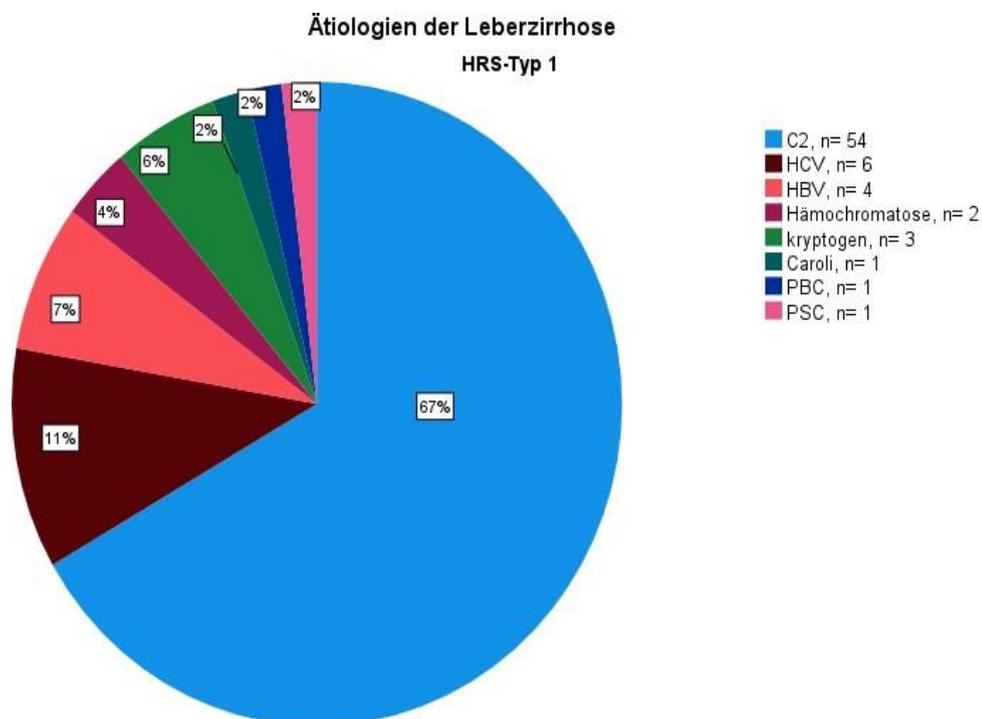
auf der Intensivstation behandelt werden. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein relevanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Verlegungen zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,29$ ).

Am Ende des Follow-Up-Zeitraums von 35 Monaten waren 62 (58,5 %) der Patienten verstorben. Unter den 62 Verstorbenen waren 30 HRS-Typ-2-Patienten (48,4 %) und 32 HRS-Typ-1-Patienten (51,6 %). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein relevanter Unterschied belegt werden ( $p = 0,87$ ).

### 5.1.2 Ätiologie der Leberzirrhose

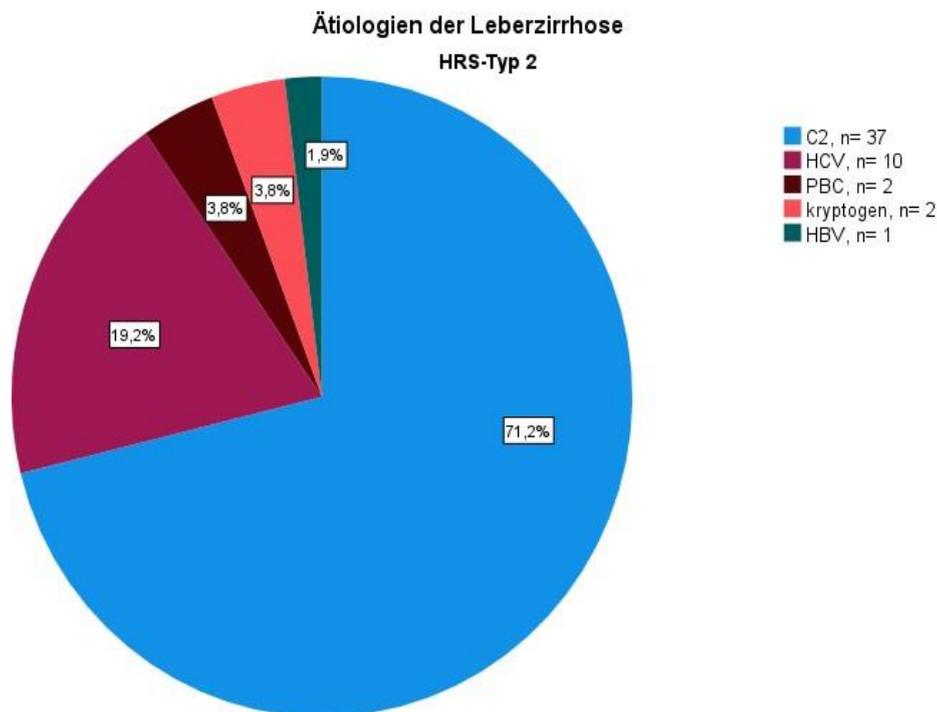
Der Alkoholabusus (C2-Abusus) stellte die häufigste zur Leberzirrhose führende Grunderkrankung in unserem Kollektiv dar. 67 % ( $n = 36$ ) der HRS-Typ-1-Patienten und sogar 71 % ( $n = 37$ ) der Typ-2-Patienten hatten eine ethyltoxische Leberzirrhose. In beiden Gruppen war die Hepatitis-C-Infektion am zweithäufigsten (HRS Typ 1: 11,1 %,  $n = 6$ , HRS Typ 2: 19,2 %,  $n = 10$ ), gefolgt von der Hepatitis-B-Infektion (HRS Typ 1: 7,4 %,  $n = 4$ , HRS Typ 2: 1,9 %,  $n = 1$ ) und der kryptogenen Zirrhose (HRS Typ 1: 5,8 %,  $n = 4$ , HRS Typ 2: 3,8 %,  $n = 2$ ).

Eine Hämochromatose, das Caroli-Syndrom oder eine PSC als primäre Ursache der Leberzirrhose wurden in unserem Kollektiv nur bei einzelnen Patienten beobachtet.



\* Prozentzahlen addieren sich auf 101% (Rundungseffekt)

**Abbildung 3** Ätiologien der Leberzirrhose bei HRS Typ 1



\* die Prozentzahlen addieren sich auf 99,9% (Rundungseffekt)

**Abbildung 4** Ätiologien der Leberzirrhose bei HRS Typ 2

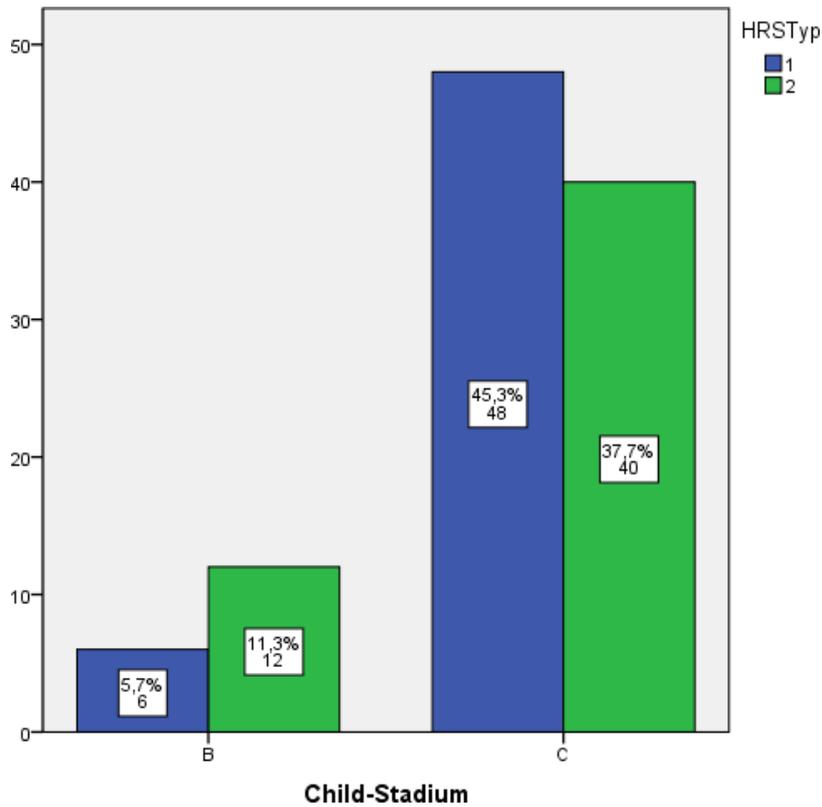
Bei knapp einem Fünftel ( $n = 20$ ) der Patienten lag eine Mischpathogenese vor. Es konnte also mehr als eine Ursache für die Leberzirrhose identifiziert werden.

### 5.1.3 Schweregrad der Leberzirrhose

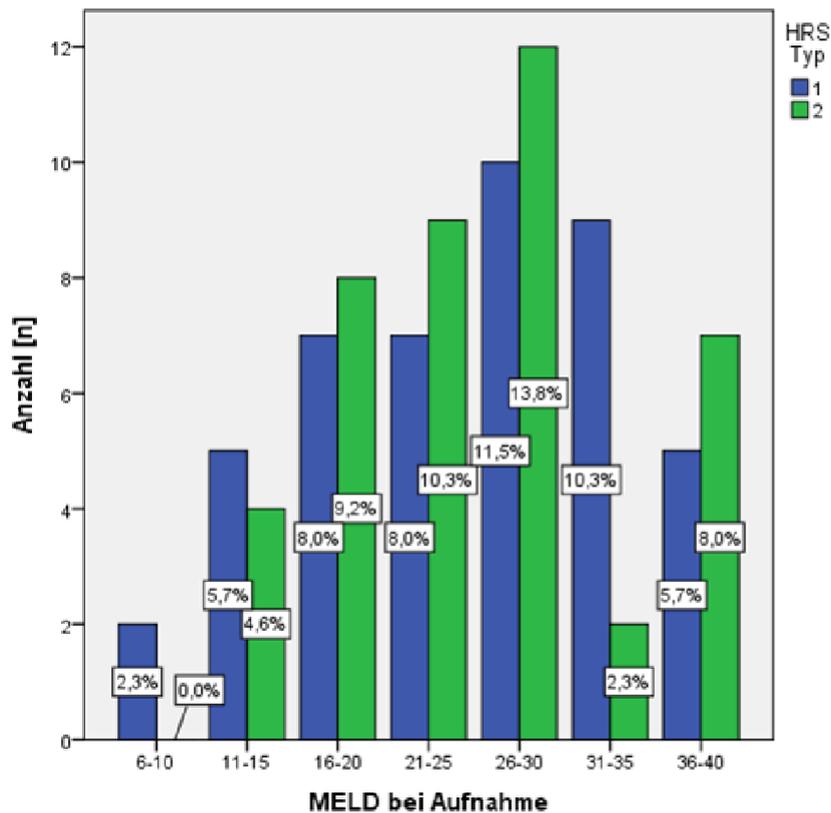
In beiden Gruppen lag bei den Patienten ein fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose vor. Die Beeinträchtigung der Leberfunktion zeigte sich klinisch unter anderem in der manifesten, hepatischen Enzephalopathie und laborchemisch in hohen Serum-bilirubinspiegeln, erhöhten INR-Werten und niedrigen Serumalbuminspiegeln. Diese Werte gehen in die Berechnung des Child-Pugh-Scores ein. Keiner der betroffenen Patienten wies ein Child-Stadium A auf. 88,9 % der HRS-Typ-1-Patienten und 76,9 % der HRS-Typ-2-Patienten litten bereits an einem Child-Stadium C (Abbildung 5). Es lag kein relevanter Unterschied der Verteilung der Child-Stadien zwischen beiden Gruppen vor ( $p = 0,1$ ).

In Abbildung 6 sind die MELD-Scores in 5er-Schritten nach HRS-Typ gesondert dargestellt. In unserer Kohorte gab es keinen HRS-Typ-2-Patienten mit einem MELD-Score unter 11 Punkten. Die Mehrheit der Patienten beider Gruppen wies einen MELD-

Score über 20 auf. Mehr als ein Viertel unserer Kohorte (26,3 %) hatte bei stationärer Aufnahme einen MELD-Score über 30. Es lag kein relevanter Unterschied in der Verteilung der MELD-Scores zwischen der HRS-Typ1-Gruppe und der HRS-Typ2-Gruppe vor ( $p=0,57$ ).



**Abbildung 5** Verteilung der Child-Stadien unterteilt nach HRS Typ. Angabe in absoluten Zahlen und als prozentualer Anteil ( $p= 0,1$ )



**Abbildung 6** Prozentuale Verteilung der MELD-Scores bei stationärer Aufnahme, gruppiert in 5er-Schritten, unterteilt nach HRS Typ

#### 5.1.4 Laborcharakteristika zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf die Laborwerte bei stationärer Aufnahme verglichen. Relevante Unterschiede gab es bei den initialen Serumbilirubin- ( $p = 0,02$ ) und Serumkreatininspiegeln ( $p < 0,001$ ) sowie bezüglich des floriden Alkoholabusus ( $p = 0,04$ ).

Für Serumbilirubin und Serumkreatinin lagen in der HRS-Typ-1-Gruppe relevant höhere Werte vor. Der Anteil der Patienten, die ihren Alkoholabusus fortgeführt hatten, war hingegen in der HRS-Typ-2-Gruppe ebenfalls höher.

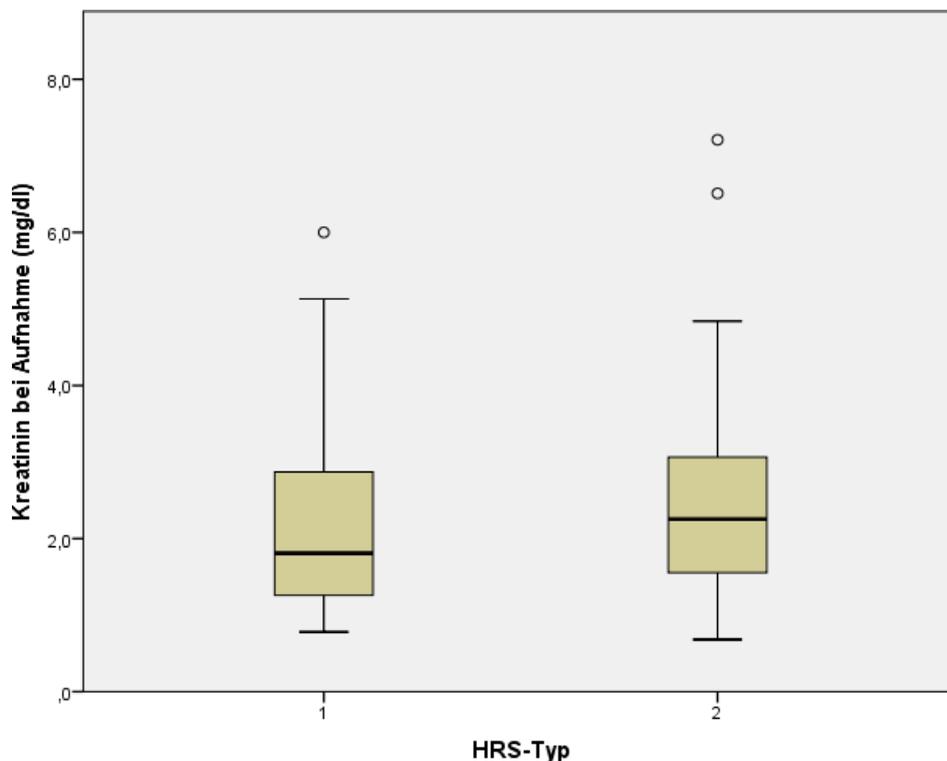
Für die anderen Variablen:

- Geschlecht
- Child-Stadium
- alkoholische vs. nicht-alkoholische Hepatopathie
- Anzahl von Patienten mit einem HCC
- LTx-Eignung
- Behandlung auf einer Intensivstation
- Vorkommen von Enzephalopathie
- und die Laborparameter INR, Bilirubin, Serumalbumin

gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p > 0,05$ ). Die  $p$ -Werte der erhobenen Variablen sind im Gruppenvergleich in Tabelle 13 aufgeführt.

- **Serumkreatinin**

Der Serumkreatininspiegel lag bei Aufnahme in der Typ-1-Gruppe im Median bei 2,96 mg/dl (1. Quartil 2,52 mg/dl / 3. Quartil 3,45 mg/dl) und in der HRS-Typ-2-Gruppe im Median bei 2,28 mg/dl (1. Quartil 1,91 mg/dl, 3. Quartil 3,23 mg/dl). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein relevanter Unterschied der zentralen Tendenzen mit höheren initialen Serumkreatininspiegeln in der HRS-Typ-1-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

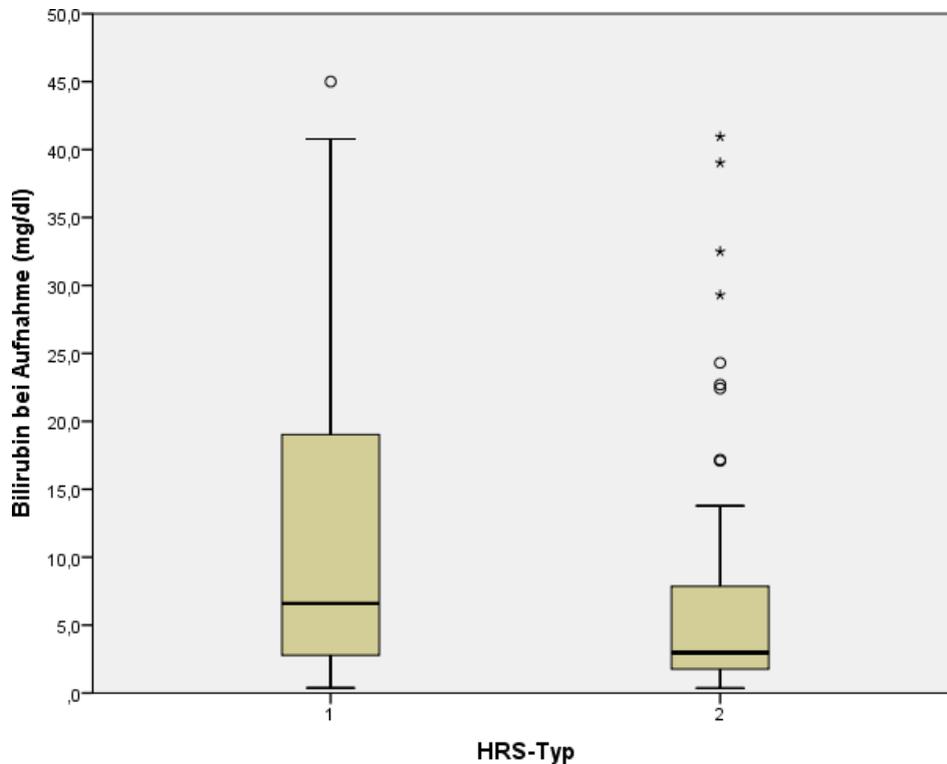


**Abbildung 7** Boxplots für die Serumkreatininwerte (mg/dl) bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p < 0,001$ )

- **Serumbilirubin**

Die medianen Serumbilirubinwerte lagen bei der stationären Aufnahme für die HRS-Typ-1-Patienten bei 6,59 mg/dl (1. Quartil 2,78 mg/dl, 3. Quartil 19,1 mg/dl) und für die HRS-Typ-2-Patienten im Median bei 3,0 mg/dl (1. Quartil 1,75 mg/dl,

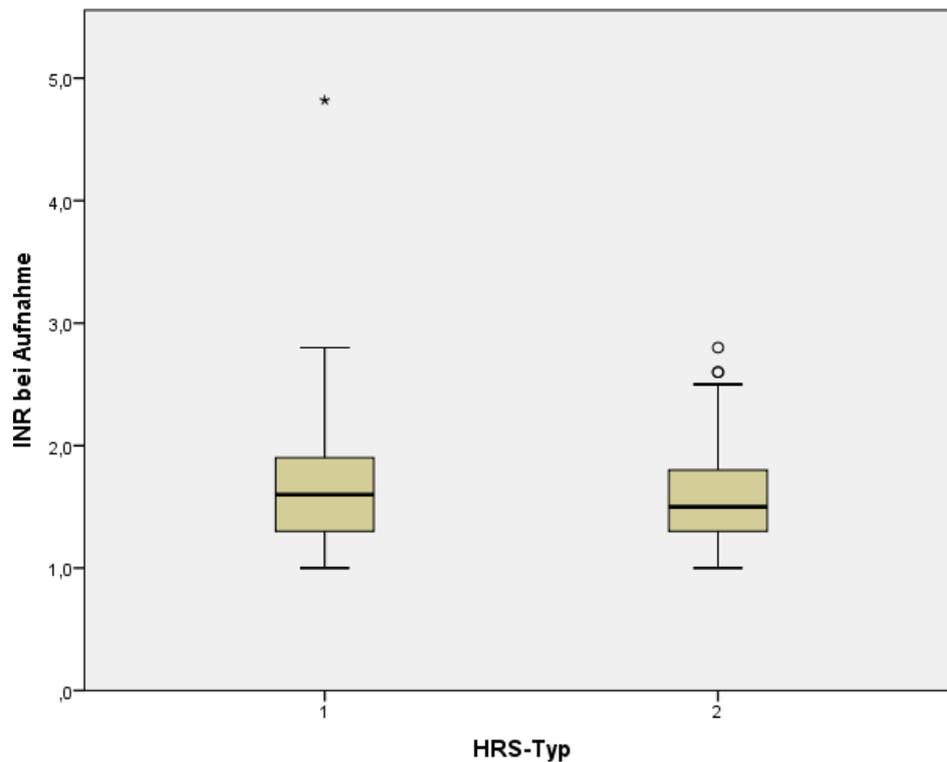
3. Quartil 8,1 mg/dl). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein relevanter Unterschied der zentralen Tendenz des Ausgangswertes des Serumbilirubinspiegels bei stationärer Aufnahme zwischen den beiden HRS-Typen ( $p = 0,02$ ).



**Abbildung 8** Boxplots für die Serumbilirubinspiegel (mg/dl) bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p=0,02$ )

- **International Normalized Ratio (INR)**

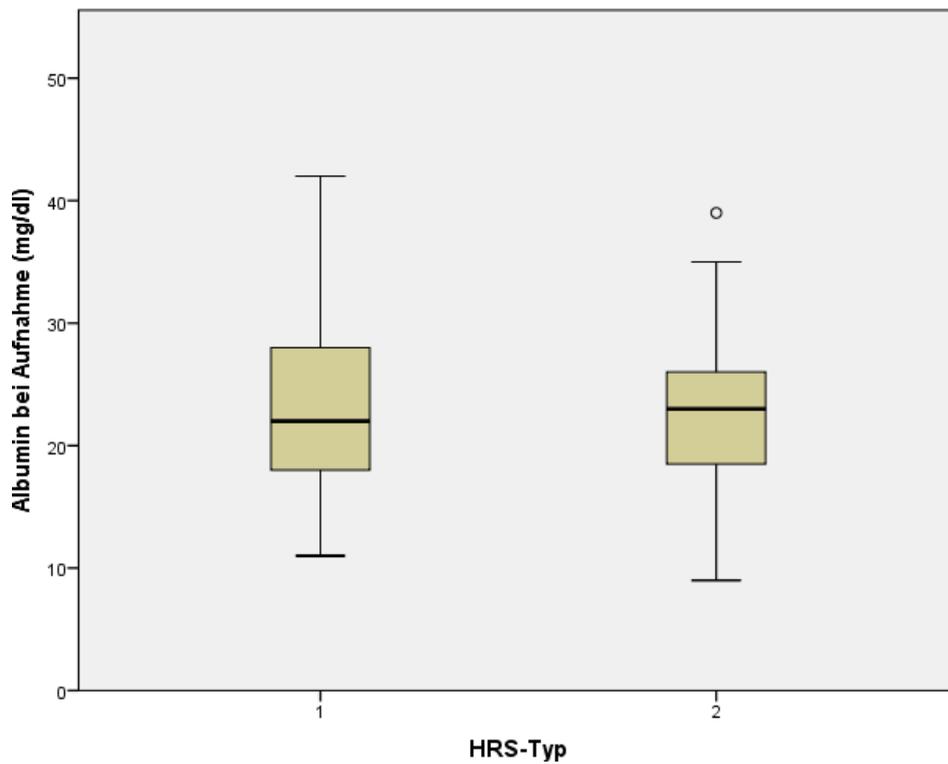
Der mediane INR lag bei den HRS-Typ-1-Patienten bei 1,6 (1. Quartil 1,3, 3. Quartil 1,6) und bei den HRS-Typ-2-Patienten im Median bei 1,5 (1. Quartil 1,3, 3. Quartil 1,8). Der Mann-Whitney-U-Test ergab, dass zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme kein relevanter Unterschied der zentralen Tendenzen des INR-Wertes zwischen den beiden HRS-Typen vorliegt ( $p = 0,66$ ).



**Abbildung 9** Boxplots für den INR bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,66$ )

- **Serumalbumin**

Der mediane Serumalbuminspiegel lag für HRS-Typ-1-Patienten bei 22,0 mg/dl (1. Quartil 18,0 mg/dl, 3. Quartil 28,0 mg/dl) und für HRS-Typ-2-Patienten im Median bei 23,0 mg/dl (1. Quartil 18,25 mg/dl, 3. Quartil 26,00 mg/dl). Laut Mann-Whitney-U-Test weist auch der Serumalbuminspiegel keinen relevanten Unterschied der zentralen Tendenzen zwischen den beiden Gruppen auf ( $p = 0,86$ ).



**Abbildung 10** Boxplots für die Albuminspiegel (mg/dl) bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,86$ )

- **MELD-Score**

Wie im Vorfeld bereits erwähnt, lag der mittlere MELD-Score in der HRS-Typ-1-Gruppe bei  $25,1 \pm 8,2$  und in der HRS-Typ-2-Gruppe bei  $24,3 \pm 7,8$ . Die Durchführung des t-Tests für unabhängige Stichproben ergab eine 2-seitige Signifikanz von  $p = 0,57$ , die Nullhypothese kann also nicht verworfen werden. Es konnte folglich kein relevanter Unterschied der Mittelwerte der MELD-Scores zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

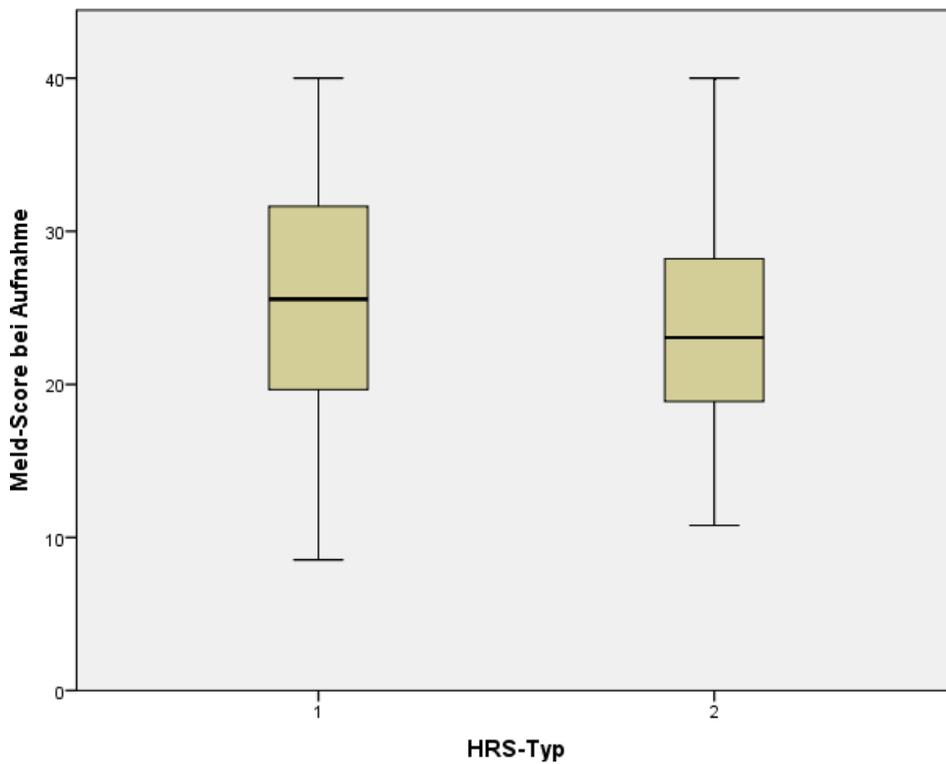


Abbildung 11 Boxplots für den MELD-Score bei Aufnahme HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,57$ )

## 5.2 Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin

### 5.2.1 Behandlungsdauer und kumulative Terlipressin-/Albumindosis HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2

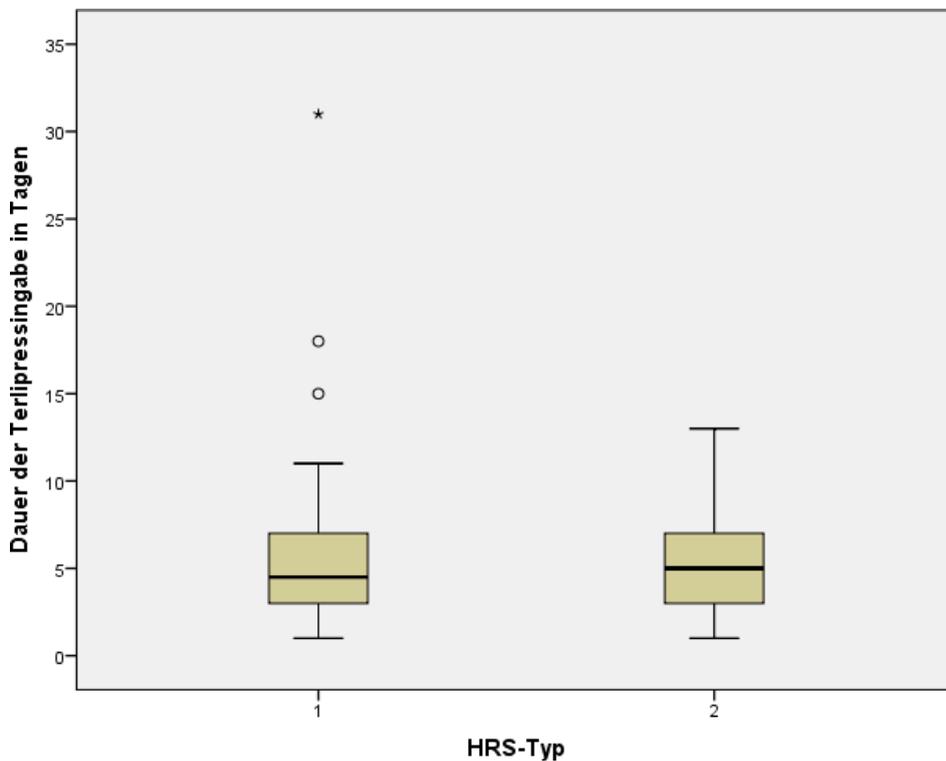
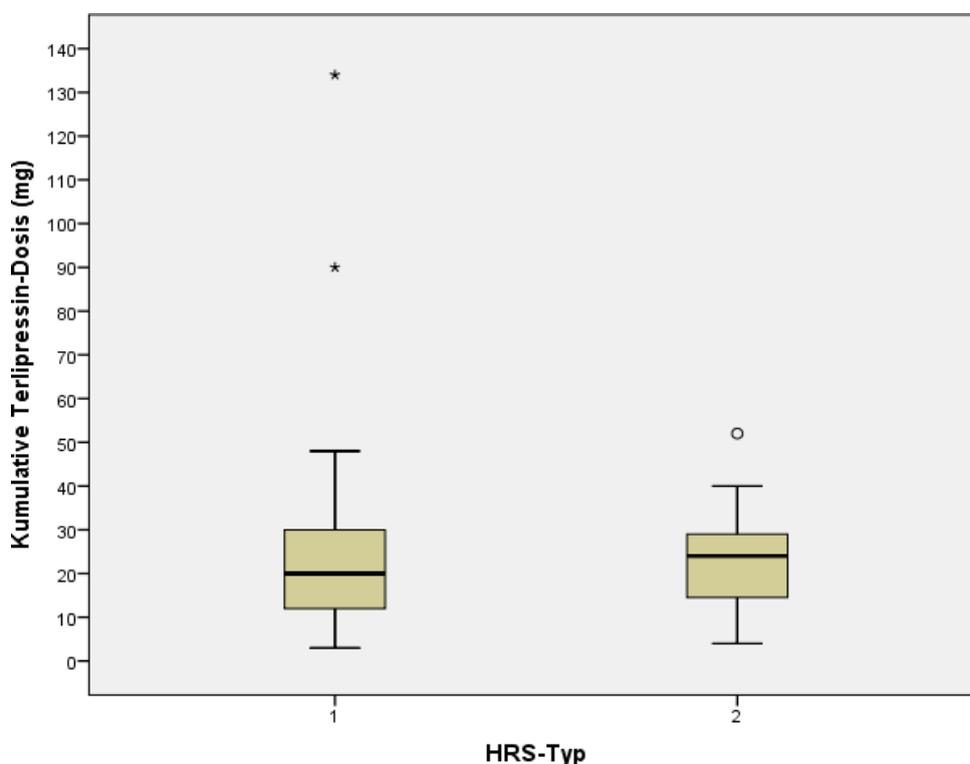


Abbildung 12 Dauer der Terlipressintherapie [Tage] HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,57$ )

Die mittlere Behandlungsdauer mit der Kombinationstherapie aus Terlipressin und Humanalbumin war vergleichbar zwischen den beiden HRS-Gruppen (Typ 1: 5,6 Tage vs. Typ 2: 5,1 Tage). Der t-Test ergab einen p-Wert von 0,07. Dies spricht dafür, dass es keinen relevanten Unterschied in Bezug auf die Therapiedauer zwischen der Typ-1-Gruppe und der Typ-2-Gruppe gibt.

Auch bei den kumulativen Dosen von Terlipressin bestand keine relevante Differenz zwischen den beiden Gruppen. Die medianen Dosen betragen bei der Therapie der HRS-Typ-1-Patienten 20 mg (1. Quartil 12 mg, 3. Quartil 30,5 mg). Die HRS-Typ-2-Patienten erhielten im Median 24 mg Terlipressin (1. Quartil 14,3 mg, 3. Quartil 29,5 mg). Der p-Wert lag laut Mann-Whitney-U-Test bei 0,46. Es konnte statistisch also kein Trend belegt werden, der auf einen relevanten Unterschied der verabreichten Terlipressindosen zwischen den beiden Gruppen hinweist.

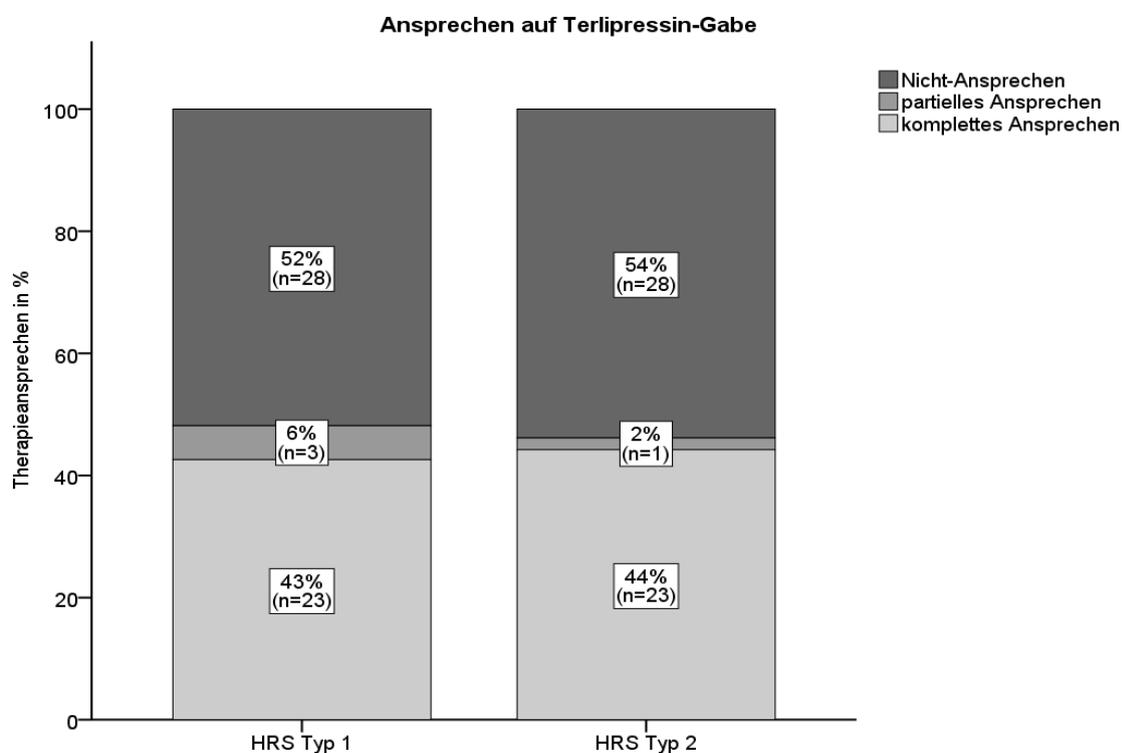
Dies gilt auch für die verabreichten Mengen von Humanalbumin. Im Mann-Whitney-U-Test lag der p-Wert bei 0,97. HRS-Typ-1-Patienten erhielten im Median 185 g Humanalbumin (1. Quartil 97,5 g, 3. Quartil 285 g). Den HRS-Typ-2-Patienten wurden im Median 160 g Humanalbumin verabreicht (1. Quartil 120 g, 3. Quartil 257 g).



**Abbildung 13** Boxplots für die kumulative Terlipressin-Dosis [mg] HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 (p = 0,46)

## 5.2.2 Therapieansprechen HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2

In der Gesamtkohorte wurde unabhängig vom HRS-Typ ein Ansprechen auf die Therapie (partiell: Kreatinin > 1,5 mg/dl, aber Abfall um 50 % des Ausgangswertes oder komplett: Kreatinin <1,5 mg/dl) bei insgesamt 50 (47 %) der 106 Patienten beobachtet. Die Gabe von Terlipressin führte bei 26 (48 %) der 54 HRS-Typ-1-Patienten und bei 24 (46 %) der 52 HRS-Typ-2-Patienten zur Rückbildung des HRS. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen p-Wert von 0,84. Das Ansprechen beider Gruppen war somit vergleichbar.



**Abbildung 14** Ansprechrates auf Terlipressin [%] HRS Typ 1 (n = 54) vs. HRS Typ 2 (n = 52); (komplettes Ansprechen p= 0,84, partielleres Ansprechen: p= 0,74, Nicht-Ansprechen: p= 0,61)

Auch der Fisher-Exakt-Test für die Patienten mit partiellem Ansprechen ergibt eine 2-seitige Signifikanz von  $p = 0,74$ , sodass die Nullhypothese nicht verworfen werden kann. Es gab somit auch keinen relevanten Unterschied hinsichtlich des partiellen Ansprechens auf Terlipressin zwischen den beiden HRS-Typen.

Die Einleitung der Therapie mit Terlipressin scheint demnach bei beiden HRS-Typen gleichermaßen gerechtfertigt.

### 5.2.3 Verlauf des Serumkreatininspiegels während der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin

Bei den HRS-Typ-1-Patienten betrug der mediane Serumkreatininspiegel bei Therapiestart 2,96 mg/dl (1. Quartil 2,53 mg/dl, 3. Quartil 3,45 mg/dl). Am Ende der Therapie betrug er im Median 1,5 mg/dl (1. Quartil 1,13 mg/dl, 3. Quartil 2,54 mg/dl).

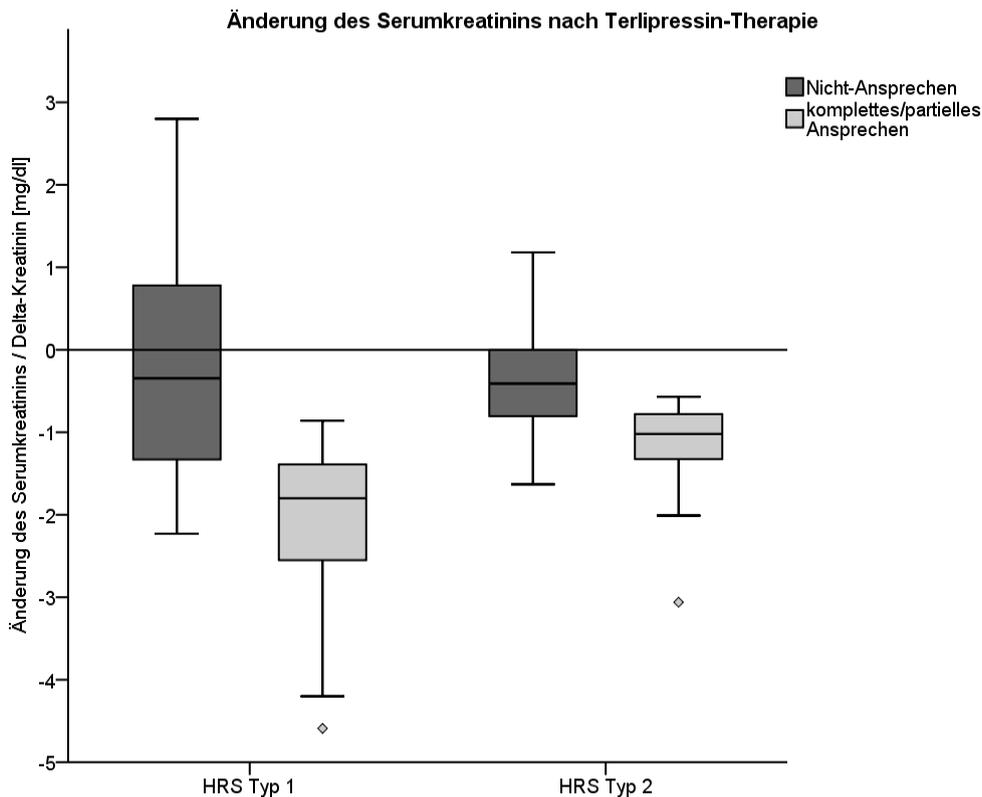
In der HRS-Typ-2-Gruppe lag der mediane Serumkreatininspiegel zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bei 2,28 mg/dl (1. Quartil 1,91 mg/dl, 3. Quartil 3,23 mg/dl). Am Ende der Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin lag der mediane Kreatininspiegel bei 1,5 mg/dl (1. Quartil 1,2 mg/dl, 3. Quartil 2,28 mg/dl).

Für die verbundenen Stichproben von HRS Typ 1 und HRS Typ 2 (jeweils Therapie-start/Therapieende) ergab der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test jeweils einen p-Wert von  $p < 0,0001$ . Das bedeutet, dass in beiden Gruppen ein relevantes Absinken des Serumkreatininspiegels zwischen der Einleitung und der Beendigung der Therapie beobachtet werden konnte.

Wenn man das Delta-Kreatinin der HRS-Typ-1-Gruppe betrachtet und es mit dem der HRS-Typ-2-Gruppe vergleicht, ermittelt der t-Test für unverbundene Stichproben einen p-Wert von 0,097. Folglich lag zwischen den beiden Gruppen kein relevanter Unterschied in Bezug auf das Absinken des Serumkreatininspiegels vor.

Bei den HRS-Typ-1-Patienten betrug das Delta-Kreatinin unter den Respondern / partial Respondern im Mittel  $-2,02 \pm 0,93$  mg/dl. Bei den Non-Respondern lag der Mittelwert bei  $-0,23 \pm 1,4$ . Es gibt also einen relevanten Unterschied in der Änderung des Serumkreatininspiegels unter Therapie zwischen Respondern und Non-Respondern ( $p < 0,0001$ ).

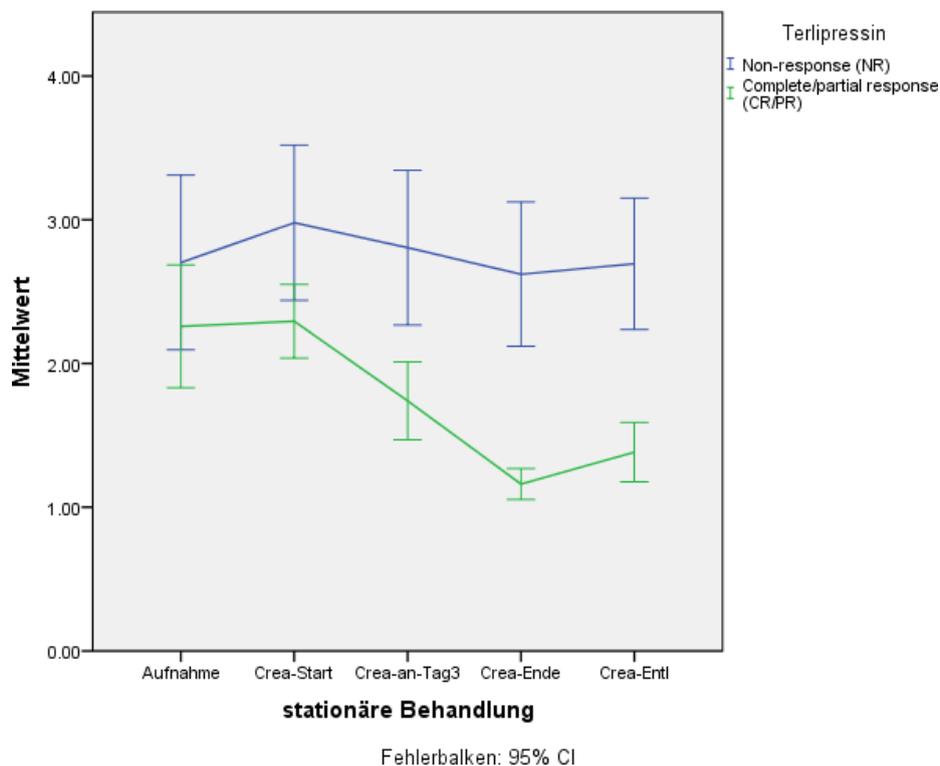
In der HRS-Typ-2-Gruppe betrug das Delta-Kreatinin bei den Respondern / partial Respondern im Mittel  $-1,13 \pm 0,54$ . Bei den Non-Respondern lag der Mittelwert bei  $0,36 \pm 0,64$ . Hier liegt ebenfalls ein relevanter Unterschied in der Änderung des Serumkreatininspiegels unter Therapie zwischen Respondern und Non-Respondern vor ( $p < 0,0001$ ).



**Abbildung 15** Gruppierte Boxplots für Delta-Kreatinin Responder vs. Non-Responder unterteilt nach HRS Typ (HRS-Typ 1:  $p = 0,0001$ , HRS-Typ 2=  $0,0001$ )

### 5.2.4 Kreatininverlauf während der gesamten Hospitalisierung bei HRS Typ 2

Abbildung 16 zeigt anschaulich den Verlauf der Mittelwerte während des stationären Aufenthaltes für Responder (komplettes und partielles Ansprechen) und Non-Responder der HRS-Typ-2-Gruppe. Hierzu wurden die mittleren Kreatininspiegel bei stationärer Aufnahme, Therapieeinleitung, Tag 3 der Therapie, Therapieende und stationärer Entlassung miteinbezogen. Für alle Zeitpunkte wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um die mittleren Kreatininspiegel der beiden Gruppen zu vergleichen. Bei stationärer Aufnahme ( $p = 0,53$ ) und Start der Therapie ( $p = 0,08$ ) zeigt sich kein relevanter Unterschied der zentralen Tendenzen zwischen den beiden Gruppen. Am Tag 3 der Therapie ( $p = 0,001$ ), bei Therapiestopp ( $p < 0,0001$ ) und bei Entlassung ( $p < 0,0001$ ) offenbart sich hingegen ein deutlicher Trend, dass bei den Patienten, die auf die Therapie ansprechen, wesentlich niedrigere mittlere Kreatininspiegel vorliegen.

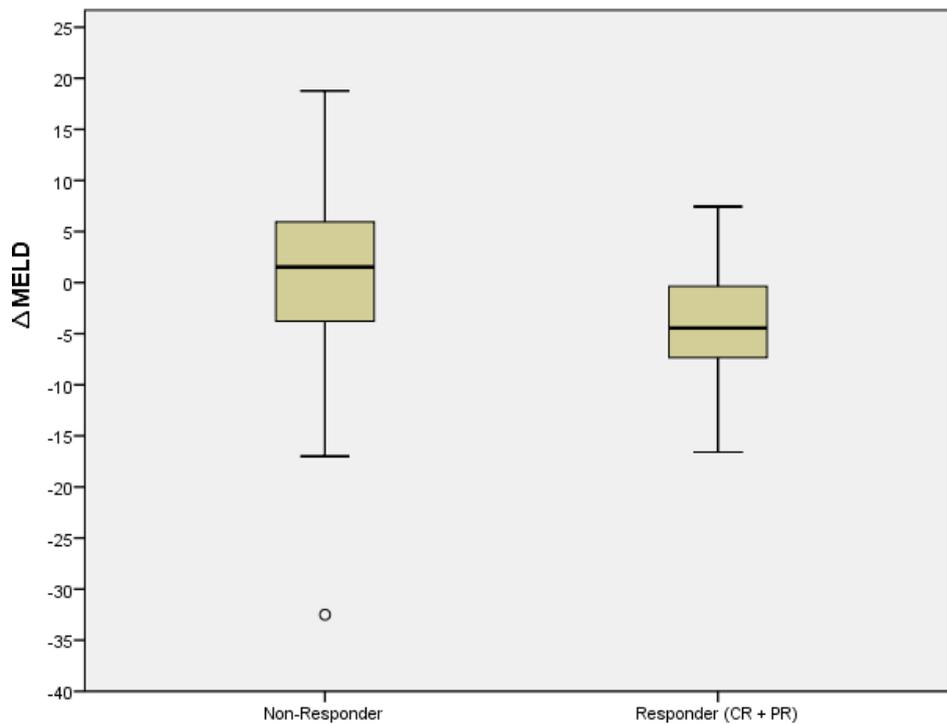


**Abbildung 16** Verlauf [Mittelwerte] der Serumkreatininspiegel während des stationären Verlaufes, Responder vs. Non-Responder der HRS-Typ2-Patienten (stationäre Aufnahme:  $p = 0,53$ , Start der Therapie:  $p = 0,08$ , Tag 3 der Therapie:  $p = 0,001$ , Therapiestopp:  $p < 0,0001$ , Entlassung:  $p < 0,0001$ )

### 5.2.5 MELD-Score Responder vs. Non-Responder

In unserer Studie wurde sowohl der MELD-Score bei der stationären Aufnahme als auch der MELD-Score bei Entlassung erfasst. So konnte die Änderung des MELD-Scores ( $\Delta$  MELD) berechnet und zwischen Respondern und Non-Respondern der Gesamtkohorte verglichen werden. Das mittlere  $\Delta$  MELD lag für Responder bei  $-4,17 \pm 5,54$ , für Non-Responder lag es bei  $0,94 \pm 5,54$ . Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für  $\Delta$ MELD eine Normalverteilung ( $p = 0,2$ ).

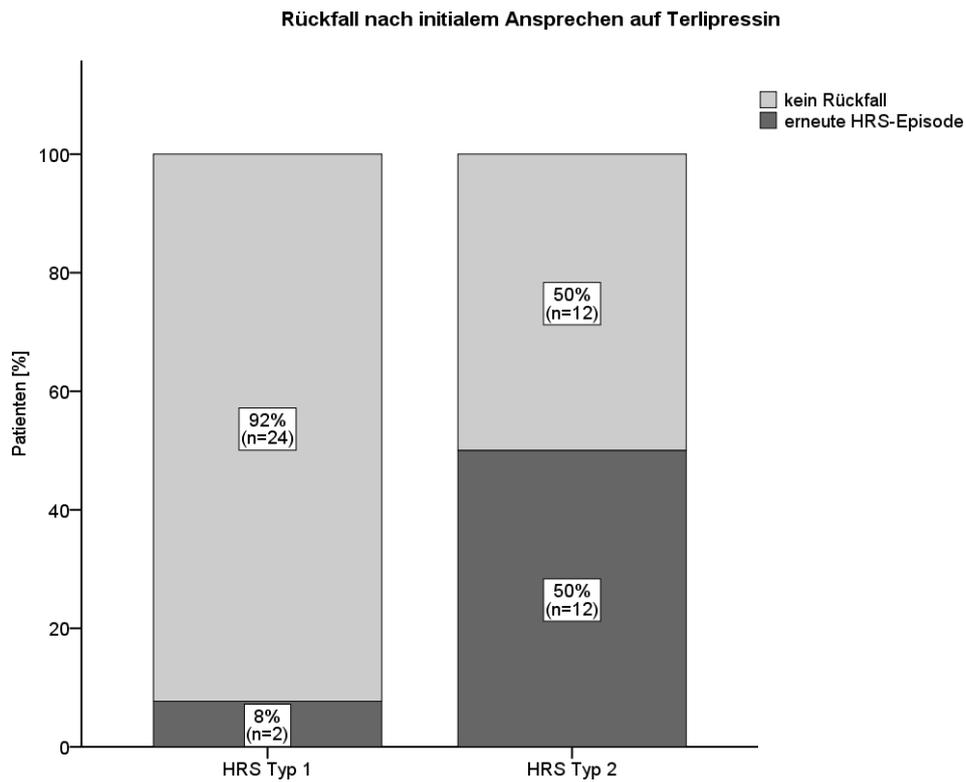
Laut t-Test gibt es einen relevanten Unterschied zwischen dem  $\Delta$ MELD von Respondern und Non-Respondern ( $p = 0,0001$ ). Ein Therapieansprechen führt also zu einer relevanten Senkung des MELD-Scores während der Hospitalisierung. Ob der MELD-Score statistisch mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist, wurde unter 5.3.5.4 untersucht.



**Abbildung 17** Boxplots des  $\Delta$ MELD von stationärer Aufnahme und Entlassung Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,0001$ )

### 5.2.6 HRS-Rezidive HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2

Von den 24 Patienten in der HRS-Typ-2-Gruppe, die initial auf die Therapie angesprochen hatten, entwickelten 12 (50 %) ein HRS-Rezidiv. In der Gruppe der HRS-Typ-1-Patienten waren es nur 2 von 26 (8 %) Patienten, die initial auf die Therapie angesprochen hatten und wieder ein HRS präsentierten. Ein Rezidiv war als Wiederanstieg des Serumkreatininspiegels über 1,5 mg/dl nach Absetzen von Terlipressin definiert (59, 108). Beim Vergleich der beiden Gruppen lag der p-Wert bei 0,001. Nach einem initialen Ansprechen zeigte sich also ein deutlicher Trend zu höheren Rückfallraten bei HRS Typ 2.



**Abbildung 18** Rezidivrate bei HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 nach initialem Ansprechen auf Terlipressin ( $p= 0,001$ )

Die mediane Zeit bis zur Entwicklung des Rezidivs war bei HRS-Typ-2-Patienten länger als bei HRS-Typ-1-Patienten (25 Tage vs. 5 Tage,  $p$ -Wert = 0,008).

Alle Rezidiv-Patienten erhielten einen zweiten Therapiezyklus mit Terlipressin und Albumin. Bei 6 der 14 Patienten (43 %) konnte erneut eine Rückbildung des HRS erreicht werden.

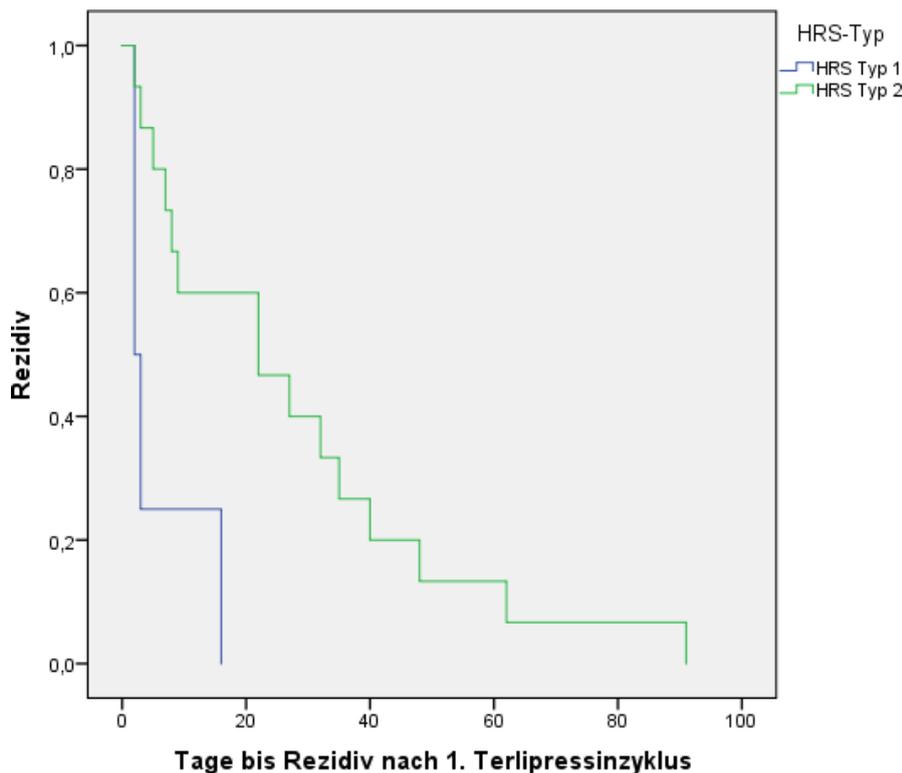


Abbildung 19 Zeit bis zum Eintreten des Rezidivs HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 ( $p = 0,008$ )

### 5.2.7 HRS Typ 2: Assoziation klinischer Parameter mit dem Ansprechen auf Terlipressin

Es wurde untersucht, ob es serologische oder klinische Parameter gibt, die als Prädiktoren für ein Ansprechen auf Terlipressin fungieren können. Mit einer Ansprechrate von 46 % und einer Rückfallrate von 50 % bei HRS-Typ-2-Patienten wäre es wünschenswert vor Therapiebeginn Patienten zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit ansprechen werden. Aus diesem Grund wurden mit den Ausgangswerten einiger Variablen univariate Analysen durchgeführt, um Laborparameter und klinische Parameter zu identifizieren, die ein Therapieansprechen vorhersagen können.

Es wurde für alle Variablen überprüft, ob es relevante Unterschiede in der Verteilung zwischen der Gruppe der Responder und der Gruppe der Non-Responder gibt.

	Ansprechen auf Terlipressin (n = 24)	Nicht-Ansprechen auf Terlipressin (n = 28)	p =
Alter (Jahre)	58,2±9,2	62,3±9,4	0,13
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	17 (71)	20 (71)	0,96
Child-Pugh-Score	11,1±1,6	10,9±1,7	0,69
fortgeführter Alkoholabusus – Anzahl (%)	6 (25)	9 (32)	0,57
HCC – Anzahl (%)	3 (13)	6 (21)	0,40
Klinisch offensichtliche HE – Anzahl (%)	5 (21)	10 (36)	0,24
Systolischer Blutdruck (mmHg)	105±13,2	109±17,5	0,34
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	61±8,7	64±13,8	0,18
Serumkreatinin (mg/dl)	2,3±0,6	3,0±1,4	0,08
Serumbilirubin (mg/dl)	5,7±7,8	8,8±11,5	0,61
INR	1,6±0,5	1,7±0,6	0,75
MELD	23,7±6,8	26,7±7,6	0,17
Natrium im Urin < 20 mmol – Anzahl (%)	20 (80)	23 (70)	0,43
Diurese (ml)	864±470	750±526	0,47

**Tabelle 14** Assoziation zwischen Ansprechen auf eine Therapie mit Terlipressin und klinischen Parametern/Laborparametern bei HRS Typ 2 [n = 52]; Angabe der Werte als Mittelwert ± Standardabweichung

Bei keiner der untersuchten Variablen:

- Geschlecht
- Alter
- Vorliegen eines HCC
- fortgeführter Alkoholabusus
- klinisch manifeste HE (≥ Grad 2 laut den West-Haven-Kriterien)
- Diurese
- systolischer und diastolischer Blutdruck
- oder den Laborparametern: Serumkreatinin, Serumbilirubin, INR, MELD und erniedrigte Natriumausscheidung im Urin zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung

konnte eine Assoziation zum Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen belegt werden. Die p-Werte lagen, wie in Tabelle 14 dargestellt, für alle Variablen über 0,05.

### 5.3 Patientenoutcome

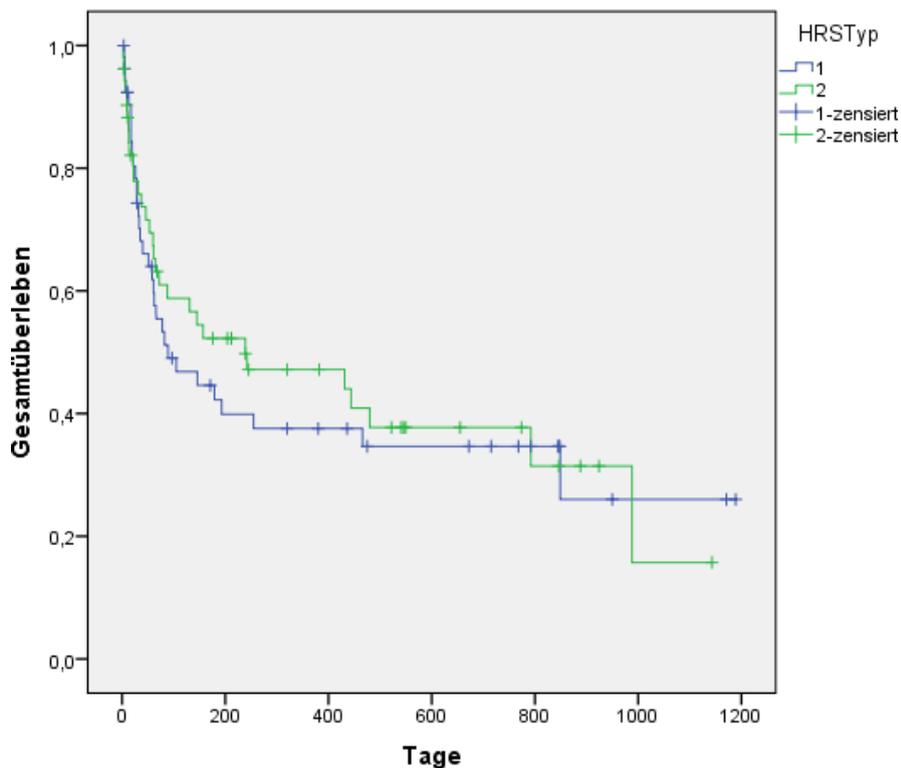
Das Ziel der Therapie mit Terlipressin ist eine Verbesserung des Überlebens, sowie Patienten, die auf eine Spenderleber warten, bis zur Operation zu stabilisieren.

Um das Outcome der Patientengruppen zu überprüfen, wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

#### 5.3.1 Gesamtüberleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2

Das Gesamtüberleben (OS, overall survival) unterschied sich nicht maßgeblich zwischen den beiden Gruppen.

Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den HRS-Typ-2-Patienten  $239 \pm 174$  Tage, wohingegen es in der HRS-Typ-1-Gruppe bei  $89 \pm 53$  Tagen lag (Abbildung 20). Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,69. Somit war statistisch kein Trend nachweisbar, dass eine HRS-Gruppe im Vergleich zur anderen einen Überlebensvorteil hat.



**Abbildung 20** Gesamtüberleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 bis Follow-Up-Tag 1200 (p = 0,69)

Die folgende Tabelle zeigt das Überleben nach 30 Tagen, 90 Tagen und nach 12 Monaten unterteilt nach HRS-Typ:

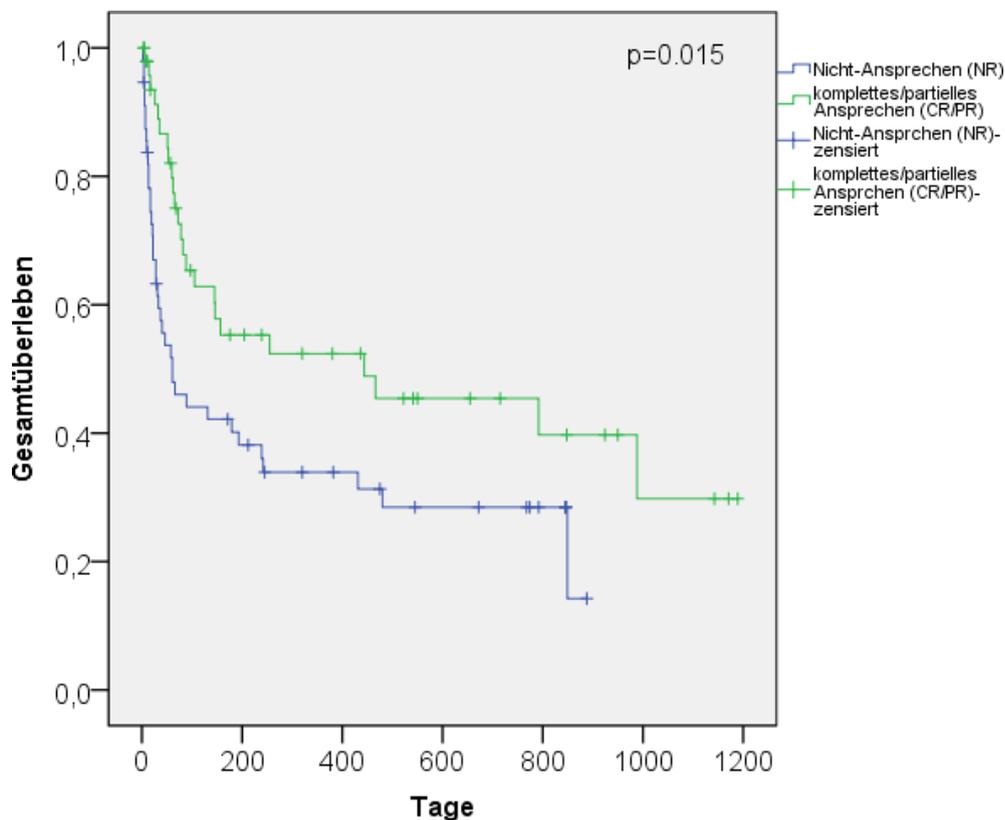
	30 Tage [n]	90 Tage [n]	12 Monate [n]
HRS Typ 1	66,7 % [36]	42,5 % [23]	27,8 % [15]
HRS Typ 2	71,2 % [37]	51,9 % [27]	30,8 % [16]

**Tabelle 15** 30-Tages-, 90-Tages- und 12-Monats-Gesamtüberlebensrate unterteilt nach HRS Typ

Die Überlebenskurven von HRS Typ 1 und HRS Typ 2 verlaufen in den ersten 30 Beobachtungstagen parallel. Ab Tag 800 weisen die Kaplan-Meier-Kurven keine proportionalen Hazard-Verläufe auf. Die Hazard-Ratio ist hier keine Konstante mehr. Der Log-Rank-Test kann folglich nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde der angegebene Log-Rank-Test nur bis Tag 800 durchgeführt.

### 5.3.2 Gesamtüberleben Responder vs. Non-Responder

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens von Respondern und Non-Respondern konnte ein deutlicher Trend beobachtet werden, dass ein Therapieansprechen unabhängig vom HRS-Typ mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,015. Das mediane Gesamtüberleben der Non-Responder betrug  $61 \pm 29$  Tage, wohingegen das mediane Überleben der Responder bei  $444 \pm 328$  Tagen lag.



**Abbildung 21** Gesamtüberleben Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,015$ )

### 5.3.3 Transplantations- und dialysefreies Überleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2

Das mediane LTx-/RRT-freie Überleben lag für HRS Typ 1 bei  $49 \pm 18$  Tage, für HRS Typ 2 waren es  $24 \pm 8$  Tage. Hier gibt es mehrfache Überschneidungen der Kaplan-Meier-Kurven, sodass die Voraussetzungen für einen Log-Rank-Test nicht erfüllt sind und kein p-Wert angegeben werden kann. Zwischen Beobachtungstag 110 und 800 lässt sich jedoch ein positiver Trend für ein besseres transplantations- und dialysefreies Überleben bei den HRS-Typ-2-Patienten erkennen. Ab Tag 800 des Follow-ups ist kein Trend für einen Überlebensvorteil zu beobachten.

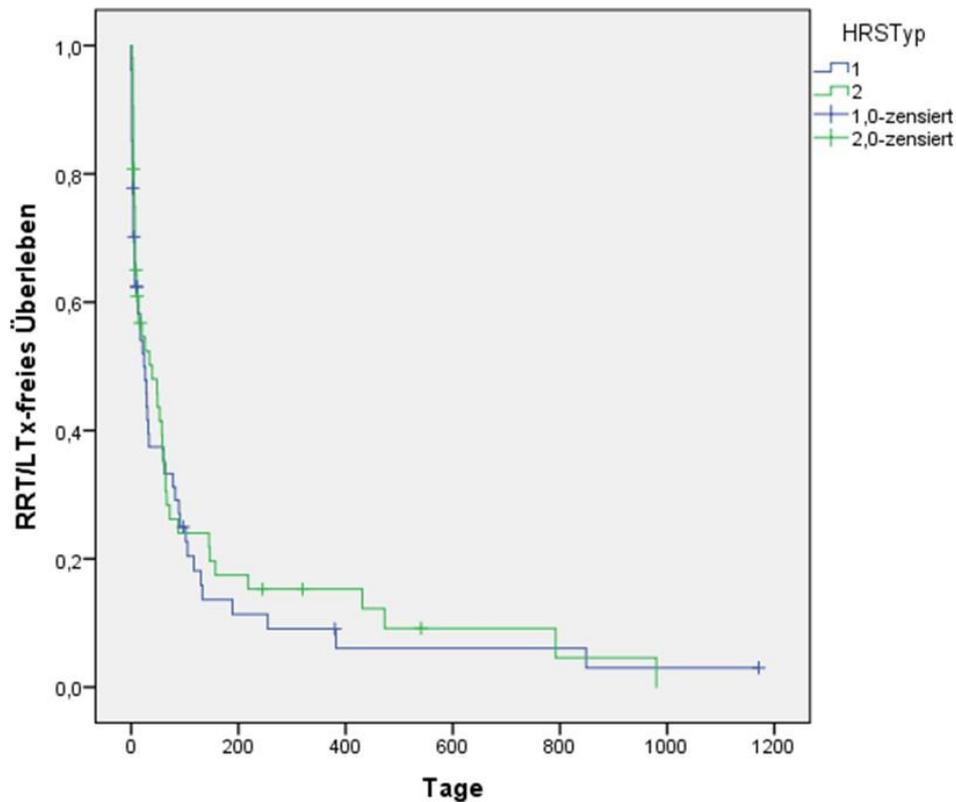
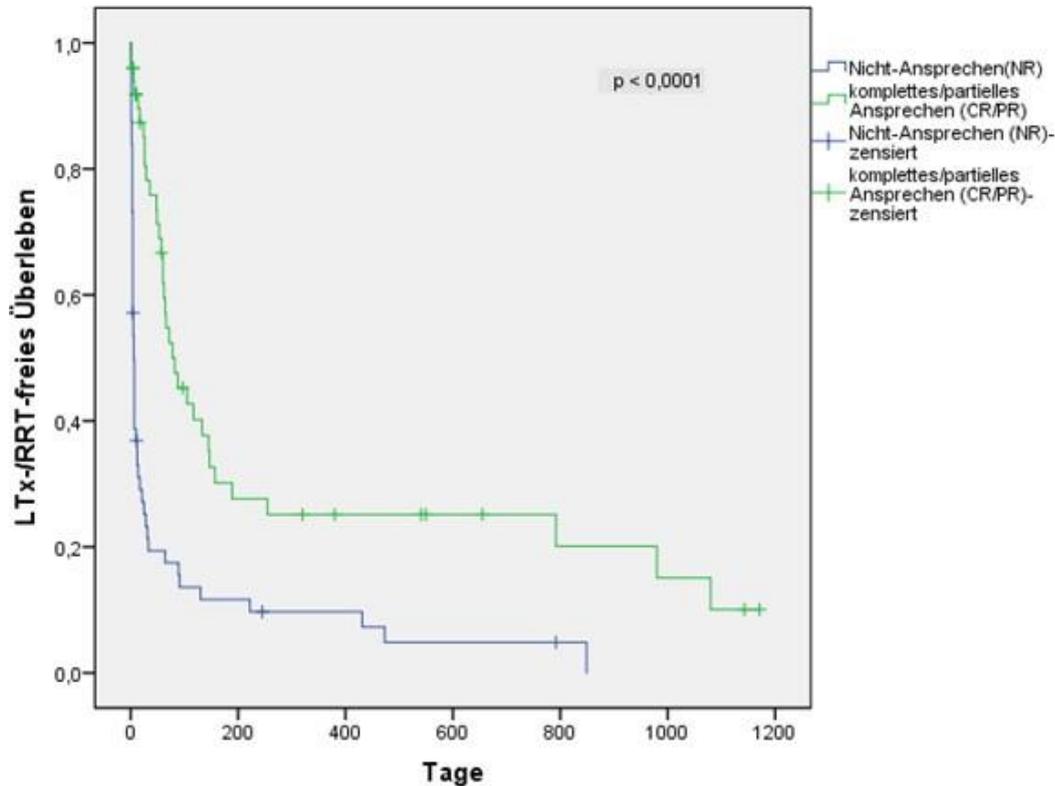


Abbildung 22 LTx-/RRT-freies Überleben HRS Typ 1 vs. HRS Typ 2 bis Follow-up-Tag 1200

### 5.3.4 Transplantations- und dialysefreies Überleben Responder vs. Non-Responder

Vergleicht man die Responder mit den Non-Respondern, sieht man unabhängig vom HRS Typ einen deutlichen Trend, dass Patienten, die auf Terlipressin ansprechen, länger ohne Dialyse oder Transplantation überleben können. Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert  $< 0,0001$ . Das mediane LTx-/RRT-freie Überleben betrug bei den Respondern  $78 \pm 21$  Tage und  $6 \pm 1$  Tage bei den Non-Respondern.



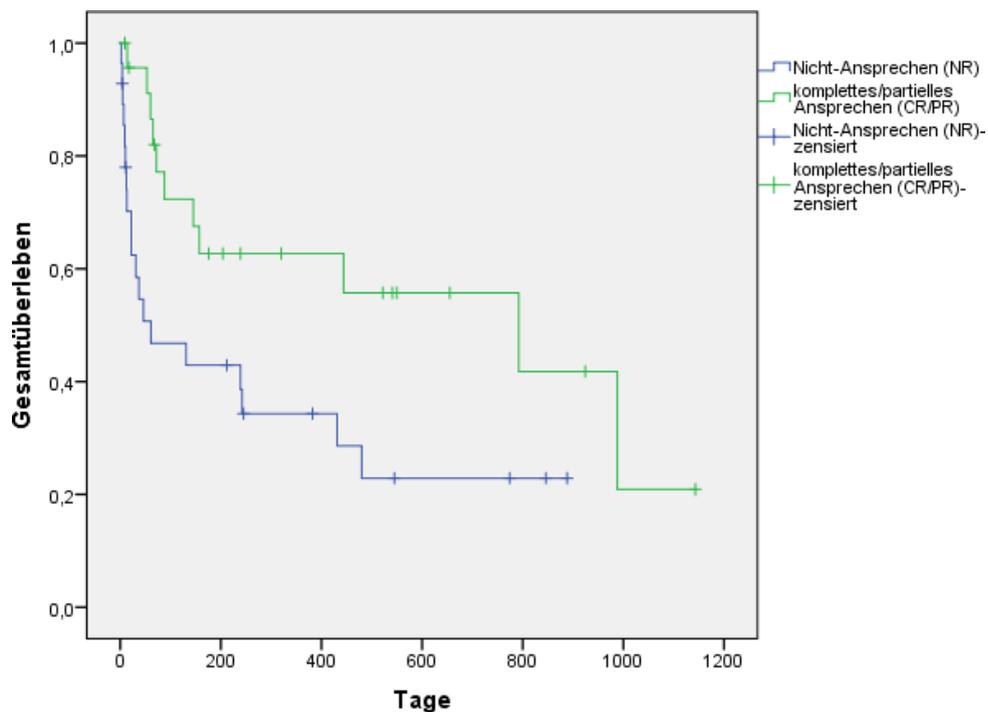
**Abbildung 23** Vergleich des LTx-/RRT-freien Überlebens Responder vs. Non-Responder ( $p < 0,0001$ )

### 5.3.5 HRS Typ 2

#### 5.3.5.1 Gesamtüberleben Responder vs. Non-Responder

Ein Therapieansprechen verbesserte das Patientenoutcome in der Gruppe der HRS-Typ-2-Patienten. Verglichen mit der Gruppe, die nicht auf Terlipressin ansprach, war das Gesamtüberleben deutlich besser in der Gruppe der Patienten, die ein komplettes oder partielles Therapieansprechen zeigten. Das mittlere Gesamtüberleben lag bei  $792 \pm 369$  Tagen für Responder und bei  $61 \pm 63$  Tagen für Non-Responder. Der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,02. Es ist eine klare Tendenz zu erkennen, dass ein Therapieansprechen mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist.

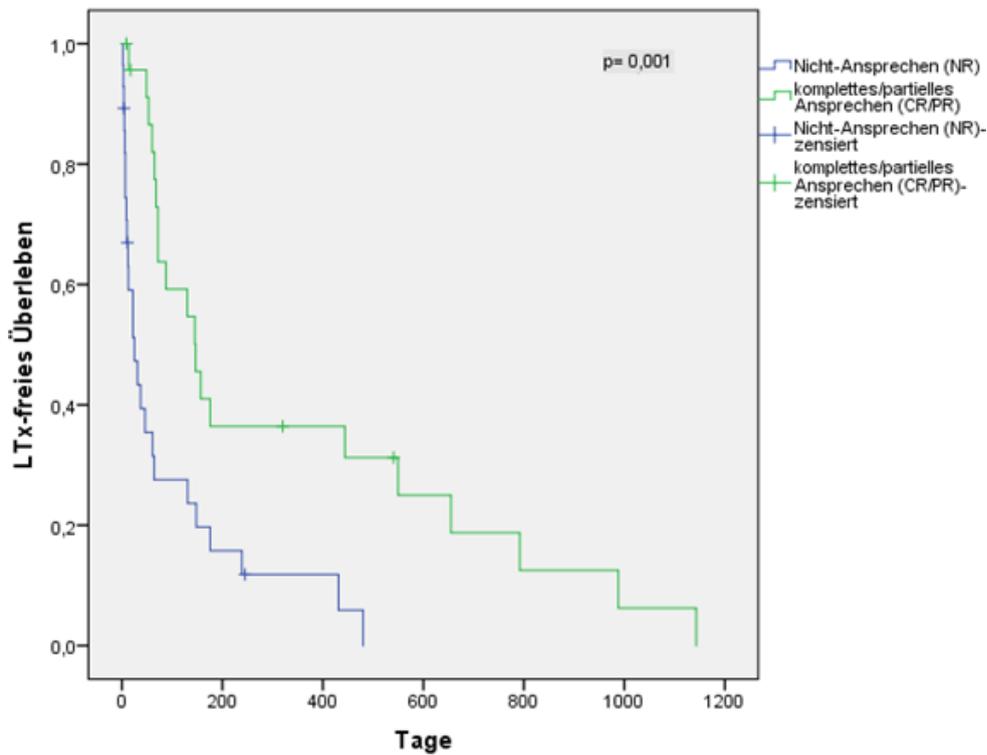
28 der 52 (53,8 %) HRS-Typ-2-Patienten sprachen nicht auf eine Therapie mit Terlipressin an. 10 dieser 28 Non-Responder (35,7 %) starben bereits während der Hospitalisierung. Von den überlebenden Non-Respondern wurden 7 (25 %) nach Versagen der Terlipressintherapie dialysiert und 3 (10,7 %) bekamen während der Hospitalisierung eine Leber transplantiert. 8 Patienten (28,6 %) erhielten einen erneuten Therapiezyklus mit Terlipressin.



**Abbildung 24** Gesamtüberleben [Tage] bei HRS Typ 2: Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,02$ )

### 5.3.5.2 Transplantationsfreies Überleben Responder vs. Non-Responder

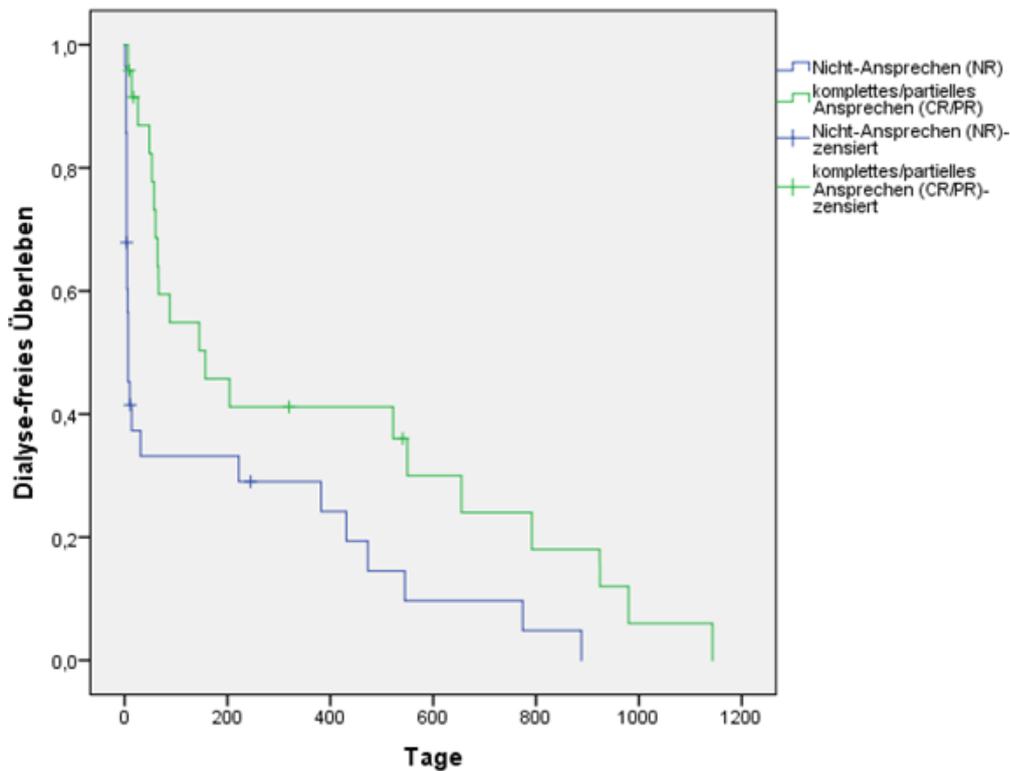
HRS-Typ-2-Patienten, die auf Terlipressin ansprachen, überlebten im Median  $147 \pm 40$  Tage ohne Lebertransplantation. Bei Patienten ohne Therapieansprechen lag das mediane Überleben bis zur Transplantation oder zum Tod bei  $25 \pm 11$  Tagen. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von  $p = 0,001$ .



**Abbildung 25** Überleben ohne Lebertransplantation [Tage] bei HRS Typ 2: Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,001$ )

### 5.3.5.3 Dialysefreies Überleben Responder vs. Non-Responder

Es zeigte sich ein Trend, dass Typ-2-Patienten, die nicht auf Terlipressin ansprechen, früher dialysepflichtig werden. Der p-Wert betrug 0,004. Das mediane dialysefreie Überleben betrug bei den Respondern  $157 \pm 80$  Tage, bei den Non-Respondern  $7 \pm 3$  Tage.



**Abbildung 26** Dialysefreies Überleben [Tage] bei HRS Typ 2: Responder vs. Non-Responder ( $p = 0,004$ )

#### 5.3.5.4 Prädiktoren für das Gesamtüberleben

Es wurden univariate Analysen mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests durchgeführt.

Diese Analysen ergaben, dass es eine relevante Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und folgenden Parametern gibt:

Das Ansprechen auf Terlipressin ( $p = 0,02$ ) und eine mögliche LTx-Listung ( $p = 0,001$ ) haben einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die klinisch-manifeste HE ( $p = 0,004$ ) hingegen beeinflusst das Gesamtüberleben negativ.

Entgegen klinischer Annahmen konnte bei den folgenden Parametern kein Trend zur Assoziation mit einem schlechteren Gesamtüberleben nachgewiesen werden:

- fortgeführter Alkoholabusus ( $p = 0,26$ )
- Vorliegen eines HCC ( $p = 0,4$ )
- HRS-Rezidiv ( $p = 0,52$ )

- höheres Lebensalter (Alter > 60, p = 0,14)
- MELD-Score > 23 (p = 0,09)

Zusätzlich wurde mit den gleichen Variablen eine multivariate Analyse anhand des Cox-Regressions-Modells durchgeführt. Voraussetzung für die multivariate Analyse war, dass sich in den Kaplan-Meier-Kurven proportionale Hazards zeigen.

Mittels Cox-Regression wurden das Ansprechen auf Terlipressin und die Leistung zur LTx bzw. das Infragekommen für eine Transplantation als unabhängige Prädiktoren für ein längeres Überleben identifiziert. Die klinisch-manifeste HE und ein MELD-Score > 23 hatten hingegen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Variablen	Tod		
	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
LTx-Fähigkeit	0.139	0.046-0.422	< 0.001
Ansprechen auf Terlipressin (CR/PR)	0.414	0.174-0.987	0.047
Klinisch-manifeste HE (≥ Grad 2, West-Haven)	3.855	1.570-9.464	0.003
MELD > 23	2.421	1.101-5.322	0.028

**Tabelle 16** Variablen mit unabhängigem, prädiktivem Wert für das Versterben von HRS-Typ-2-Patienten

Die Hazard Ratio bei Ansprechen auf Terlipressin lag für HRS Typ 2 bei 0,41 (p = 0,047). Verglichen mit den Non-Respondern haben die Responder ein um 59 % reduziertes Risiko im Beobachtungszeitraum zu versterben.

### 5.3.5.5 Prädiktoren für das transplantations- und dialysefreie Überleben

Um den Zusammenhang zwischen Überleben ohne Dialyse oder Lebertransplantation mit bestimmten klinischen Parametern zu untersuchen, wurden analog zum Gesamtüberleben univariate Analysen mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests durchgeführt.

Durch die Log-Rank-Tests konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen auf Terlipressin (p = 0,001) sowie eine HE (p = 0,004) mit dem Zeitraum bis zur Dialyseeinleitung oder Transplantation assoziiert sind. Im Falle eines Ansprechens auf Terlipressin kann die Zeitspanne bis zur Dialyseeinleitung verlängert werden. Eine hepatische Encephalo-

lopathie hingegen kann zu einer früheren Dialyseeinleitung führen. Für einen MELD-Score  $\leq 23$  ( $p = 0,05$ ) und das fehlende Vorliegen eines HCC ( $p = 0,57$ ) konnte kein relevanter Trend in der univariaten Analyse belegt werden.

In der Cox-Regressions-Analyse hingegen konnte der prädiktive Wert aller vier Variablen bestätigt werden.

Variablen	Transplantation/Dialyse/Tod		
	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
HCC	3.513	1.401-8.812	0.007
Ansprechen auf Terlipressin (CR/PR)	0.265	0.132-0.532	< 0.001
klinisch-manifeste HE ( $\geq$ Grad 2, West-Haven)	2.800	1.299-6.033	0.009
MELD > 23	2.402	1.196-4.823	0.014

**Tabelle 17** Variablen mit unabhängigem, prädiktivem Wert für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation, einer Nierenersatztherapie oder das Versterben bei HRS Typ 2

## 6. Ergebnisdiskussion

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden alle Patienten der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik untersucht, die im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ein hepatorenales Syndrom entwickelten und eine Therapie mit Terlipressin in Kombination mit Humanalbumin erhielten.

Die Terlipressintherapie bei Leberzirrhosepatienten mit HRS Typ 1 hat den Verlauf dieser Erkrankung in den letzten Jahren maßgeblich beeinflusst. Für das HRS Typ 2 war der Effekt dieser Therapie bislang weniger untersucht worden. Die meisten Kohorten mit HRS-Typ-2-Patienten waren sehr klein und lieferten widersprüchliche Ergebnisse (18, 19, 21, 22, 24, 25, 204). Nach unserem Kenntnisstand stellt unsere Kohorte mit 52 HRS-Typ-2-Patienten die bislang größte Kohorte dar, die prospektiv untersucht wurde.

In dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Terlipressin und einem verbesserten Gesamtüberleben sowie einem verbesserten dialyse- und transplantationsfreien Überleben beobachtet werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass neben bekannten Risikofaktoren wie einer hepatischen Enzephalopathie und einem hohen MELD-Score auch ein Nicht-Ansprechen auf Terlipressin bei beiden HRS-Typen mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist. Beim HRS Typ 2 wurde zusätzlich die Möglichkeit der Listung für eine Lebertransplantation als unabhängiger Prädiktor für ein längeres Überleben identifiziert.

Die Gesamtansprechraten für beide HRS-Typen wird in der Literatur im Durchschnitt mit 40-50 % angegeben (185). In unserer Studie lag die Gesamtansprechraten mit 47 % ebenfalls in diesem Bereich. Die Ansprechraten waren in beiden Gruppen vergleichbar (HRS Typ 1 49 %; HRS Typ 2 46 %). Die Rückfallrate in der HRS-Typ-2-Gruppe war jedoch deutlich höher als die in der HRS-Typ-1-Gruppe. Sie lag bei 50 % bei Patienten mit HRS Typ 2, wohingegen HRS-Typ-1-Patienten nur in 8 % der Fälle ein HRS-Rezidiv erlitten.

Klinisch gebräuchliche Patienten- und Laborcharakteristika wie Alter, Geschlecht, HCC, Serumkreatininspiegel oder Serumbilirubinspiegel waren gemäß unserer Analyse nicht geeignet das Ansprechen auf eine Terlipressintherapie vorherzusagen. Außerdem waren die Ansprechraten beider HRS-Typen vergleichbar, sodass unserer Auffassung nach ein Therapiezyklus mit Terlipressin bei beiden HRS-Typen gerechtfertigt scheint.

## 6.1 Therapie mit Terlipressin

### 6.1.1 Terlipressindosis, Applikationsform, Therapiedauer

Ursprünglich wurde Terlipressin als Bolus von 0,5-1,0 mg alle 4-6 Stunden verabreicht. Eine neuere Studie konnte zeigen, dass die kontinuierliche Infusion genauso effektiv und sogar besser verträglich ist als die Bolusgabe (173). In der aktuellen, deutschen S2k-Leitlinie werden beide Applikationsformen gleichberechtigt aufgeführt. Es wird eine Applikation von 2-4 mg/Tag für mindestens 3 Tage empfohlen. Danach sollte bei Nicht-Ansprechen maximal auf eine Tagesdosis von 12 mg gesteigert werden (65). In unserer Studie wurde Terlipressin immer als kontinuierliche Gabe über einen Perfusor verabreicht. Die kumulative, mediane Terlipressindosis betrug bei den HRS-Typ-1-Patienten 20 mg (1. Quartil 12 mg, 3. Quartil 30,5 mg) und bei den HRS-Typ-2-Patienten 24 mg (1. Quartil 14,3 mg, 3. Quartil 29,5 mg). In einer Studie von Uriz et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die benötigten Terlipressindosen für ein Therapieansprechen bei beiden HRS-Typen vergleichbar waren. Die mittlere Therapiedauer lag bei 11 Tagen für HRS Typ 1 vs. 7 Tage für HRS Typ 2. Der Unterschied in der Dauer wurde dadurch erklärt, dass die Typ-1-Patienten initial wesentlich höhere Serumkreatininspiegel aufwiesen (19). Ghosh et al. verzeichneten eine mittlere Therapiedauer von  $8,6 \pm 3,0$  Tagen. Die mittleren Tagesdosen betragen  $2,1 \pm 0,62$  mg (22).

Alessandria et al. verabreichten Terlipressin im Median 5 Tage (Spannbreite 2-10 Tage). Gestartet wurde mit einer Dosis von 6 mg pro Tag, welche bei Bedarf erhöht wurde. Eine mittlere Dosis und die verabreichte Maximaldosis wurden nicht angegeben (182).

Cavallin et al. verabreichten initial 3 mg Terlipressin pro Tag, eine mittlere Dosis war auch in dieser Studie nicht angegeben. Die mittlere Therapiedauer betrug  $8,2 \pm 4,4$  Tage (175).

Testro et al. verabreichten 4 mg Terlipressin pro Tag. Bei Bedarf wurde auf eine Maximaldosis von 8 mg/Tag gesteigert. Dies weicht von der empfohlenen Tages-Maximaldosis von 12 mg ab und könnte ein Faktor sein, der zu der geringen Ansprechrates von 20 % bei HRS-Typ-2-Patienten beigetragen hat. Das Ansprechen der HRS-Typ-1-Patienten lag hingegen bei 75,5 %. Die mediane Therapiedauer betrug 8 Tage bei den Respondern (Spannbreite 2-51 Tage) und 10 Tage bei den Non-Respondern (Spannbreite 1 bis 129 Tage). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (23).

Im Folgenden sind die Dosierungen und die Dauer der Therapie dargestellt, welche in der deutschen S3-Leitlinie von 2011 aufgeführt werden:

Autoren	Gesamttherapieerfolg	Dosierung	Therapiedauer
Solanki et al.2003 (205)	5 / 12; 42 %	1 mg Bolus/6 h $\pm$ 6 mg/d	Maximal 15 Tage
Sanyal et al. 2008 (206)	19 / 56; 34 %	1 mg/Bolus/6 h $\pm$ 6 mg/d, falls kein Therapieerfolg ab Tag 4 2 mg Bolus/6 h $\pm$ 12 mg/d	im Mittel 6,3 Tage, maximal 14 Tage
Martin-Llahí et al. 2008 (204)	10 / 23; 43 %	1 mg/Bolus/6 h $\pm$ 6 mg/d, falls kein Therapieerfolg ab Tag 4 2 mg Bolus/6 h $\pm$ 12 mg/d	im Mittel 7 Tage, maximal 14 Tage
Neri et al. 2008 (207)	21 / 26; 80 %	1 mg Bolus alle 8 h $\pm$ 3 mg/d ab Tag 8 0,5 mg Bolus alle 8 h i.v.	maximal 14 Tage

**Tabelle 18** Übersicht der Ansprechraten, Therapiedosen, Therapiedauer gemäß der deutschen S3-Leitlinie von 2011

Die in der Übersicht dargestellten Studien verabreichten Terlipressin allesamt als Bolus. Die verabreichten Dosen sind nicht einheitlich. Die angegebenen Terlipressindosen und Therapietage weisen in der Literatur generell eine große Bandbreite auf. Teilweise sind keine mittleren oder medianen Behandlungsdosen angegeben. Diese Uneinheitlichkeit erschwert es das Therapieansprechens zwischen den Studien zu vergleichen. Außerdem bestehen die Patientenkollektive überwiegend aus HRS-Typ-1-Patienten, was eine Aussage über ein effektives Behandlungskonzept bei HRS Typ 2 erschwert. Für das HRS Typ 2 wird aufgrund mangelnder Daten generell keine Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin empfohlen. Die empfohlene Therapie ist analog zum therapierefraktären Aszites bestehend aus: großvolumiger Parazentese, TIPS-Anlage und LTx (14).

Im klinischen Alltag ist eine frühe Unterscheidung zwischen HRS Typ 1 und HRS Typ 2 häufig nicht eindeutig möglich. Aufgrund mangelnder medikamentöser Therapiealternativen wird daher häufig bei beiden HRS-Typen eine Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin eingesetzt.

### 6.1.2 Ansprechen in HRS-Typ-1-Kohorten

Die Therapie mit Vasokonstriktoren, insbesondere mit Terlipressin, hat vielversprechende Ergebnisse in der Therapie des HRS Typ 1 gezeigt und wird in den aktuellen Leitlinien als Akuttherapie der Wahl empfohlen (14, 65, 165). Der Effekt der Therapie wurde durch mehrere Metaanalysen bestätigt (25, 159, 208).

Für HRS Typ 1 weisen die in der Literatur angegebenen Ansprechraten auf die Therapie mit Terlipressin eine große Spannweite auf. Sie liegen zwischen 24 % und 80 % (17, 23, 184, 205, 207, 209-213). In unserer Studie lag die Ansprechrate für HRS Typ 1 bei 48 %.

Eine der größten HRS-Typ-1-Kohorten wurde von Moreau et al. untersucht (17). Es handelt sich um eine Multicenter-Studie, die retrospektiv das Kurzzeit-Outcome von 99 Patienten analysierte. Die Diagnose wurde anhand der IAC-Kriterien von 1996 gestellt (71). In der Studie sprachen 60 % der Patienten auf die Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin an. Ein Ansprechen lag vor, wenn das Kreatinin unter 1,5 mg/dl oder um 20 % abfiel. Die Ausgangskreatininwerte unterschieden sich nicht zwischen den Respondern und den Non-Respondern ( $3,1 \pm 1,3$  mg/dl vs.  $3,3 \pm 1,5$  mg/dl,  $p = 0,64$ ) (17).

In der Studie von Neri et al. wurden 52 Typ-1-Patienten eingeschlossen. Gruppe A (26 Patienten) erhielt eine Monotherapie mit Albumin, Gruppe B (26 Patienten) erhielt eine Kombinationstherapie Terlipressin/Humanalbumin (207). Die Diagnose wurde anhand der IAC-Kriterien von 1996 gestellt (69). In Gruppe B (Kombinationstherapie) zeigten 21 (80 %) ein komplettes Ansprechen, 4 (15 %) zeigten ein partielles Ansprechen und nur ein Patient (5 %) sprach nicht auf die Therapie an. In Gruppe A (Monotherapie) zeigten nur 5 Patienten (19 %) ein komplettes und 4 Patienten (11 %) ein partielles Ansprechen. Die Änderung des Serumkreatininspiegels war signifikant höher in der Gruppe mit Kombinationstherapie ( $p < 0,001$ ). Im Unterschied zu anderen Studien wurden ältere Patienten ( $> 75$  Jahre) und HCC-Patienten nicht eingeschlossen. Die außergewöhnlich hohe Ansprechrate auf die Kombinationstherapie kann durch die Baseline-Charakteristika des Kollektivs nicht erklärt werden. Bei den Respondern lag der Kreatininspiegel bei Start der Therapie bei  $2,8 \pm 1,1$  mg/dl. Terlipressin wurde als intravenöser Bolus mit einer Dosis von 1 mg 8-stündlich für 5 Tage, gefolgt von 0,5 mg 8-stündlich für 14 Tage appliziert. Albumin wurde gewichtsadaptiert als Bolus von 20-40 g/Tag verabreicht (207).

Sanyal et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten, doppel-blinden Studie die Wirkung von Terlipressin mit einem Placebo. Es wurden insgesamt 112 Patienten (56 pro Studienarm) unter Anwendung der IAC-Kriterien von 1996 randomisiert. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich Albumin verabreicht. Analog zu anderen Studien wurde Terlipressin als Bolus (1 mg alle 6 Stunden) verabreicht (18, 214). Wenn nach 3 Tagen Therapie der Serumkreatininspiegel noch nicht um mindestens 30 % gefallen war, wurde die Dosis erhöht (2 mg alle 6 Stunden). Albumin wurde in beiden Gruppen in der gleichen Dosis verabreicht. Am ersten Tag wurden 100 g Albumin appliziert, danach 25 g/Tag ohne Gewichtsadaptation. Die maximale Therapiedauer betrug 14 Tage. 19 von 56 Patienten (34 %) sprachen auf die Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin an. In der Placebogruppe zeigten nur 7 von 56 Patienten (12,5 %;  $p < 0,05$ ) ein Ansprechen. Als Ansprechen definierten die Autoren einen Abfall der Serumkreatinins  $\leq 1,5$  mg/dl für mindestens 48 Stunden. Ein partielles Ansprechen wurde nicht definiert und somit nicht als Ansprechen auf die Therapie gewertet. Dies führt beispielsweise im Vergleich zu unserer Studie zu einer niedrigeren Ansprechrate. Eine weitere Ursache könnten die hohen Ausgangskreatininwerte darstellen. Viele Patienten wiesen bei Therapiebeginn Kreatininwerte  $\geq 7,0$  mg/dl auf (206).

Solanki et al. verglichen in einer randomisierten, einfach-verblindeten Studie ebenfalls den Effekt von Terlipressin mit einer Placebogabe bei HRS-Typ-1-Patienten. Die Kohorte war allerdings wesentlich kleiner als in der Studie von Sanyal et al. (205, 206). In jeder Interventionsgruppe befanden sich nur 12 Patienten. Alle 12 Stunden wurden je 1 mg Terlipressin als Bolus oder ein Placebo als Bolus verabreicht. Zusätzlich wurden bis Therapieende 20 g Terlipressin/Tag und 150 ml FFP alle 8 Stunden zur Volumenexpansion verabreicht. In den ersten 24 bis 48 Stunden wurde zusätzlich Dopamin in der vasodilatativen Dosis von  $\leq 4$   $\mu$ g/min gegeben. Bei den HRS-Typ-1-Patienten verbesserte Terlipressin signifikant die Nierenfunktion, gemessen anhand der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidung. Bei 5 der 12 HRS-Patienten (42 %) konnte eine Rückbildung des HRS beobachtet werden, die anderen 7 Patienten verstarben bis Tag 15. In der Placebogruppe verstarben alle 12 Patienten bis Tag 15 ( $p < 0,05$ ). Die Autoren unterstrichen, dass Terlipressin signifikant die Nierenfunktion und die Hämodynamik verbesserte. Im Vergleich zu anderen Studien wurde die Terlipressindosis nicht angepasst, wenn nach 3 Tagen kein Ansprechen beobachtet wurde (205).

In einer Multicenter-Studie von Boyer et al. an insgesamt 52 Studienzentren in Kanada und den USA wurde die Kombinationstherapie Terlipressin/Humanalbumin mit der

Kombination eines Placebos mit Humanalbumin verglichen. Hierfür wurden 97 HRS-Typ-1-Patienten in die Terlipressingruppe und 99 HRS-Typ-1-Patienten in die Placebogruppe randomisiert. Sowohl Terlipressin als auch das Placebo wurden als Bolus von 1 mg alle 6 Stunden verabreicht. An Tag 4 wurde die Dosis auf 2 mg alle 6 Stunden gesteigert, sofern kein Abfall des Serumkreatinins um mindestens 30 % verzeichnet wurde. Wenn das Serumkreatinin bis Tag 4 weiter anstieg, wurde die Therapie beendet (209). Gemäß den Empfehlungen des IAC 2007 wurden zusätzlich 20-40 mg Albumin pro Tag verabreicht (108). Die Therapiedauer wurde auf 14 Tage festgelegt. Sie wurde verlängert, wenn erstmalig an Tag 14 Kreatininwerte unter 1,5 mg/dl gemessen wurden. Bei einem Drittel der Patienten wurde die Therapie bereits am dritten Tag beendet (z.B. aufgrund von Dialyseeinleitung, LTx oder Versterben). Die Autoren unterschieden die HRS-Rückbildung und die bestätigte HRS-Rückbildung (CHRSR = confirmed HRS-reversal). Bei der CHRSR mussten zwei aufeinander folgende Kreatininwerte (mit mindestens 40 Stunden Abstand)  $\leq 1,5$  mg/dl dokumentiert worden sein. Interessanterweise gab es sowohl bei der Rückbildung des HRS als auch bei der CHRSR keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HRS-reversal: Terlipressingruppe 23,7 % vs. Placebogruppe 15,2 %,  $p = 0,13$  / CHRSR: Terlipressingruppe 19,6 % vs. Placebogruppe 13,1 %,  $p = 0,22$ ). Allerdings zeigte sich in der Terlipressingruppe ein signifikant höherer Abfall des Serumkreatinins ( $p < 0,001$ ), welcher mit einem besseren Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ) assoziiert war (209). Ein Grund für die eher niedrige Ansprechrate dieser Studie könnte sein, dass ein partielles Ansprechen nicht als Ansprechen gewertet wurde. Außerdem wurde die Therapie teilweise schon sehr früh an Tag 3 beendet. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine Gabe länger als 3 Tage die Ansprechrate erhöht (206).

Zusammenfassend kann man sagen, dass etwa bei der Hälfte der Patienten mit HRS Typ 1 die Nierenfunktion durch den Einsatz von Terlipressin und Humanalbumin verbessert werden kann. Die verzeichnete Ansprechrate hängt neben dem Therapiekonzept (Therapiedauer, Terlipressindosis) maßgeblich von der Definition eines Ansprechens ab. Albumin stellt eine unverzichtbare Co-Medikation zu Terlipressin dar. Wenn sich ein Ansprechen auf die Terlipressintherapie zeigt, sollte bis zur Normalisierung der Nierenfunktion bzw. bis zum Erreichen einer Serumkreatininkonzentration von  $< 1,5$  mg/dl therapiert werden.

### 6.1.3 Ansprechen in gemischten HRS-Typ-1-HRS-Typ-2-Kohorten und reinen HRS-Typ-2-Kohorten

Die Anzahl der Studien, die sich mit der Therapie des HRS Typ 2 mittels Vasopressoren beschäftigen, ist gering und die Fallzahlen sind sehr klein. Die Leitlinien sprechen bisher keine Empfehlung zur generellen Anwendung von Vasopressoren bei HRS Typ 2 aus. Stattdessen wird eine Therapie analog zum therapie-refraktären Aszites empfohlen (14, 108, 165). Die EASL-Leitlinie „Management of patients with decompensated cirrhosis“ aus dem Jahr 2018 bestätigt den kurzfristigen Therapieeffekt von Terlipressin bei HRS-non-AKI (= HRS Typ 2). Aufgrund der hohen Rezidivrate bei HRS Typ 2 und des fraglichen Nutzens für das Langzeitoutcome wird jedoch keine generelle Empfehlung für eine Therapie mit Terlipressin ausgesprochen (165). Im klinischen Alltag kommt die Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin indes auch bei HRS-Typ-2-Patienten häufig zum Einsatz. Die Ansprechraten in der Literatur variieren bei HRS Typ 2 zwischen 20 % und 80 % (18, 21-24, 214, 215).

Rodriguez et al. führten ein Datenbank-Review aller HRS-Typ-2-Patienten durch, die zwischen 1998 und 2014 in der Hepatologie der Clínic de Barcelona behandelt und für eine LTx-gelistet wurden (24). Die Diagnosekriterien beruhten auf den Richtlinien des IAC von 1996 (71). Die Kohorte umfasste 56 Patienten, die entweder bereits bei LTx-Listung (n = 33) oder im Verlauf ein HRS Typ 2 entwickelten (n = 23). 31 der 56 Patienten (55 %) wurden mit Terlipressin und Humanalbumin behandelt. 19 der 31 Patienten (61 %) sprachen auf die Therapie an. Die Verbesserung der Nierenfunktion war bei Therapieansprechen mit einem Anstieg des arteriellen Druckes und einer verringerten Aktivität des RAAS assoziiert (24). Die RAAS-Aktivität wurde in unserer Studie nicht untersucht. Das Ergebnis der Studie von Rodriguez et al. bestätigt die Beobachtungen früherer Studien, die gezeigt haben, dass die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin die Nierenfunktion effektiv verbessert und zu einer Rückbildung des HRS Typ 2 führt (18, 21, 22, 214, 215).

Ghosh et al. evaluierten in ihrer Studie die Sicherheit und Effizienz der Therapie mit Terlipressin im Vergleich zu Noradrenalin bei Patienten mit HRS Typ 2 (22). Die Diagnose wurde anhand der IAC-Kriterien von 2007 gestellt (108). 46 Patienten wurden auf zwei Gruppen randomisiert. Beide Gruppen erhielten einen Vasokonstriktor (Terlipressin oder Noradrenalin) kombiniert mit Humanalbumin. 17 der 23 Patienten (74 %) sprachen in beiden Gruppen auf die Therapie an (p = 1,0). Als Ansprechen wurden ein

Absinken des Serumkreatinins unter 1,5 mg/dl gewertet. Humanalbumin wurde in beiden Gruppen mit einer Dosis von 20 g/Tag verabreicht, wenn der ZVD < 18 mmHg war. Terlipressin wurde als intravenöser Bolus von 0,5 mg alle 6 Stunden verabreicht. Wenn bis Tag 3 ein relevantes Absinken des Serumkreatinins um  $\geq 1$  mg/dl ausblieb, wurde die Dosis alle 3 Tage bis maximal 2 mg alle 6 Stunden erhöht. In der Noradrenalingruppe wurde kontinuierlich Noradrenalin verabreicht. Um den Effekt der Therapie zu messen, wurden der MAP und die Urinausscheidung erfasst. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sowohl Terlipressin als auch Noradrenalin wirksame und sichere Therapeutika bei HRS Typ 2 sind (22). Die guten Ansprechraten könnten mit der Höhe des Serumkreatinins ( $2,15 \pm 0,21$  mg/dl vs.  $2,05 \pm 0,22$  mg/dl,  $p = 0,1$ ) sowie dem MELD-Score ( $21,3 \pm 2,79$  vs.  $21,0 \pm 3,28$ ,  $p = 0,5$ ) zusammenhängen. Außerdem waren die Patienten im Vergleich eher jung ( $45,8 \pm 9,2$  vs.  $48,2 \pm 10,5$ ,  $p = 0,4$ ). Patienten mit einer vorbekannten Kardiomyopathie, diabetischen Nephropathie, KHK oder pAVK wurden von der Studie ausgeschlossen.

Ortega et al. veröffentlichten eine Studie mit einer gemischten Kohorte. Es handelte sich um eine kleine Kohorte mit insgesamt 21 Patienten, wovon nur 5 Patienten ein HRS Typ 2 hatten. Ein komplettes Ansprechen, welches als Absinken des Serumkreatinins < 1,5 mg/dl definiert war, konnte bei 4 der 5 HRS-Typ-2-Patienten (80 %) beobachtet werden. Unter den HRS-Typ-1-Patienten sprachen 8 von 16 Patienten (50%) auf die Therapie an. Das Gesamtansprechen lag bei 57 % (12 von 21 Patienten). Allerdings stammt die Studie aus einer Zeit, in der noch nicht klar definiert worden war, dass Terlipressin obligat in Kombination mit Humanalbumin verabreicht werden sollte. Nur 13 Patienten der Kohorte erhielten eine Kombinationstherapie (18). Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nicht gut mit den Ergebnissen aktuellerer Studien vergleichbar.

In der Kohorte von Alessandria et al. hatten 11 Patienten ein HRS Typ 2. Die übrigen 5 Patienten litten an einem organischen Nierenversagen (21). Bei allen Patienten wurde innerhalb von 6 Monaten vor Therapiebeginn ein moderater bis schwergradiger Aszites anhand der IAC-Kriterien von 1996 diagnostiziert (71). Alle Patienten erhielten 4-stündlich einen Terlipressinbolus von 1 mg, Humanalbumin wurde als Co-Medikation in einer Dosis von 20-40 g/Tag ZVD-gesteuert verabreicht. Alle Patienten, die sich klinisch stabilisierten, bekamen anschließend einen TIPS (9 von 11 HRS-Typ-2-Patienten). Ähnlich zu unserer Kohorte hatte die Mehrheit der 11 Patienten bereits eine fort-

geschrittene Leberzirrhose. Nur 1 Patient wies noch ein Child-Stadium A auf. Die Nierenfunktion besserte sich unter der Kombinationstherapie Terlipressin/Humanalbumin bei 8 von 11 HRS-Typ-2-Patienten, was einer Ansprechrate von 73 % entspricht. Ein komplettes Ansprechen mit Abfall des Serumkreatinins unter 1,5 mg/dl konnte bei 7 der 8 Responder (88 %) beobachtet werden. Die Autoren postulierten, dass Terlipressin/Humanalbumin eine effektive Therapie für das HRS Typ 2 ist und sich die Therapie zusätzlich gut eignet, um eine Reversibilität der Nierenfunktionseinschränkung vor TIPS-Anlage zu prüfen (21).

Cavallin et al. schlossen in ihrer Multicenter-Studie Patienten mit beiden HRS-Typen ein und randomisierten sie auf zwei gemischte Gruppen. Die Zahl der HRS-Typ-2-Patienten war sehr gering (4 Patienten). Eine Gruppe erhielt Terlipressin in Kombination mit Humanalbumin (n = 27) und die andere Gruppe erhielt Midodrin, Octreotid und Albumin (n = 22). Terlipressin wurde kontinuierlich verabreicht (3 mg / 24 Stunden). Bei einem fehlenden Ansprechen wurde die Dosis nach 48 Stunden gesteigert. 55 % (19 von 27 Patienten) in der Terlipressingruppe zeigten ein komplettes Ansprechen (Serumkreatinin < 1,5 mg/dl). 15 % (4 von 27 Patienten) zeigten ein partielles Ansprechen (Absinken des Serumkreatinins um  $\geq 50$  % des Baselinewertes auf Werte > 1,5 mg/dl). Zur Ansprechrate der HRS-Typ-2-Patienten wurde keine gesonderte Angabe gemacht (175). Die Ansprechrate auf Terlipressin kombiniert mit Humanalbumin war höher als in anderen Studien (206, 215). Ursächlich könnte sein, dass in diesen Studien Terlipressin als Bolusgabe (6-stündlich oder 8-stündlich) statt kontinuierlich verabreicht wurde. Pharmako-dynamische Studien haben gezeigt, dass der Effekt von Terlipressin auf den Pfortaderdruck kürzer als 4 Stunden anhält (175).

Martín-Llahí et al. randomisierten in ihrer Studie insgesamt 46 Patienten auf zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt eine Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin, wohingegen die andere Gruppe eine Humanalbumin-Monotherapie bekam. Es handelte sich um gemischte Gruppen von HRS-Typ-1-Patienten und HRS-Typ-2-Patienten. Beide HRS-Typen wurden unabhängig voneinander randomisiert (215). Die Diagnose wurde anhand der Leitlinien von 1996 gestellt. Patienten mit bakteriellen Infektionen wurden folglich ausgeschlossen. Bei HRS-Typ-2-Patienten musste das Serumkreatinin > 1,5 mg/dl liegen (71). Terlipressin und Humanalbumin wurden analog zur Studie von Sanyal et al. verabreicht (210). Die Humanalbumindosis wurde ZVD-gesteuert zwischen 20 und 40 g/Tag verabreicht. In der Terlipressingruppe kam es bei 44 % (10 von 23 Patienten) zu einer Rückbildung des HRS. Von diesen 10

Patienten litten 6 Patienten an einem HRS Typ 1 und 4 Patienten an einem HRS Typ 2. Die Ansprechraten betragen 35 % (6 von 17 Patienten) für das HRS Typ 1 und 67 % (4 von 6 Patienten) für das HRS Typ 2. Dieser Unterschied der Ansprechraten war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,34$ ) (215).

Verglichen mit unserer Studie ist die Ansprechrate der HRS-Typ-1-Patienten etwas niedriger, wohingegen die Ansprechrate bei den HRS-Typ-2-Patienten höher liegt. Die niedrigere Ansprechrate der HRS-Typ-1-Patienten könnte mit einem kränkeren Patientenkollektiv zusammenhängen. Der mediane MELD-Score des Kollektivs lag bei  $30 \pm 9$ . In unserer Studie betragen die medianen MELD-Scores  $25,1 \pm 8,2$  (HRS Typ 1) und  $24,3 \pm 7,8$  (HRS Typ 2).

Fabrizi et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse (11 Studien, 145 Patienten) als primären Endpunkt das Ansprechen auf Terlipressin. Ein partielles Ansprechen wurde hierbei nicht als Ansprechen gewertet. Eine Subgruppenanalyse wurde nur für HRS Typ 1 durchgeführt, hier lag das Ansprechen bei 53 %. Das gepoolte Ansprechen für HRS Typ 1 und HRS Typ 2 lag bei 55 %. Obwohl nur etwa die Hälfte der Patienten ein Ansprechen zeigte, befürworteten die Autoren die Terlipressingabe. Besonders interessant an dieser Metaanalyse ist die Heterogenitätsanalyse, da sich die Studien zum HRS in ihren Therapieregimen und der Zusammensetzung der Patientenkollektive stark unterscheiden. Es wurden Faktoren wie Therapiedauer, Terlipressindosis, HRS-Typ und publiziertes Jahr der Studie analysiert. Keiner der Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt (179).

Gluud et al. veröffentlichten im Jahr 2012 eine Metaanalyse von insgesamt 5 Studien. Ziel war es den Effekt und die Sicherheit verschiedener Therapieregime zu untersuchen (Terlipressinmonotherapie/Albuminmonotherapie/Kombinationstherapie Terlipressin und Albumin / Placebogabe / keine Intervention). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Terlipressin bei HRS Typ 1 die Nierenfunktion verbessern kann. Sie stellten jedoch in Frage, ob Terlipressin im klinischen Alltag aufgrund der niedrigen Ansprechraten und der potenziellen Nebenwirkungen überhaupt angewendet werden soll. Zum Stellenwert von Terlipressin in der Therapie des HRS Typ 2 wird nichts berichtet, da nur eine der 5 analysierten Studien auch HRS-Typ-2-Patienten im Kollektiv hatte (25).

In der Metaanalyse von Wang et al. aus dem Jahr 2018 wurden insgesamt 18 Studien mit kumulativ 1011 Patienten und verschiedenen Kohorten (10 reine HRS-Typ-1-Kohorten, 5 gemischte Kohorten, 3 reine HRS-Typ-2-Kohorten) analysiert. Es wurde für das HRS Typ 1 eine Gesamtansprechrates von 32 % und für das HRS Typ 2 eine Gesamtansprechrates von 72 % ermittelt (132). Die Autoren führen dies darauf zurück, dass in den analysierten Studien mit HRS-Typ-2-Kohorten niedrigere Ausgangskreatininwerte vorlagen ( $< 2,8$  mg/dl) (22, 182, 207). Ein partielles Ansprechen wurde nur als „Verbesserung der Nierenfunktion“ bezeichnet und nicht als Ansprechen gewertet (132).

Im Jahr 2019 führten Best et al. die erste Netzwerk-Metaanalyse mit 23 Studien und kumulativ 1185 Patienten durch, die es erlaubte Interventionen bezüglich verschiedener Outcomes zu ranken. Alle Studien hatten gemäß der Analyse ein niedriges Evidenzlevel sowie ein hohes Bias-Risiko. Die Rückbildungsrate des HRS wurde unabhängig vom HRS-Typ und der Intervention (Terlipressin/Humanalbumin, Noradrenalin/Humanalbumin, Midodrin/Octreotid/Humanalbumin) mit 35 % angegeben. Gemäß dieser Analyse gibt es keine Evidenz für den Nutzen von Vasopressoren in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Rückbildung des HRS und die Zahl der durchgeführten Transplantationen. Die Autoren betonen ebenfalls die Heterogenität der Studien zur Therapie des HRS (gemischte Kohorten, reine Typ-1- oder Typ-2-Kohorten, unterschiedliche Ätiologien der Zirrhose, uneinheitliche Geschlechtsverteilung etc.) (216).

Um die bestmögliche Therapie für Patienten mit HRS Typ 1 und HRS Typ 2 zu identifizieren, wird man in Zukunft Studien mit größeren Kohorten und ausreichender, statistischer Power, sowie adäquatem, einheitlichen Studiendesign (doppel-blinde Studien) brauchen.

#### **6.1.4 Einflussfaktoren: HRS-Definition und Definition des Therapieansprechens**

Ein Therapieansprechen wurde in unserer Studie analog zur EASL-Leitlinie von 2007 definiert: Unter einem kompletten Ansprechen versteht man ein Absinken des Serumkreatinins auf Werte  $\leq 1,5$  mg/dl für mehr als 48 Stunden. Ein partielles Ansprechen besteht bei einem Absinken des Serumkreatinins um  $\geq 50$  % des Ausgangswertes auf Werte  $\geq 1,5$  mg/dl (108). In der Leitlinie von 1996 waren solche Grenzwerte für ein partielles Ansprechen noch nicht einheitlich definiert (71). Die Erfassung eines partiellen Ansprechens ist jedoch wichtig, da sich hier ein Trend bezüglich des Therapieeffektes zeigt. Wenn bei Einleitung der Therapie stark erhöhte Kreatininwerte vorliegen,

kann das Erreichen einer kompletten Remission verzögert sein. Bei einem partiellen Ansprechen kann es unter Umständen Sinn machen die Therapie fortzuführen, um ein komplettes Ansprechen zu erreichen. In unserer Studie wurden partielles und komplettes Ansprechen als „Therapieansprechen“ zusammengefasst.

Die aktuelle EASL-Leitlinie definiert ein komplettes Ansprechen als Absinken des Serumkreatinins auf einen Wert, der bis maximal 0,3 mg/dl über dem Ausgangskreatininwert liegt. Als Ausgangswert wird der letzte Kreatininwert vor der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion herangezogen. Dieser Wert kann bis zu 3 Monate alt sein. Unter einem partiellen Ansprechen versteht man den Übergang zu einem niedrigeren AKI-Stadium mit Serumkreatininwerten, die  $\geq 0,3$  mg/dl über dem Ausgangskreatininwert liegen (165).

Über die Jahre hat sich nicht nur die Definition des Therapieansprechens, sondern auch die Definition des hepatorenenalen Syndroms selbst gewandelt.

Die Leitlinie aus dem Jahr 2007 wurde gegenüber der Leitlinie von 1996 folgendermaßen aktualisiert:

- Die Kreatinin-Clearance wird nicht mehr als Diagnosekriterium angewendet.
- Ein Nierenversagen im Zuge einer bakteriellen Infektion, ohne Schocksymptomatik, schließt ein HRS nicht mehr aus und kann als HRS angesehen werden. Eine Therapie kann vor abgeschlossener Behandlung der bakteriellen Infektion begonnen werden.
- Zur Plasmaexpansion wird Albumin statt Kochsalzlösung empfohlen.
- Die Nebenkriterien der Diagnosestellung wurden komplett abgeschafft (Urinvolumen  $< 500$  ml, Urinnatrium  $< 10$  mmol/l, Serumnatrium  $< 130$  mmol/l, Urinosmolalität  $>$  Plasmaosmolalität,  $< 50$  Erythrozyten pro Sichtfeld) (108).

Diese Anpassungen ermöglichten eine frühere Therapieeinleitung, insbesondere bei Patienten mit SIRS oder Sepsis, was zu einer höheren Ansprechrates führte (217).

In ihrer Definition des HRS Typ 1 unterscheiden sich die Leitlinien nicht. Beim HRS Typ 2 weist die Leitlinie von 1996 lediglich darauf hin, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion nicht rapide, sondern moderat verläuft (71). In der Leitlinie von 2007 wurde die Definition spezifiziert. Ein HRS Typ 2 wurde als moderate, langsam progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin von 1,5-2,5 mg/d definiert, welche typischerweise mit einem therapie-refraktären Aszites vergesellschaftet ist (108). Im Jahr 2015 wurden durch den IAC erneut Anpassungen in der

Definition des HRS vorgenommen. Unter **HRS Typ 1, jetzt HRS-AKI**, versteht man eine AKI  $\geq$  Stadium 2, die auch die restlichen HRS-Diagnosekriterien erfüllt (155). Das **HRS Typ 2, jetzt HRS-non-AKI**, wird diagnostiziert, wenn der Verlauf einer CKD vorliegt und zugleich die HRS-Diagnosekriterien erfüllt sind. Von einer CKD spricht man, wenn die Patienten eine GFR  $< 60$  ml/min (pro  $1,72$  m<sup>2</sup>KÖ) für  $> 3$  Monate zeigen (11). Durch den Wandel in der Definition des HRS und des Therapieansprechens ist es schwierig Studien, die unterschiedliche Kriterien anwenden, miteinander zu vergleichen.

### 6.1.5 Prädiktoren für das Therapieansprechen

Da eine Therapie mit Terlipressin gewisse Risiken birgt und besonders das HRS Typ 2 ein hohes Rezidivrisiko aufweist, wäre es wünschenswert klinische Parameter oder Laborwerte zu identifizieren, die ein Ansprechen vorhersagen können. Dies würde einen gezielteren Einsatz dieser zudem kostspieligen Therapie ermöglichen. Alessandria et al. berechneten, dass in ihrer Studie die Therapiekosten für Terlipressin im Mittel bei  $1536 \pm 40$  Euro pro Patient lagen (182).

Viele Studien haben bereits versucht Prädiktoren für ein Ansprechen auf Terlipressin oder andere Vasokonstriktoren zu identifizieren. Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich, sodass bisher keine einheitlichen Prädiktoren definiert werden konnten.

Einige Studien beschreiben, dass niedrige Ausgangswerte des Serumkreatinins ein Therapieansprechen wahrscheinlicher machen (108, 128, 213, 218-220). Boyer et al. beobachteten bei einem Serumkreatinin  $< 3$  mg/dl eine größere Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen (221). Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, dass die Terlipressintherapie so früh wie möglich eingeleitet werden sollte, um eine möglichst hohe Ansprechrate zu erzielen.

Nazar et al. wiesen in ihrer Analyse nach, dass ein Absinken der Serumkreatininkonzentration an Tag 3 um  $\geq 0,5$  mg/dl einen Prädiktor für das Therapieansprechen darstellt (219). Andere Studien machten ähnliche Beobachtungen und stellten deshalb die These auf, dass die Terlipressingabe bei Nicht-Absinken des Kreatininspiegels an Tag 4 beendet werden sollte, um eine unnötige Exposition des Patienten zu vermeiden (210, 221, 222).

Ein weiterer Parameter, den viele Studien untersuchten, ist der MELD-Score. Dies erscheint sinnvoll, da der Serumkreatininspiegel zur Berechnung des MELD-Scores herangezogen wird und ein hohes Serumkreatinin auch zu einer Erhöhung des MELD-Scores führt. In einigen univariaten Analysen war die Höhe des MELD-Scores mit dem Therapieansprechen assoziiert (108, 206, 223). In einer multivariaten Analyse sah man hingegen keinen Zusammenhang zwischen MELD-Score und Therapieansprechen (223). Einige Studien identifizierten einen Child-Pugh-Score  $> 10$ , aber  $\leq 13$  als prädiktiven Faktor für ein Ansprechen (17, 184, 211, 223).

Zusätzlich wurden in der Literatur folgende Parameter als prädiktiv für ein Therapieansprechen identifiziert:

- Diurese am Tag der Therapieeinleitung (22, 23, 215, 223)
- Höhe der Natriumausscheidung im Urin (22)
- normwertige Leukozyten (215)
- International Normalized Ratio (108)
- niedrige Cholestaseparameter: Baseline-Bilirubin-Wert ( $< 10$  mg/dl) (108, 221, 222, 224), alkalische Phosphatase, gamma-GT (221, 222, 225)
- konstanter oder unter Therapie ansteigender MAP als Surrogate-Parameter für die Rückbildung der hyperdynamen Kreislaufsituation (22, 221, 223)
- unter Therapie sinkende Plasma-Renin-Aktivität (PRA) (213, 221)
- ACLF-Grad: 29 % Response bei Grad 3 vs. 60 % Response bei Grad 2 (226, 227)

In unserer Studie konnten keine statistisch relevanten, prädiktiven Faktoren für das Therapieansprechen ermittelt werden. Es zeichnete sich lediglich ein klinischer Trend für ein besseres Therapieansprechen bei niedrigeren Ausgangskreatininwerten ab ( $p = 0,08$ ).

Weder für **klinische Variablen** wie: Alter, Geschlecht, Vorliegen eines HCC, fortgeführter Alkoholabusus, klinisch-manifeste HE ( $\geq 2$  nach West-Haven), Diurese, systolischer und diastolischer Blutdruck noch für **Laborparameter** wie: Serumbilirubinspiegel, erniedrigte Natriumausscheidung, MELD-Score und INR konnte eine Assoziation nachgewiesen werden.

Allerdings wurde der Blutdruck nicht zentral gemessen, sondern wie im klinischen Alltag üblich peripher nach Riva-Rocci. Der MAP und die PRA wurden in unserer Studie

nicht gemessen. Es könnte sein, dass bei einem invasiven Monitoring eine Assoziation zwischen hämodynamisch-relevanten Parametern und einem Therapieansprechen darstellbar gewesen wäre. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass es aktuell schwierig ist das individuelle Therapieansprechen vorherzusagen.

#### **6.1.6 HRS-Rezidive nach Beendigung der Terlipressintherapie**

Als HRS-Rezidiv wird ein erneutes Auftreten des Nierenversagens mit Serumkreatininspiegeln  $\geq 1,5$  mg/dl nach Absetzen der vasokonstriktiven Therapie verstanden (108).

Diese Definition wurde in unserer Studie bei beiden HRS-Typen angewendet. Rodriguez et al. definierten ein Rezidiv bei HRS Typ 2 hingegen als Wiederanstieg des Serumkreatinins auf  $\geq 2$  mg/dl oder als erneuten Anstieg um  $\geq 50$  % (24). Laut Literatur beträgt die Gesamtrezidivrate beim HRS unabhängig vom HRS-Typ nach Therapiestopp ca. 20 % (9, 177). Gemäß der Metaanalyse von Sagi et al. tritt nach Beendigung der Therapie lediglich bei 8 % der HRS-Typ-1-Patienten ein Rezidiv auf (159). In der Metaanalyse von Fabrizi et al. wurde hingegen in 6 der 10 analysierten Studien bei 55 % der Patienten (gepoolt HRS Typ 1 und HRS Typ 2) ein Rezidiv beschrieben (179). Dies entspricht in etwa der Rezidivrate von 53 %, welche in der französischen Multicenter-Studie von Moreau et al. für das HRS Typ 1 herauskam (17). Es gibt jedoch auch Studien, die gar keine Rezidive bis zu 30 oder 90 Tage nach Therapiestopp beschrieben (19, 223, 228). In der Studie von Uriz et al. zeigten Patienten mit Therapieansprechen nur eine erneute Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Komplikationen wie GI-Blutung oder Sepsis. Die Kohorte beinhaltete allerdings nur 3 HRS-Typ-2-Patienten (19).

Obwohl die dokumentierten Rezidivraten stark differieren, konnte gezeigt werden, dass HRS-Typ-1-Patienten weniger zu Rezidiven neigen als HRS-Typ-2-Patienten (22, 182, 206, 223). Diese Beobachtung machten wir auch in unserer Studie. Nach initialem Ansprechen auf eine Episode mit Terlipressin/Humanalbumin konnte eine signifikant höhere Rezidivrate von 50 % (12 von 24 Patienten) bei HRS Typ 2 beobachtet werden. Die Rezidivrate lag beim HRS Typ 1 hingegen lediglich bei 8 % (2 von 26 Patienten,  $p = 0,001$ ). Die Zeit bis zum Einsetzen des Rezidivs betrug bei den insgesamt 14 Patienten im Median 19 Tage (HRS Typ 1: 5 Tage / HRS Typ 2: 25 Tage).

Alessandria et al. beobachteten sogar bei allen HRS-Typ-2-Patienten ihrer Kohorte ein HRS-Rezidiv 1 bis 3 Tage nach Absetzen der Therapie. Sie erklärten dies durch den

chronischen Charakter des HRS Typ 2. Als Reaktion auf die dauerhafte, portale Hypertension kommt es zur chronischen Aktivierung vasoaktiver Systeme. Diese kann durch Terlipressin nur temporär beeinflusst werden. Nach Absetzen der Therapie kommt es zur erneuten Aktivierung dieser Systeme, außer die portale Hypertension kann dauerhaft gesenkt werden (21). Beim HRS Typ 1 kommt es eher zu einer akuten Aktivierung. Wenn die auslösenden Faktoren beseitigt werden können, stabilisiert sich die Situation meistens und das Rezidivrisiko ist geringer.

In der aktuellen EASL-Leitlinie von 2018 wird empfohlen das erneute Auftreten eines HRS mit einem zweiten Zyklus Terlipressin und Humanalbumin zu therapieren (11). Dieses Vorgehen scheint häufig effektiv zu sein (22, 24, 191). Dies konnte auch in unserer Studie bestätigt werden. Alle 14 Rezidivpatienten erhielten einen erneuten Zyklus Terlipressin/Humanalbumin, was in 43 % zu einem erneuten Ansprechen führte. In einigen Fällen kann es auch zu chronischen Rezidiven kommen. Diese bedürfen dann einer Langzeittherapie ( $\geq 30$  Tage) mit Terlipressin/Humanalbumin unter stationären Bedingungen (177). Aktuell wird in Studien evaluiert, ob für diese Patienten ein ambulantes Therapieregime bis zu einer Lebertransplantation möglich wäre (229).

## **6.2 Outcome**

### **6.2.1 Gesamtüberleben nach Terlipressintherapie**

Der unbehandelte Verlauf des HRS geht mit einer infausten Prognose einher. Während bei intakter Nierenfunktion die 1-Jahres-/5-Jahres-Überlebensrate bei Leberzirrhose mit 85 % bzw. 57 % angegeben wird, sinkt das 5-Jahres-Überleben beim Auftreten eines HRS auf etwa 10 % (17, 230). Die mittlere Überlebensdauer ohne Therapie liegt für das HRS Typ 1 bei 2 Wochen und für das HRS Typ 2 bei 6 Monaten (18, 23, 107). Es gibt uneinheitliche Ergebnisse darüber, welchen Einfluss Terlipressin und andere Vasokonstriktoren auf die Gesamtprognose des HRS tatsächlich haben (11, 17, 23, 207, 215, 231, 232). In der hier vorliegenden Studie konnten wir eine positive Assoziation zwischen der Terlipressingabe und dem Gesamtüberleben für HRS Typ 1 und HRS Typ 2 nachweisen. Das mittlere Gesamtüberleben nach Kombinationstherapie mit Terlipressin und Humanalbumin lag für das HRS Typ 2 bei  $239 \pm 174$  Tagen und für das HRS Typ 1 bei  $89 \pm 53$  Tagen ( $p = 0,69$ ). Für alle Responder (unabhängig vom HRS-Typ) betrug das mediane Gesamtüberleben sogar  $444 \pm 328$  Tage vs.  $61 \pm 29$  Tage

bei den Non-Respondern ( $p = 0,015$ ). Das mittlere Gesamtüberleben bei den Respondern der HRS-Typ-2-Gruppe betrug  $792 \pm 369$  Tage. Auch hier lag ein relevanter Unterschied zu den Non-Respondern vor ( $p = 0,02$ ). Beide HRS-Typen profitieren laut diesen Ergebnissen von der Kombinationstherapie.

Ortega et al. gaben hingegen nur ein medianes Überleben von 40 Tagen (beide HRS-Typen gepoolt) an, wobei mehr HRS-Typ-2-Patienten bis zur LTx überlebten (18). Colle et al. verzeichneten trotz Terlipressingabe bei ihren HRS-Typ-1-Patienten nur ein medianes Überleben von 24 Tagen (211). In der HRS-Typ-1-Kohorte von Moreau et al. verstarben während der Studie 75 % (75 der 99 Patienten). Die medianen Überlebensraten betrugen 60 % an Tag 15, 40 % an Tag 30 und 28 % an Tag 60. Im Vergleich dazu betrugen die Überlebensraten bei einem natürlichen Verlauf 40 % an Tag 15, 25 % an Tag 30 und 18 % an Tag 60. So kamen sie zu dem Schluss, dass eine Terlipressintherapie das Outcome bei HRS Typ 1 verbessert (17). Neri et al. konnten in ihrer HRS-Typ-1-Kohorte ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil durch Terlipressingabe nachweisen ( $p < 0,0001$ ) (207).

Llahí et al. beobachteten in ihrer randomisiert-kontrollierten Studie mit insgesamt 46 Patienten (HRS Typ 1 und HRS Typ 2) in der Terlipressin/ Humanalbumin-Gruppe ( $n = 23$ , 17 HRS Typ 1, 6 HRS Typ 2) ein 90-Tage-Überleben von 26 %, wobei keine separaten Angaben für HRS Typ 1 und HRS Typ 2 gemacht wurden (215). In unserer Studie lag das 90-Tage-Überleben bei 42,5 % für das HRS Typ 1 und bei 51,9 % für das HRS Typ 2. Die niedrigeren Überlebensraten in der Studie von Llahí et al. sind teilweise damit erklärbar, dass der mittlere MELD-Score der Studienpatienten  $30 \pm 9$  Punkte betrug und somit deutlich höher lag als in unserem Patientenkollektiv (mittlerer MELD-Score HRS Typ 1  $25 \pm 8,2$ , HRS Typ 2  $24 \pm 7,8$ ). Es handelt sich also um ein Patientenkollektiv mit bereits höherem Mortalitätsrisiko.

Testro et al. beobachteten in ihrer retrospektiven Studie mit 69 Patienten ein medianes Überleben von 48 Tagen bei HRS Typ 1 bzw. 28 Tagen bei HRS Typ 2. Dieser offensichtliche Unterschied in der Überlebensdauer erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Insgesamt waren 70 % aller Patienten (48 von 69 Patienten) am Ende des Beobachtungszeitraums verstorben. Von den 21 Überlebenden waren überraschenderweise 81 % HRS-Typ-1-Patienten. Die HRS-Typ-2-Patienten dieser Studie hatten auch bei Therapieansprechen nur überlebt, wenn sie eine Leber transplantiert bekamen (23). Die Autoren verglichen das Überleben der HRS-Typ-2-Patienten ihrer

Kohorte mit dem anderer, kleinerer Kohorten und fanden keine hinreichende Erklärung für das schlechtere Überleben (18, 21).

In einer neueren Studie aus dem Jahr 2015 zeigte sich für das HRS Typ 2 nach Therapie mit Terlipressin/Humanalbumin immerhin eine Überlebensrate von 80 % bei Therapieende, 47 % nach 1 Monat und 35 % nach 2 Monaten (233).

In der Studie von Alessandria et al., die gepoolte Angaben für HRS Typ 1 und HRS Typ 2 enthält, wurde beobachtet, dass 82 % der Terlipressin-Responder bis zur LTx überlebten und in der Folge auch ein besseres Gesamtüberleben hatten (182).

Die Betrachtung verschiedener Metaanalysen liefert widersprüchliche Ergebnisse für den Einfluss von Terlipressin auf die Prognose von Patienten mit HRS. Manche Metaanalysen belegen den positiven Effekt von Terlipressin auf das Überleben (25, 159). Andere konnten keinen klaren Effekt nachweisen (26, 208). Einigkeit bestand darüber, dass Terlipressin zwar einerseits zu einer Verbesserung der Nierenfunktion, andererseits aber auch zu vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären und ischämischen Nebenwirkungen führt.

Gluud et al. schlossen in ihre Metaanalyse 5 randomisierte Studien mit insgesamt 345 Patienten ein (205-207, 215, 234). Die Autoren sprechen für das HRS Typ 1 von einem Überlebensvorteil durch die Terlipressintherapie im Vergleich zu einem natürlichen Verlauf der Erkrankung oder einer Albuminmonotherapie (RR 0,76, 95%-KI 0,63 - 0,91). Die Autoren merkten jedoch an, dass es wenige Daten über Nebenwirkungsrate gibt und die meisten Patienten nur bis Therapieende beobachtet wurden, weshalb Studien mit längeren Follow-up-Zeiten benötigt würden. Zur Prognose für das HRS Typ 2 nach Terlipressintherapie wurde aufgrund der geringen Patientenzahl keine Einschätzung abgegeben (25). Es gilt zu berücksichtigen, dass die analysierten Studien ganz unterschiedliche Studiendesigns hatten:

- Terlipressin vs. keine Intervention (234)
- Terlipressin vs. Albumin (207)
- Terlipressin/Albumin vs. Albuminmonotherapie (205, 206, 215)

Teilweise gab es auch Unterschiede in den verabreichten Terlipressindosen. Zwei Studien erhöhten die Dosen nicht, auch wenn eine Verbesserung der Nierenfunktion ausblieb (205, 234). Aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime sind die Überlebens-

raten der Studien nur bedingt miteinander vergleichbar und es kann keine generalisierte Aussage über den Überlebensvorteil durch eine Terlipressintherapie getroffen werden.

Gifford et al. schlossen in ihre Metaanalyse 12 RCTS mit insgesamt 700 HRS-Typ-1-Patienten ein (175, 182, 184, 205-207, 209, 213, 215, 233, 235, 236). Die Autoren konnten belegen, dass Terlipressin die Mortalität im Vergleich zur Placebogabe oder zu einem natürlichen Verlauf der Erkrankung verringert (RR 0,93, 95%-KI: 0,80 - 1,09). Im Vergleich zu Noradrenalin beobachtete man unter/ nach Terlipressintherapie eine ähnliche Sterblichkeit (RR 1,04, 95%-KI 0,74 - 1,47). Vor allem ischämische Komplikationen waren unter Terlipressin häufiger. Die Autoren machten darauf aufmerksam, dass in einigen Studien bei Patienten mit Aszites die Diagnose eines HRS Typ 1 gestellt wurde, obwohl dieser typisch für HRS Typ 2 ist. Es könnte zu Fehldiagnosen gekommen sein, die auch die Ergebnisse bezüglich des Outcomes beeinflusst haben könnten (237).

Mindikoglu et al. veröffentlichten 2018 einen Review verschiedener Metaanalysen (25, 26, 159, 179, 232, 237). Anhand dieser Analysen konnte keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate durch Terlipressin nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit einer anderen aktuellen Arbeit, die lediglich eine Verbesserung des Kurzzeitoutcomes durch Terlipressingabe beobachtete und die Therapie folglich nur als kurzfristige Maßnahme zur Stabilisierung bis zur LTx für HRS Typ 1 und HRS Typ 2 als zielführend betrachtet (238). Die Autoren bezeichneten dieses Ergebnis als logisch, da die Gabe von Vasokonstriktoren keine kausale Therapie der zugrundeliegenden Lebererkrankung darstellt. Ihrer Ansicht nach ist durch die therapeutische Intervention mit Vasokonstriktoren langfristig nur ein moderater Effekt auf ein verbessertes Gesamtüberleben zu erwarten (8).

Ein Vergleich der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur ist schwierig. Es gibt einige ältere Studien, die noch die alten IAC-Kriterien von 1996 angewendet haben (17, 18, 23, 211, 215). Die verabreichten Mengen Terlipressin/ Humanalbumin sind studienübergreifend sehr uneinheitlich. Aufgrund dieser Tatsache sind die Gesamtüberlebensraten nach Terlipressintherapie, genauso wie die Ansprechraten, nur bedingt miteinander vergleichbar. Ein weiterer Confounder ist der damalige Kenntnisstand über Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose und deren Manage-

ment. So besteht die Möglichkeit, dass eine Therapie des HRS aufgrund einer protrahierten Diagnosestellung später eingeleitet wurde und dies das Gesamtoutcome negativ beeinflusst hat.

In Zusammenschau der Ergebnisse aus der Literatur und unserer Studie kann davon ausgegangen werden, dass Terlipressin im Falle eines Therapieansprechens das Outcome der Patienten mit HRS Typ 1 und HRS Typ 2 im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankungen verbessert. Die Therapie mit Terlipressin sollte allerdings nach wie vor als Option zur Überbrückung bis zur LTx betrachtet werden und ersetzt diese nicht. Obwohl das HRS Typ 2 ohnehin durch einen milderen Verlauf gekennzeichnet ist, konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass auch diese Patientengruppe von der Terlipressintherapie profitiert. Laut neueren Metaanalysen scheint Terlipressin anderen Vasokonstriktoren, wie Noradrenalin, in Bezug auf die Reduktion des Mortalitätsrisikos nicht überlegen zu sein (8, 237).

### **6.2.2 Prädiktoren für das Gesamtüberleben**

Trotz effektiver Therapie der renalen Dysfunktion versterben viele Patienten Wochen bis Monate später an der zugrundeliegenden Leberzirrhose. Aus diesem Grund war es bereits Gegenstand vieler Studien Prädiktoren für ein besseres Langzeitüberleben nach Terlipressintherapie zu identifizieren. Die Definition einheitlicher Prädiktoren würde einen gezielteren Einsatz von Vasokonstriktoren ermöglichen.

Cavallin et al. stellten in ihren Analysen (Kohorte bestand nur aus HRS-Typ-1-Patienten) fest, dass der MELD-Score, der Child-Pugh-Score, der Grad des akuten Leberversagens (ACLF) und der CLIF-SOFA-Score<sup>3</sup>/CLIF-C-ACLF<sup>4</sup> mit dem 90-Tage-Überleben assoziiert sind. Sie führten zwei Analysen durch. Bei der ersten Analyse wurden alle Faktoren, die in die Berechnung des MELD-Scores eingehen, ausgeschlossen. In dieser multivariaten Analyse konnte das Therapieansprechen und der CLIF-C-ACLF als unabhängige Prädiktoren für das Überleben identifiziert werden. Dies stärkt die Hypothese, dass bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose das zusätzliche Versagen extra-renaler Organe (z.B. hepatische Enzephalopathie) die Prognose maßgeblich negativ beeinflusst (173). Der CLIF-SOFA-Score ist eine Modifikation des SOFA-Scores, der auf Intensivstationen erhoben wird, um den Grad der Sepsis zu evaluieren. Beim CLIF-SOFA-Score sind 6 Komponenten enthalten (Leber, Nieren,

---

<sup>3</sup> Chronic-liver-failure Sepsis-related organ failure assessment score.

<sup>4</sup> Chronic-liver failure Consortium Acute-on-chronic liver failure-Score.

Lunge, Gehirnfunktion, Gerinnung und Kreislauf). Für das Maß der Funktionseinschränkung können 0 bis 4 Punkte vergeben werden (151). Je höher der Score, umso höher das Mortalitätsrisiko. Der Goldstandard zur Einschätzung der Prognose von Patienten mit Leberzirrhose und Versagen anderer Organe sind aktuell die KDIGO-Kriterien, CLIF-SOFA-Score, SOFA-Score, SAPS 2-Score und MELD-Score (239). Der CLIF-C-ACLF-Score<sup>5</sup> kann das 1-Monats-Mortalitätsrisiko für Patienten mit Leberzirrhose und ACLF sensitiver vorhersagen als der MELD- oder Child-Pugh-Score (240, 241).

In der zweiten Analyse berücksichtigten Cavallin et al. keine prognostischen Scores, sondern verschiedene laborchemische und klinische Parameter. Hier wurde eine positive Assoziation zwischen verbessertem Gesamtüberleben, Therapieansprechen, Alter, Serumkreatinin und Serumbilirubin beschrieben (173).

Moreau et al. zeigten ebenfalls, dass das Ansprechen auf Terlipressin mit einem besseren Überleben bei HRS Typ 1 assoziiert ist. Abgesehen davon sahen sie einen Zusammenhang zwischen verbessertem Überleben und einem Child-Pugh-Score  $\leq 11$  sowie der Gabe von Albumin als Plasmaexpander. Bakterielle Infektionen während der HRS-Episode hatten einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (17). Ortega et al. bestätigten dies in ihrer Multivarianzanalyse für HRS Typ 1 und HRS Typ 2 (242).

Boyer et al. zeigten für beide HRS-Typen in univariaten Analysen, dass die ethyltoxische Genese der Leberzirrhose sowie hohe Kreatininausgangswerte und ein hoher MELD-Score einen negativen prädiktiven Wert für das Gesamtüberleben haben. In ihrer Studie sprachen auch Patienten mit einem MELD-Score  $> 30$  auf eine Therapie mit Terlipressin an. Da ein Therapieansprechen das Outcome der Patienten verbessert, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass ein hoher MELD-Score kein Ausschlusskriterium für eine Therapie mit Vasokonstriktoren sein sollte. Bei jeder Erhöhung des Serumkreatinins um 1 mg/dl stieg das Mortalitätsrisiko um 50 % an. Die alkoholische Hepatitis verdoppelte sogar das Risiko zu versterben. Diese Tatsache könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten, die aktiven Alkoholabusus betreiben, nicht für eine Transplantation gelistet werden können und so die einzige kurative Therapieoption entfällt (221).

---

<sup>5</sup> Definition: Grade 1-3, die anhand von 6 Messgrößen eingeteilt werden: Bilirubin, Kreatinin, Gehirn (West-Haven), Gerinnung (INR), arterieller Blutdruck und Sauerstoffpartialdruck. Der C-Index ist ein Konkordanzindex, der die Diskriminationsfähigkeit zum MELD- und Child-Pugh-Score angibt.

Gluud et al. kamen in ihrer Metaanalyse ebenfalls zu dem Schluss, dass ein niedriger Ausgangskreatininwert prädiktiv für ein verbessertes Überleben ist, da ein Therapieansprechen wahrscheinlicher ist (25). Es sollte allerdings beachtet werden, dass die Aussagekraft der Serumkreatininspiegel bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eingeschränkt ist. Aufgrund von Sarkopenie können die Werte falsch niedrig sein (223).

Testro et al. beobachteten, dass HRS-Typ-2-Patienten nur bis zum Ende des Follow-ups überlebten, wenn sie eine Leber transplantiert bekamen. Dies brachte sie zu dem Schluss, dass HRS-Typ-2-Patienten nur von einer Therapie mit Terlipressin profitieren, wenn sie für eine Transplantation gelistet sind. Die LTx-Listung ist somit ein prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben bei HRS Typ 2 (23).

In der Analyse von Schepke et al. (243) hatten HRS-Typ-2-Patienten keine schlechtere Prognose als Patienten mit Leberzirrhose kombiniert mit Nierenfunktionseinschränkungen anderer Ätiologien. Sie belegten in ihrer multivariaten Analyse, dass ein hoher MELD-Score und das Vorliegen eines HRS Typ 1 mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert sind. In univariaten Analysen bestand zusätzlich eine Assoziation zwischen einem schlechteren Überleben und folgenden klinischen Parametern: hohes Lebensalter, Aszites, hohe Serumkreatininspiegel, niedrige Serumnatriumspiegel und Dialyseeinleitung.

Aufgrund des negativ-inotropen Effektes wurde außerdem der potenziell negative Einfluss von  $\beta$ -Blockern auf das Gesamtüberleben kontrovers diskutiert (221, 244, 245). Obwohl die Daten diesbezüglich limitiert sind, wird empfohlen  $\beta$ -Blocker bei Verdacht auf ein hepatorenales Syndrom zu pausieren (11).

Zusammenfassend kann man sagen, dass bisher keine einheitlichen Prädiktoren für das Gesamtüberleben festgelegt werden konnten. Mehrere Studien belegten jedoch Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und folgenden Faktoren:

- dem Ansprechen auf Terlipressin (17, 23, 173, 175, 211, 242)
- der Höhe des MELD-Scores (173, 175, 221, 243)
- dem Child-Stadium (17, 173, 242)

In unseren Analysen zeigte sich in der univariaten Analyse und in der Cox-Regressions-Analyse, dass das Therapieansprechen auf Terlipressin und die LTx-Listung mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert sind. Für die klinisch-manifeste HE und

einen MELD-Score  $> 23$  zeigte sich im Cox-Regressions-Modell hingegen eine negative Assoziation. Respektive sind beide Faktoren mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert.

### **6.2.3 Transplantationsfreies Überleben**

Die Transplantation einer Spenderleber stellt bis heute die einzige kurative Therapieoption für beide HRS-Typen dar, da sie eine kausale Therapie der Leberdysfunktion und der portalen Hypertension ist (11, 116). Die 5-Jahres-Überlebensrate von HRS-Patienten, die eine Spenderleber erhalten, liegt bei ca. 60 %, wohingegen sie ohne Therapie unter 10 % liegt (55, 230). Die Wartezeiten auf der Transplantationsliste sind jedoch lange. Aufgrund der Organknappheit ist nicht für jeden Patienten rechtzeitig ein Spenderorgan verfügbar. Manche Zentren führen aus diesem Grund auch LDLTs durch, bei denen nur ein Organteilstück transplantiert wird (55). In jüngerer Vergangenheit wurde die Problematik der Organknappheit durch Skandale um Unregelmäßigkeiten bei der Organvergabe verschärft, da die Bereitschaft zur Organspende in der Bevölkerung sank (246). Aufgrund des akuten Krankheitsverlaufes sind lange Wartezeiten insbesondere für Patienten mit HRS Typ 1 fatal und viele Menschen versterben auf der Warteliste (116). Durch Terlipressin kann es gelingen die Patienten bis zu einer LTx zu stabilisieren. Allerdings bedingen die verbesserte Nierenfunktion und der Anstieg des Serumnatriums einen niedrigeren MELD-Score bzw. Na-MELD-Score. Ein geringerer MELD-Score führt dazu, dass dem Patienten ein schlechterer Rang auf der Warteliste zugeschrieben und die Transplantation verzögert wird (11). Das Ansprechen auf die Terlipressin-therapie kann demnach das kurzfristige Überleben verbessern und zugleich die einzige Chance auf eine kurative Therapie reduzieren. Diesen Sachverhalt konnten Boyer et al. in ihrer Studie belegen. Die 3-Monats-Überlebensrate der Patienten mit Therapieansprechen stimmte nicht mit der Prognose gemäß MELD-Score überein (247). Aus diesem Grund wurde postuliert, dass für Patienten mit Ansprechen auf Terlipressin spezifische Vergaberegeln definiert werden sollten, beispielsweise ohne Berücksichtigung des MELD-Scores (248). Eine andere Option wäre die Berücksichtigung des MELD-Scores vor Therapie (59, 249). Es wäre auch die Verknüpfung der Terlipressintherapie mit einem festen, maximalen Kreatininwert möglich. Dies geschieht bereits, wenn ein Patient dialysepflichtig wird. Dann fließt stets der maximal mögliche Kreatininwert (4,0 mg/dl) in die Berechnung des MELD-Scores ein (249).

HRS-Patienten haben jedoch auch nach Transplantation ein etwas schlechteres Outcome als Patienten mit Leberirrhose ohne HRS. Ihr Kurz- und Langzeitüberleben ist qualitativ und quantitativ insbesondere durch das erhöhte Blutungs- und Infektionsrisiko sowie längere Hospitalisierungszeiten etwas reduziert. Das 5-Jahres-Überleben nach Transplantation liegt bei 60 % für die HRS-Patienten. Für Nicht-HRS-Patienten liegt es bei 68 % ( $p < 0,03$ ) (55). Die Nierenfunktion vor der Transplantation ist ein entscheidender Prädiktor für das Outcome (250). Es wird empfohlen die Patienten vor der Lebertransplantation mit Vasopressoren zu behandeln, da ihr Outcome dann mit dem von Patienten ohne Nierenfunktionsstörung vergleichbar ist (251). Der Einfluss der Therapie mit Vasopressoren auf das Post-Transplantations-Überleben ergab beim HRS Typ 2 widersprüchliche Ergebnisse (24, 251). Aufgrund hoher Rezidivraten nach Therapiestopp und kontroverser Daten über den Einfluss der Therapie mit Terlipressin/Humanalbumin auf das Gesamtüberleben wird die Gabe von Terlipressin bei HRS Typ 2 (HRS-NAKI) in der aktuellen EASL-Guideline nicht empfohlen (11).

Nach der Lebertransplantation kann eine Einschränkung der Nierenfunktion zurückbleiben. Einige Faktoren wurden als ungünstig für eine Erholung der renalen Funktion identifiziert: Zeitspanne zwischen HRS-Auftreten und LTx  $> 4$  Wochen, Dialysepflichtigkeit für  $\geq 8$  Wochen und ein Ausgangskreatininspiegel  $\geq 2$  mg/dl (55). Wenn nach klinischer Einschätzung ein Risiko für bleibende Nierenfunktionseinschränkungen besteht, sollte eine simultane Leber-Nieren-Transplantation erwogen werden (252).

Unsere Studie legte den Fokus darauf zu untersuchen, wie effektiv die Terlipressintherapie bei HRS-Typ-2-Patienten ist. Ein Anhaltspunkt für die Effizienz der Therapie ist, wie lange die Patienten nach Terlipressingabe ohne Dialysepflichtigkeit oder Lebertransplantation überleben. Aus diesem Grund wurden in unserer Studie LTx-freies und RRT-freies Überleben nicht gesondert, sondern gemeinsam erfasst. Das mediane LTx-/RRT-freie Überleben für das HRS Typ 1 lag bei  $49 \pm 18$  Tagen. Für das HRS Typ 2 waren es  $24 \pm 8$  Tage ( $p = 0,29$ ).

HRS-Typ-2-Patienten überlebten bei Therapieansprechen im Median  $88 \pm 47$  Tage ohne Dialyse oder Lebertransplantation, wohingegen HRS-Typ-2-Patienten ohne Therapieansprechen ein medianes Überleben von  $7 \pm 1$  Tagen hatten ( $p < 0,0001$ ). Bei Patienten, die auf Terlipressin ansprechen, ergibt sich also ein relevanter Unterschied des LTx-/RRT-freien Überlebens durch Terlipressin, weshalb diese Therapie aus unserer Sicht auch bei HRS-Typ-2-Patienten als Überbrückungstherapie bis zu einer Le-

bertransplantation angewendet werden sollte. Auch andere Studien konnten ein besseres LTx-freies Überleben durch Terlipressin belegen (17, 18, 211, 253). In einer Analyse von Sanyal et al. gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen LTx-freiem Überleben nach Terlipressingabe und dem Überleben nach Placebogabe (43,8 % der Terlipressingruppe vs. 37,9 % in der Placebogruppe ( $p = 0,72$ )) (231). Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Analyse von Boyer et al., bei der das mediane LTx-freie Überleben bei 24 Tagen in der Terlipressingruppe und bei 21 Tagen in der Placebogruppe lag (14).

Als prädiktiv für ein längeres Überleben ohne LTx/RRT bei HRS Typ 2 zeigten sich in unserer Studie das Ansprechen auf Terlipressin ( $p = 0,001$ ), ein MELD-Score  $\leq 23$  Punkte ( $p = 0,05$ ) und wenn die Patienten nicht von einer klinisch-manifesten HE betroffen waren ( $p = 0,004$ ).

#### **6.2.4 Dialysefreies Überleben**

Wie bereits erwähnt, wurde das dialysefreie Überleben in dieser Studie gemeinsam mit dem LTx-freien Überleben analysiert. Die Datenlage in Bezug auf die Anwendung von Nierenersatzverfahren bei Patienten mit einer Leberzirrhose und deren Effekt auf das Gesamtüberleben sind widersprüchlich. Da die Wartezeiten auf ein Spenderorgan gestiegen sind, mussten mehr Nierenersatzverfahren vor Lebertransplantationen eingeleitet werden (246).

Boyer et al. beobachteten in ihrer Studie, dass nach 90 Tagen kein Patient, der auf Terlipressin angesprochen hatte, eine RRT benötigte (209).

Witzke et al. beschrieben in ihrer prospektiven Studie den Nutzen einer Hämodialyse als überbrückende Therapie bis zur Lebertransplantation bei HRS-Patienten. Das mediane Überleben lag bei 21 Tagen nach RRT (93). Nierenersatzverfahren sollten bei Patienten mit HRS Typ 1 (HRS-AKI) und HRS Typ 2 (HRS-NAKI/HRS-CKD) in Erwägung gezogen werden, wenn sie nicht auf eine Therapie mit Vasokonstriktoren ansprechen oder ein HRS-Rezidiv mit fehlendem erneutem Ansprechen präsentieren (11). Es ist davon auszugehen, dass eine frühe Dialyseeinleitung bei AKI-Patienten mit akutem Leberversagen das Überleben verbessert (254, 255). Sowohl die Hämofiltration als auch kontinuierliche Nierenersatztherapieverfahren werden angewendet. In der Literatur wurde keines der Verfahren als überlegen in Bezug auf die Prognoseverbesserung identifiziert. CRRT-Verfahren scheinen jedoch besser verträglich zu sein. Dies ist

wahrscheinlich auf die größere kardiovaskuläre Stabilität und eine langsamere Korrektur schwerer Hyponatriämien zurückzuführen (11).

Es gibt Stimmen, die fordern, dass die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten ohne Aussicht auf ein Spenderorgan aufgrund der palliativen Behandlungssituation nicht erfolgen sollte. Um unnötige Interventionen zu vermeiden, muss individuell kritisch abgewogen werden, ob ein Nierenersatzverfahren Aussicht auf Erfolg hat (187). Unabhängig von einer Transplantationsoption haben Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und dialysepflichtigem Nierenversagen ein sehr hohes Mortalitätsrisiko. Im klinischen Verlauf sollte eine wiederholte Evaluation des Patientenrisikos mittels prognostischer Scores erfolgen (188).

### **6.3 Fehlerdiskussion**

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse einer prospektiven, nicht-kontrollierten, klinischen Beobachtungsstudie. Es wurde keine randomisierte Verteilung der Patienten auf Vergleichsgruppen vorgenommen. Eine Verblindung der Studie wurde nicht durchgeführt. Die Diagnosestellung, die Indikation zur Therapieeinleitung mit Terlipressin und der Einschluss der Patienten in diese Studie erfolgte stets durch die behandelnden Ärzte. Dies geschah in Anlehnung an die im Jahr 2014 geltenden Kriterien der Fachgesellschaften (14, 108). Wie in der Ergebnisdiskussion dargestellt, hat der IAC im Jahr 2015 seine Diagnosekriterien aktualisiert und den starren Grenzwert des Serumkreatinins als Diagnosekriterium zugunsten eines dynamischen Modells verlassen. Auch die Definition von komplettem und partiellem Therapieansprechen wurde modifiziert (12). Diese Kriterien fanden in unserer Studie noch keine Anwendung. Welchen Einfluss dies auf das Patientenkollektiv und die Analysen bezüglich des Patientenoutcomes hat, ist unklar. In jedem Fall ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von publizierten Studien aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien und sehr heterogener Patientenkollektive erschwert.

Das HRS ist bis heute eine klinische Ausschlussdiagnose. Die Diagnosekriterien und die Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose in Child-Pugh-Stadien beinhalten klinische Parameter, deren Einschätzung interindividuell abweichen kann. Dies gilt insbesondere für die Bestimmung des Aszitesgrades oder des Enzephalopathiegrades. Um die Interobserver-Variabilität zu reduzieren, wurde die Diagnose von zwei Gastroenterologen unabhängig voneinander gestellt.

Die Serumkreatininspiegel spielen bei der Diagnosestellung und der Beurteilung des Therapieansprechens eine zentrale Rolle. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass alle auf Kreatinin basierten Formeln die wahre GFR bei Zirrhosepatienten überschätzen. So wird wahrscheinlich die Prävalenz vor allem von HRS-AKI (=Typ 1 HRS) bei Krankenhauspatienten unterschätzt (256). Außerdem kann es Unterschiede zwischen den Messwerten einzelner Labore geben. Die Kreatininspiegel unserer Patienten wurden alle im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz gemessen.

Eine weitere potenzielle Fehlerquelle ist die Dokumentation der Daten, da die Überprüfung der Diagnosestellung anhand von analogen Patientenakten erfolgte. Die Dokumentation von Diurese, Blutdruck, Nebenwirkungen oder der verabreichten Dosen von Terlipressin und Humanalbumin erfolgte durch das klinische Personal. Individuelle Arbeitsweisen auf den Stationen sowie im Labor können die Ergebnisse beeinflussen.

Der Blutdruck wurde in unserer Studie peripher gemessen. Eine Bestimmung des Serumalbuminspiegels, der Plasma-Reinin-Aktivität oder des zentralen MAPs ist nicht erfolgt. Einige Patienten hatten aufgrund der Langzeitinfusionstherapie einen ZVK. Die zentralvenösen Drücke wurden jedoch nicht in den Patientenakten dokumentiert. Möglicherweise wurden so Zusammenhänge zwischen hämodynamisch relevanten Parametern und einem Ansprechen auf Terlipressin nicht erkannt.

Unser Kollektiv bestehend aus insgesamt 106 Patienten mit 52 HRS-Typ-2-Patienten übersteigt die Fallzahl vieler prospektiver und retrospektiver Studien zum Thema HRS. Um die Aussagekraft noch weiter zu steigern, wird man in Zukunft allerdings noch größere Fallzahlen und längere Beobachtungszeiträume benötigen.

Im Statistikeil wurden in dieser Arbeit vornehmlich explorative Analysen vorgenommen und es ist keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt worden. Folglich konnten wir nur Trends nachweisen und keine statistische Signifikanz.

## 7. Zusammenfassung

Das hepatorenale Syndrom ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose. Trotz moderner Medizin führt das HRS ohne Lebertransplantation auch heute noch sehr häufig zum Tod (8). Unbehandelt versterben die Patienten mit einem HRS Typ 1 (HRS-AKI) innerhalb weniger Tage bis Wochen und Patienten mit einem HRS Typ 2 (HRS-non-AKI) innerhalb weniger Monate (18, 23, 107). HRS Typ 1 und HRS Typ 2 sind keine unterschiedlichen Verlaufsformen eines Syndroms, sondern vielmehr zwei verschiedene Entitäten (112). Das HRS ist auch heute noch eine Ausschlussdiagnose und deshalb eine diagnostische und therapeutische Herausforderung für das Behandlungsteam.

Während des Verlaufes unserer Studie von April 2013 bis Februar 2016 gab es wichtige Anpassungen der IAC-Diagnosekriterien und neue pathophysiologische Erkenntnisse (8, 12). Das HRS Typ 1 ist traditionell durch eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion binnen 2 Wochen mit Kreatininwerten über 2,5 mg/dl charakterisiert (71, 116). Beim HRS Typ 2 treten hingegen langsamere Verläufe über mehrere Wochen mit Kreatininwerten zwischen 1,5 und 2,5 mg/dl auf (120). Abgesehen von der dauerhaft eingeschränkten Nierenfunktion wird bei diesen Patienten ein rezidivierender, therapierefraktärer Aszites beobachtet (71, 110, 121).

Die aktualisierten Diagnosekriterien aus dem Jahr 2015 haben die starren Grenzwerte zugunsten eines dynamischen Modells verlassen. Dieses Modell berücksichtigt mehrere Kreatininwerte - entscheidend ist hierbei wie stark der Kreatininwert im Vergleich zum Ausgangswert ansteigt und nicht, ob er über einem bestimmten Grenzwert liegt (12, 154). Das HRS bleibt eine Ausschlussdiagnose. Bevor die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms gestellt werden kann, muss eine AKI diagnostiziert werden (12, 178, 257). Mit der AKI-Diagnose geht eine Ätiologieabklärung einher, die zwischen HRS, intrarenaler AKI und postrenaler AKI unterscheidet. Es sollte beachtet werden, dass mehrere AKI-Typen gleichzeitig vorliegen können. Ein HRS kann beispielsweise in eine akute Tubulusnekrose übergehen (8). Als HRS Typ 2 (HRS-non-AKI) werden nun alle HRS-Formen aufgefasst, die einen eher chronisch progredienten Verlauf nehmen (HRS-CKD) und die nicht die Kriterien einer AKI erfüllen (11, 153). Ziel dieser Anpassungen ist es bessere Ansprechraten durch eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung zu erzielen.

Pathophysiologisch geht die Vasodilatationshypothese davon aus, dass reaktiv aufgrund der portalen Hypertension eine periphere Gefäßerweiterung ausgelöst wird. Als Folge kommt es zu einer renalen Minderperfusion des Nierenparenchyms, da die Niere versucht durch Konstriktion der Nierenarterien den Perfusionsdruck und somit die glomeruläre Filtrationsrate aufrechtzuerhalten (107-109). Neuere Forschungsergebnisse stellen zusätzlich die Inflammationshypothese auf. Man geht davon aus, dass systemische Entzündungsvorgänge an der Entstehung des HRS beteiligt sind (146). Sowohl bei der Manifestation des acute-on-chronic liver failure als auch bei der Entstehung des HRS spielen Entzündungskaskaden, ausgelöst durch die Translokation von Darmbakterien und die Ausschüttung von Endotoxinen, eine Rolle (8).

Das HRS wurde traditionell als potenziell reversibles, funktionelles Nierenversagen definiert. Der rein funktionelle Charakter wird heute allerdings angezweifelt, da eine strukturelle Nierenschädigung aufgrund der Invasivität selten bioptisch ausgeschlossen wird (258, 259). Spezifische und sensitive Biomarker für die Diagnosestellung des HRS sind im klinischen Alltag noch nicht verfügbar (8). Es konnten bereits einige AKI-Biomarker identifiziert werden, die bei der ATN stärker ansteigen als beim HRS oder bei der prärenalen Azotämie (NGAL, IL18, liver-type fatty acid binding protein, kidney injury molecule 1) (260). Bisher konnten jedoch keine gültigen Grenzwerte für die Anwendung dieser Biomarker definiert werden (11). Die Diagnosestellung basierend auf der Kombination verschiedener Biomarker ist vielversprechend und sollte für die Zukunft weiter evaluiert werden.

Der Grundpfeiler der Akuttherapie des HRS ist die Anwendung von Vasokonstriktoren kombiniert mit Humanalbumin (11, 14, 108). Diese Therapieoption hat den Verlauf der Erkrankung in den letzten Jahren maßgeblich beeinflusst. Ziel ist es der splanchnischen Vasodilatation entgegenzuwirken, die renale Durchblutung zu verbessern und durch Humanalbumin eine Volumenexpansion mit Erhöhung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens zu erreichen. Als Goldstandard in der Therapie des HRS Typ 1 (HRS-AKI) gilt die Gabe von Terlipressin oder Noradrenalin (8). Es konnte gezeigt werden, dass Noradrenalin und Terlipressin gleich wirksam in Bezug auf die HRS-Rückbildung sind (44). Die Therapie sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, da sich in vielen Studien gezeigt hat, dass ein besseres Ansprechen bei niedrigeren Kreatininwerten erzielt werden kann (108, 128, 179, 221, 222).

Im Gegensatz zum HRS Typ 1 ist der Effekt von Terlipressin für das HRS Typ 2 weniger gut belegt. In der deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2011 sowie in der aktuellen

Leitlinie aus dem Jahr 2019 wird beim HRS Typ 2 eine Therapie analog zum therapie-refraktären Aszites empfohlen (14, 65). Es gibt allerdings einige Studien, die nahelegen, dass die Kombinationstherapie mit Humanalbumin und Terlipressin beim HRS Typ 2 ebenfalls eine effektive Therapie zur Verbesserung der Nierenfunktion darstellt (18, 22, 24, 182, 214). Das Ziel unserer Observationsstudie war es bei HRS-Typ-2-Patienten den Effekt der Terlipressintherapie auf die Nierenfunktion sowie auf das Gesamtüberleben zu untersuchen und mit den Ergebnissen der Patienten mit HRS Typ 1 zu vergleichen. Außerdem sollten Prädiktoren identifiziert werden, die ein Therapieansprechen vorhersagen können, um einen effizienteren Einsatz von Terlipressin zu ermöglichen.

In unserer Gesamtkohorte wurde unabhängig vom HRS-Typ ein Therapieansprechen bei insgesamt 50 der 106 Patienten (47%) beobachtet. Die Terlipressingabe führte bei 48 % der HRS-Typ-1-Patienten und 46 % der HRS-Typ-2-Patienten zur Rückbildung des HRS ( $p = 0,84$ ). Das Ansprechen war also in beiden Gruppen vergleichbar. Unserer Auffassung nach ist die Gabe von Terlipressin folglich auch bei Patienten mit HRS Typ 2 gerechtfertigt. Die EASL-Leitlinie aus dem Jahr 2018 schreibt, dass Terlipressin in Kombination mit Humanalbumin auch bei HRS Typ 2 eine effektive Therapie ist. Allerdings wird betont, dass die Terlipressingabe aufgrund kontroverser Daten in Bezug auf die Langzeitprognose und die Prognose nach LTx bei HRS-Typ-2-Patienten dennoch nicht empfohlen wird. Ein weiteres Manko der Terlipressintherapie bei HRS Typ 2 sind hohe Rezidivraten nach Therapiestopp (11). In unserer Studie konnte diese Beobachtung bestätigt werden (50 % Rezidive bei HRS Typ 2 vs. 8 % Rezidive bei HRS Typ 1,  $p = 0,001$ ). Andere Studien gaben Rezidivraten bei HRS Typ 2 von 35 % bis > 50 % an (182, 184). Die höheren Rezidivraten sind am wahrscheinlichsten durch die Pathophysiologie des HRS Typ 2 erklärbar. Das HRS Typ 1 verläuft akut und wird häufig durch potenziell-reversible Ereignisse wie eine SBP oder GI-Blutung ausgelöst (9, 83, 117). Das HRS Typ 2 entsteht im Zuge von chronischer, portaler Hypertension mit refraktärem Aszites (107, 112). Die Terlipressintherapie kann die chronische Aktivierung der vasoaktiven Systeme und die portale Hypertension nur temporär verbessern und stellt keine kausale Therapie dar (21).

Aufgrund der großen Anzahl von Patienten, die nicht auf eine Therapie mit Terlipressin ansprechen, wäre es wünschenswert diese Patienten frühzeitig zu identifizieren und ihnen gegebenenfalls eine höhere Priorität auf der Warteliste für eine Spenderleber zuzuordnen. Terlipressin könnte so gezielter eingesetzt werden. Das Auftreten poten-

zieller Nebenwirkungen (vor allem kardiovaskulärer Ereignisse) könnte ebenfalls reduziert werden (182, 213, 223). Zusätzlich könnten so die hohen Therapiekosten verringert werden. Bei der Gabe von 1,9 mg Terlipressin/ Tag für 15 Tage entstehen durchschnittlich Kosten von 804 US-Dollar ohne Mitberücksichtigung der Kosten für das Humanalbumin (22). Unsere Studie konnte leider keinen klinischen Parameter identifizieren, der ein Ansprechen vorhersagen kann. Trotz verschiedenster Ergebnisse einzelner Studien sind auch durch die Fachgesellschaften bisher keine Prädiktoren definiert worden.

Über den Einfluss von Terlipressin auf das Gesamtüberleben gibt es unterschiedliche Daten. Es gibt Metaanalysen, die einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben nachweisen konnten (25, 232, 237). Andere kamen zu dem Schluss, dass diese Therapie keinen relevanten Überlebensvorteil erbringt (8, 26, 179). Die meisten Studien bestanden aus reinen HRS-Typ-1-Kohorten oder gemischten HRS-Typ-1-Typ-2-Kohorten (17, 23, 133, 175, 182, 184, 205, 207, 209, 211-213, 215). Für das HRS Typ 2 zeigte sich in unserer Studie bei Therapieansprechen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ( $792 \pm 369$  Tage bei Ansprechen vs.  $61 \pm 63$  Tage bei Nicht-Ansprechen,  $p = 0,02$ ) sowie des LTx/RRT-freien Überlebens ( $88 \pm 47$  Tage bei Ansprechen vs.  $7 \pm 1$  Tage bei Nicht-Ansprechen,  $p < 0,001$ ). Ein niedriger MELD-Score ( $< 23$ ), die LTx-Listung sowie das Fehlen einer klinisch-manifesten HE waren in unserer multivariaten Analyse mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Terlipressin in knapp 50 % der Fälle zu einer Rückbildung des HRS Typ 2 mit Verbesserung der Nierenfunktion führt. Das individuelle Ansprechen ist schwer vorherzusagen. Außerdem kommt es bei HRS Typ 2 wesentlich häufiger zu Rezidiven als bei HRS Typ 1. Anhand der Ergebnisse dieser Studie kommen wir zu dem Schluss, dass ein Therapiezyklus mit Terlipressin unabhängig vom HRS-Typ gerechtfertigt ist, da das Therapieansprechen mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht. Das Therapieansprechen könnte künftig als Prädiktor für die Prognose der HRS-Typ-2-Patienten herangezogen werden. Um die Langzeiteffekte von Terlipressin besser beurteilen zu können, werden künftig größere Kohorten mit längeren Beobachtungszeiträumen und standardisierten Studiendesigns nötig sein. Obwohl Vasopressoren die Nierenfunktion effektiv verbessern können, sollte es Anspruch der medizinischen Forschung sein die Ansprechraten weiter zu verbessern. Neue Erkenntnisse im Bereich der Pathophysiologie zeigen potenzielle neue Ansatzpunkte für die Pharmakotherapie auf, mit denen es gelingen kann Alternativen zur Therapie mit Vasokonstriktoren zu entwickeln.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*. 2013;58(3):593-608.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
4. Eurostat. Todesursachen — standardisierte Sterberate, EU-28, 2016 (pro 100 000 Einwohner) HLTH19-DE.png [Web Page]. 2020 [updated 2020, January 28; cited 2020 September 6]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Todesursachen\\_%E2%80%94\\_standardisierte\\_Sterberate,\\_EU-28,\\_2016\\_\(pro\\_100\\_000\\_Einwohner\)\\_HLTH19-DE.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Todesursachen_%E2%80%94_standardisierte_Sterberate,_EU-28,_2016_(pro_100_000_Einwohner)_HLTH19-DE.png).
5. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2012;57(2):399-420.
6. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):154-81.
7. Trautwein C, Zeuzem S. Komplikationen der Leberzirrhose. *Der Gastroenterologe*. 2016;11(1):1-3.
8. Mindikoglu AL, Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(2):162-77. e1.
9. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(998):662-70.
10. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S93-103.
11. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018.
12. 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.
13. Gonwa TA, Poplawski S, Paulsen W, Braitbord 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.
14. Gerbes A, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr M, et al. German S3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(6):749-79.
15. Ginès P. Management of Hepatorenal Syndrome in the Era of Acute-on-Chronic Liver Failure: Terlipressin and Beyond. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1525-7.
16. Saner FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE. Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007;1(2):207-17.
17. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122(4):923-30.
18. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):941-8.
19. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal of hepatology*. 2000;33(1):43-8.
20. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver international*. 2013;33(1):16-23.

21. 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. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2002;14(12):1363-8.
22. 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.
23. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(10):1535-40.
24. Rodriguez E, Pereira GH, 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 Transplantation*. 2015;21(11):1347-54.
25. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *The Cochrane Library*. 2012.
26. 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.
27. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-3.
28. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
29. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond "Cirrhosis" A Proposal From the International Liver Pathology Study Group. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;137(1):5-9.
30. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91.
31. Sivanathan V, Kittner J, Sprinzl M, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, et al. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;139(36):1758-62.
32. Bahr MJ, Manns MP. Leberzirrhose. *Der Internist*. 1999;40(12):1308-22.
33. 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):85-91.
34. Schneider MD, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Leberzirrhose. *Der Gastroenterologe*. 2016;11(1):34-9.
35. Huber M, Schwarz W, Vogl T, Zeuzem S. Klinik der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen sowie diagnostische Fragestellungen. *Der Radiologe*. 2001;41(10):840-51.
36. Berg T. Diagnostik bei erhöhten Leberwerten. *Der Gastroenterologe*. 2009;4(6):557.
37. Hauslaib S, Jaspers N, Mertens J, Michels G, Stenner M. Leitsymptomorientierte Sonographie. *Sonographie—organ- und leitsymptomorientiert*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 221.
38. Dauth N, Vermehren A, Bojunga J. Hormonstörungen bei Lebererkrankungen Hormone disorders in liver diseases. *Der Gastroenterologe*. 2017;12(6):453-63.
39. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinical chemistry*. 2004;50(8):1344-55.
40. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-8.
41. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e44930.
42. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-74.
43. Schepke M, Reichel C, Ziske C, Spengler U, Caselmann W, Sauerbruch T. Leberzirrhose-Komplikationen und Therapie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2001;126(36):978-81.

44. Maruyama H, Yokosuka O. Pathophysiology of portal hypertension and esophageal varices. *International journal of hepatology*. 2012;2012.
45. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(3):e10-e8.
46. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2254-61.
47. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2010;53(4):762-8.
48. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
49. Lerschmacher O, Koch A, Streetz K, Trautwein C, Tacke F. Management der dekompensierten Leberzirrhose auf der Intensivstation. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2013;108(8):646-56.
50. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2007;46(5):927-34.
51. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):823-32.
52. Goetz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol*. 2017;55:883-936.
53. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(12):2842.
54. Bosch J, Masti R, Kravetz D, Bruix J, Gaya J, Rigau J, et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4(6):1200-5.
55. Low G, Alexander G, Lomas D. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology research and practice*. 2015;2015.
56. Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1828-34.
57. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-8.
58. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology International*. 2018;12(1):122-34.
59. 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.
60. Arroyo V, Fernandez-Esparrach G, Gines P. Diagnostic approach to the cirrhotic patient with ascites. *Journal of hepatology*. 1996;25:35.
61. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion*. 1985;31(4):189-93.
62. 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.
63. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *Journal of hepatology*. 2003;39(2):187-92.
64. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut*. 2009.

65. 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“. *Z Gastroenterol.* 2019;57(05):611-80.
66. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;113(2):579-86.
67. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech 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.
68. 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.
69. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23(1):164-76.
70. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver International.* 2004;24(5):457-64.
71. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology.* 1996;23(1):164-76.
72. Bellot P, Welker M-W, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *Journal of hepatology.* 2013;58(5):922-7.
73. Bureau C, Adebayo D, de Rieu MC, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *Journal of Hepatology.* 2017;67(5):940-9.
74. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of hepatology.* 2000;32(1):142-53.
75. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of hepatology.* 2014;60(1):197-209.
76. Soriano G, Castellote J, Álvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: A retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *Journal of Hepatology.* 2010;52(1):39-44.
77. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases 2: Springer; 1999. p. 11-30.*
78. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *Journal of hepatology.* 2011;55(3):574-81.
79. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35(1):140-8.
80. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of hepatology.* 2000;32(1):142-53.
81. Castellote J, Girbau A, Maisterra S, Charhi N, Ballester R, Xiol X. Spontaneous bacterial peritonitis and bacterascites prevalence in asymptomatic cirrhotic outpatients undergoing large-volume paracentesis. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2008;23(2):256-9.
82. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology.* 2003;37(4):897-901.
83. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forn 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.
84. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forn 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.

85. Nobre SR, Cabral JEP, Gomes JJF, Leita MC. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2008;20(12):1176-81.
86. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis—in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1232-6.
87. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551-61.
88. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(2):340-4.
89. Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N, Bordes M, Richardet J-P, Leluan G. Carriage of *Staphylococcus aureus* and of Gram-Negative Bacilli Resistant to Third-Generation Cephalosporins in Cirrhotic Patients A Prospective Assessment of Hospital-Acquired Infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001;22(7):427-32.
90. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1310-24.
91. Gustot T, Fernandez J, Szabo G, Albillos A, Louvet A, Jalan R, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2017;67(5):1031-50.
92. Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology*. 2013;57(6):2448-57.
93. Häussinger D, Sies H. Hepatic encephalopathy: Clinical aspects and pathogenetic concept. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2013;536(2):97-100.
94. Fasel JH, Bourquain H, Peitgen H-O, Majno PE, Bioulac-Sage P, Le Bail B, et al. *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*. 2007.
95. Kircheis G, Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie. *Der Gastroenterologe*. 2016;11(1):4-15.
96. Häussinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochemical Journal*. 1990;267(2):281.
97. Görg B, Schliess F, Häussinger D. Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2013;536(2):158-63.
98. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008;57(8):1156-65.
99. Shah NJ, Neeb H, Zaitsev M, Steinhoff S, Kircheis G, Amunts K, et al. Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging. *Hepatology*. 2003;38(5):1219-26.
100. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
101. Parsons-Smith B, Summerskill W, Dawson A, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *The Lancet*. 1957;270(7001):867-71.
102. Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 2011;140(2):478-87. e1.
103. Kircheis G, Häussinger D. Management of hepatic encephalopathy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(s3).
104. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(2):221-5.
105. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(12):1071-81.

106. Kircheis G, Wettstein M, Vom Dahl S, Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine–L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2002;17(4):453-62.
107. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1658-76.
108. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56(9):1310-8.
109. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:109-14.
110. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1658-76.
111. Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology*. 2001;34(6):1242-51.
112. 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.
113. Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal Syndrome: A Severe, but Treatable, Cause of Kidney Failure in Cirrhosis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(6):874-85.
114. Arroyo V, Fernandez J, Gines P, editors. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Seminars in liver disease*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
115. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(5):1066-79.
116. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362(9398):1819-27.
117. 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.
118. Planas R, Ginès P, Arroyo V, Llach J, Panés J, Vargas V, et al. Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis: Results of a randomized study. *Gastroenterology*. 1990;99(6):1736-44.
119. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):671-6.
120. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):810-8.
121. 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.
122. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24(2):451-9.
123. Lenz K. Hepatorenal syndrome—is it central hypovolemia, a cardiac disease, or part of gradually developing multiorgan dysfunction? *Hepatology*. 2005;42(2):263-5.
124. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42(2):439-47.
125. Wiest R, Groszmann RJ, editors. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance 1999: © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
126. Iwao T, Oho K, Sakai T, Tayama C, Sato M, Nakano R, et al. Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;27(5):817-23.
127. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric Oxide and Portal Hypertension: Its Role in the Regulation of Intrahepatic and Splanchnic Vascular Resistance. *Semin Liver Dis*. 1999;19(04):411-26.
128. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):460-7.
129. Martin PY, Gines 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.

130. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1120-6.
131. Maroto A, Gines A, Salo J, Claria J, Gines P, Anibarro L, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology*. 1994;20(4 Pt 1):839-44.
132. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(16):e0431.
133. Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2007;46(5):935-46.
134. Genzini T, Torricelli FC. Hepatorenal syndrome: an update. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(1):50-6.
135. Ruiz-del-Arbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11502-21.
136. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology*. 1989;97(5):1304-12.
137. Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome. *Dig Dis*. 2005;23(1):47-55.
138. Dundar HZ, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol*. 2015;4(2):277-86.
139. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*. 1998;27(1):35-41.
140. Lauth WW. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatology Research*. 2007;37(11):891-903.
141. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.
142. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, et al. Renal failure in the patient with cirrhosis: The role of active vasoconstriction. *The American Journal of Medicine*. 1970;49(2):175-85.
143. Cardenas A, Gines P. Therapy insight: Management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(6):338-48.
144. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al. Recovery from Hepatorenal Syndrome after Orthotopic Liver Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1973;289(22):1155-9.
145. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):23.
146. Angeli P, Tonon M, Pilutti C, Morando F, Piano S. Sepsis-induced acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Hepatology international*. 2016;10(1):115-23.
147. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury. *Shock (Augusta, Ga)*. 2014;41(1):3.
148. 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 International*. 2013;33(3):398-409.
149. Shah N, Dhar D, ElZahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol*. 2012;56(5):1047-53.
150. Moreau R, Lebrech D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology*. 2003;37(2):233-43.
151. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37. e9.

152. 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 International*. 2017;92(5):1058-70.
153. 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;gut. 2010.236133.
154. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138.
155. Wong F, Angeli P. New diagnostic criteria and management of acute kidney injury. *Journal of Hepatology*. 2017;66(4):860-1.
156. 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.
157. Markwardt D, Holdt L, Steib C, Benesic A, Bendtsen F, Bernardi M, et al. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2017;66(4):1232-41.
158. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, Kumar G, Bhadoria AS, Sarin SK. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: A prospective cohort study. *Liver Int*. 2018;38(4):654-64.
159. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):880-5.
160. Strassburg CP, Manns MP. Lebertransplantation. *Der Internist*. 2009;50(5):550-60.
161. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(5):1179-85.
162. Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Busutil RW. The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. *Am Surg*. 1991;57(12):806-9.
163. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(12):A-662-A-73.
164. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of Acute Kidney injury. *Liver International*. 2018.
165. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
166. Gines P, Torre A, Terra C, Guevara M. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(s3):57-62.
167. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver International*. 2000;20(1):51-9.
168. Colson PH, Virsolvy A, Gaudard P, Charrabi A, Corbani M, Manière MJ, et al. Terlipressin, a vasoactive prodrug recommended in hepatorenal syndrome, is an agonist of human V1, V2 and V1B receptors: Implications for its safety profile. *Pharmacological Research*. 2016;113:257-64.
169. Lenz K, Buder R, Lohr G, Piringer P, Voglmayr M. Hepatorenales Syndrom bei dekompensierter Leberzirrhose. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2016;111(5):440-6.
170. Sola E, Lens S, Guevara M, Martín-Llahí M, Fagundes C, Pereira G, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension. *Hepatology*. 2010;52(5):1783-90.
171. 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.
172. 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.

173. 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.
174. Gerbes AL, Huber E, Güllberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to iv bolus administration. *Gastroenterology*. 2009;137(3):1179.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(6):935-44.
180. Saner F, Kavuk I, Lang H, Biglarnia R, Frühauf N, Schäfers R, et al. Terlipressin and gela fundin: safe therapy of hepatorenal syndrome. *European journal of medical research*. 2004;9(2):78.
181. Hunter RW, Ivy JR, Bailey MA. Glucocorticoids and renal Na<sup>+</sup> transport: implications for hypertension and salt sensitivity. *The Journal of physiology*. 2014;592(8):1731-44.
182. 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.
183. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*. 2002;36(2):374-80.
184. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol*. 2012;56(6):1293-8.
185. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World journal of hepatology*. 2017;9(6):293.
186. 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.
187. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1279-90.
188. Staufer K, Roedl K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients—outcome and clinical implications. *Liver International*. 2017;37(6):843-50.
189. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert 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.
190. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*. 2010;59(7):988-1000.
191. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(6):588-601.
192. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. Model for end-stage liver disease. *Der Chirurg*. 2008;79(2):157-63.
193. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*. 2003;52(1):134-9.

194. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42(1):S100-S7.
195. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003;52(6):879-85.
196. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987;7(4):660-4.
197. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
198. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
199. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transplantation*. 2005;11(3):261-3.
200. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
201. Freeman RB, Jr., Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2000;6(5):543-52.
202. Mindikoglu AL, Opekun AR, Mitch WE, Magder LS, Christenson RH, Dowling TC, et al. Serum Creatinine in Female Patients with Cirrhosis Unfairly Bias Liver Transplant Wait List Ranking: Implications for Elimination of Gender Disparities in Access to Orthotopic Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S1120.
203. Cancer Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 2006 [updated March, 27.2020; cited 2020 September, 16]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
204. Martín–Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz 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.
205. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(2):152-6.
206. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360-8.
207. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and Albumin in Patients with Cirrhosis and Type I Hepatorenal Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(3):830-5.
208. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Terlipressin for Hepatorenal Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *The International Journal of Artificial Organs*. 2009;32(3):133-40.
209. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1579-89.e2.
210. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia–Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1360-8.
211. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiati E, Bernuau J, Barrière E, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(8):882-8.
212. Heidemann J, Bartels C, Berssenbrügge C, Schmidt H, Meister T. Hepatorenal syndrome: outcome of response to therapy and predictors of survival. *Gastroenterology research and practice*. 2015;2015.
213. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1689.

214. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol*. 2000;33(1):43-8.
215. Martín-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.
216. Best LMJ, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Tng EL, Csenar M, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(9).
217. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):955-61.
218. 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.
219. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219-26.
220. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Recent advances in the management of hepato-renal syndrome (HRS). *Acta clinica Belgica Supplementum*. 2007(2):393-6.
221. 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.
222. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219-26.
223. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1293-8.
224. Ximenes RO, Helou C, Barbeiro DF, Souza H, Migita B, D'ALBUQUERQUE LC, et al., editors. Urinary NGAL biomarker predicts non response to therapy with albumin and terlipressin in patients with hepatorenal syndrome. *Hepatology*; 2016: WILEY-BLACKWELL.
225. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Solà E, et al. SAT-034 - Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1, Supplement):S572.
226. 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*. 2018.
227. Piano S, Schmidt H, Ariza X, Amoros A, Romano A, Solà E, et al. Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(1):e54.
228. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*. 1999;30(4):870-5.
229. Gow PJ, Ardalan ZS, Vasudevan A, Testro AG, Ye B, Angus PW. Outpatient terlipressin infusion for the treatment of refractory ascites. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(7):1041.
230. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(11):1385-94. e1.
231. Sanyal A, Boyer T, Frederick R, 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(11):1390-402.
232. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(2):94-102.

233. Srivastava S, Shalimar, Vishnubhatla S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(4):276-85.
234. Yang Y, Dan Z, Liu N, Liu M. Efficacy of terlipressin in treatment of liver cirrhosis with hepatorenal syndrome. *J Inter Intensive Med*. 2001;7:123-5.
235. Silawat FN, Shaikh MK, Lohana RK, Devrajani B, Shah S, Ansari A. Efficacy of terlipressin and albumin in the treatment of hepatorenal syndrome. *World Appl Sci J*. 2011;12:1946-50.
236. Tavakkoli H, Yazdanpanah K, Mansourian M. Noradrenalin versus the combination of midodrine and octreotide in patients with hepatorenal syndrome: randomized clinical trial. *International journal of preventive medicine*. 2012;3(11):764.
237. Gifford F, Morling J, Fallowfield J. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(5):593-603.
238. Sridharan K, Sivaramkrishnan G. Vasoactive agents for hepatorenal syndrome: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Journal of general internal medicine*. 2018;33(1):97-102.
239. Sun D-Q, Zheng C-F, Liu W-Y, Van Poucke S, Mao Z, Shi K-Q, et al. AKI-CLIF-SOFA: a novel prognostic score for critically ill cirrhotic patients with acute kidney injury. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(1):286.
240. McPhail MJW, Shawcross DL, Abeles RD, Chang A, Patel V, Lee G-H, et al. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Scoring System. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(7):1353-60.e8.
241. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*. 2014;61(5):1038-47.
242. Ortega R, Gines 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):941-8.
243. Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver international*. 2006;26(7):834-9.
244. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52(3):1017-22.
245. Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Medical hypotheses*. 2012;79(1):53-5.
246. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2012;16(1):R23.
247. 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 transplantation*. 2011;17(11):1328-32.
248. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna A, Spada M, et al. A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a “blended principle model”. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(10):2552-61.
249. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2012;57(5):1135-40.
250. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(5):1179-85.
251. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40(1):140-6.

252. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8 th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2012;16(1):R23.
253. Angeli P. Prognosis of hepatorenal syndrome—has it changed with current practice? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20:44-6.
254. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):122-33.
255. 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.
256. 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 International*. 2015;35(9):2108-14.
257. O'Leary J, Levitsky J, Wong F, Nadim M, Charlton M, Kim W. Protecting the kidney in liver transplant candidates: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(9):2516-31.
258. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallée M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver International*. 2010;30(5):725-32.
259. Wadei H, Geiger X, Cortese C, Mai M, Kramer D, Rosser B, et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(12):2618-26.
260. 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.
261. Nguyen-Tat M, Jäger J, Rey JW, Nagel M, Labenz C, Wörns M-A, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. *United European gastroenterology journal*. 2019;7(4):529-37.

## 9. Danksagung



## 10. Lebenslauf

### **Persönliche Angaben**

Julia Jäger

### **Berufserfahrung**

### **Ausbildung**

