

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

Klinische Implikationen der neuen Klassifikation des Hepatorenalen Syndroms für die  
Versorgung von PatientInnen mit Leberzirrhose

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

Vorgelegt von

Tijen Michelle Yolcu  
aus Darmstadt

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 10.07.2024

Für meine Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	V
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Ziel der Dissertation.....	3
2 Literaturdiskussion zum HRS .....	5
2.1 Pathophysiologie des HRS .....	5
2.1.1 Hyperdynamische Zirkulation und Peripher-arterielle Vasodilatation bei Leberzirrhose.....	5
2.1.2 Kardiale Dysfunktion.....	8
2.1.3 Systemische Inflammation.....	9
2.2 Klassifikationen des hepatorenen Syndroms (HRS).....	10
2.2.1 Historischer Abriss.....	10
2.2.2 Einteilung und Definition in HRS-Typen durch den ICA 1996.....	10
2.2.3 Modifizierung des HRS-Typ-1 und -Typ-2.....	11
2.2.4 Limitationen der alten Definition.....	12
2.2.5 Ausblick und Etablierung einer neuen Klassifikation .....	15
2.2.6 Klassifikation in HRS-AKI und HRS-non-AKI .....	16
2.3 Diagnostik des HRS.....	20
2.3.1 Diagnostischer Algorithmus .....	20
2.3.2 Biomarker .....	22
2.4 Therapie .....	23
2.4.1 Medikamentöse Therapie .....	23
2.4.2 Interventionelle Therapie .....	25
2.4.3 Transplantation.....	26
2.5 Prognose .....	26
2.6 Prävention .....	27
3 Material und Methoden .....	29
3.1 Beschreibung des Datensatzes .....	29
3.2 Untersuchte PatientInnen-Charakteristika.....	30
3.3 Untersuchte Laborparameter .....	30
3.4 Gruppeneinteilungen .....	32
3.4.1 HRS-Typ-1 und Typ-2.....	32
3.4.2 HRS-AKI und HRS-non-AKI.....	33
3.4.3 Responder und Non-Responder .....	34
3.5 Statistik.....	34
3.6 Abbildungen.....	35
4 Ergebnisse .....	35
4.1 Beschreibung der Gesamtkohorte .....	35

4.1.1	PatientInnen-Charakteristika.....	35
4.1.2	Laborchemische Parameter bei der stationären Aufnahme.....	36
4.1.3	Parameter bei Therapiebeginn .....	40
4.1.4	Therapieverlauf.....	45
4.1.5	Therapieansprechen.....	51
4.2	Vergleich der Einteilungen .....	60
4.2.1	Diagnose des Acute Kidney Injury .....	60
4.2.2	Zeitpunkt der Diagnosestellung .....	60
4.3	Überlebenszeitanalysen.....	66
4.3.1	Gesamtüberleben .....	66
4.3.2	Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (RRT).....	68
4.3.3	TIPS-Anlage .....	70
4.3.4	Zeitpunkt der Lebertransplantation .....	71
5	Diskussion.....	72
5.1	Vergleich der PatientInnen-Kollektive bei Aufnahme.....	72
5.2	Therapieverlauf.....	74
5.3	Therapiefreies Intervall .....	75
5.4	Serumkreatinin-Dynamik.....	76
5.5	Therapieansprechen.....	77
5.5.1	Definitionen des Therapieansprechens.....	77
5.5.2	Responses-Raten-Vergleich .....	79
5.5.3	Einfluss der Höhe des Serumkreatinin-Wertes auf das Therapieansprechen..	81
5.6	Überlebenszeitanalysen.....	82
5.6.1	Gesamtüberleben .....	82
5.6.2	Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (RRT).....	83
5.6.3	TIPS-Anlage .....	84
5.6.4	Zeitpunkt der Lebertransplantation .....	85
5.7	Klinische Praktikabilität der neuen Einteilung.....	86
5.8	Limitationen .....	86
5.9	Schlussfolgerung .....	87
6	Zusammenfassung.....	89
7	Literaturverzeichnis .....	91
8	Anhang .....	97
9	Danksagung.....	96
10	Tabellarischer Lebenslauf .....	97

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACKD	Akut-auf-Chronisches-Nierenversagen
AKD	subakute Nierenfunktionsstörung
AKI	Acute Kidney Injury
ATN	Akute Tubuläre Nekrose
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C-reaktives Protein
DAMPS	Damage-Associated Molecular Pattern
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
FENa	Fraktionierte Natriumexkretion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HE	Hepatische Enzephalopathie
HPF	High power field
HRS	Hepatorenales Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
ICA	International Club of Ascites
IgA	Immunglobulin-A
IL-6	Interleukin 6
IL-18	Interleukin 18
INR	International Normalized Ratio
i.v.	Intravenös
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcome
KG	Körpergewicht
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
non-AKI	Non-Acute Kidney Injury
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NO	Stickstoff-Monoxid
PAMPS	Pathogen-Associated Molecular Pattern
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RRT	Renal Replacement Therapy
SBP	Spontan Bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung

SE	Standardfehler
TIPS	Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TLR	Toll-Like-Rezeptoren
VCAM-1	Vaskuläres Zelladhäsionsprotein-1
V.	Vena

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auslöser einer Leberzirrhose, erstellt und modifiziert mit BioRender.com.....	2
Abbildung 2: peripher arterielle Vasodilatation und RAAS-Aktivierung als Pathomechanismus, erstellt und modifiziert mit BioRender.com .....	7
Abbildung 3: Systemische Inflammation als Auslöser des Hepatorenalen Syndroms (HRS), erstellt und modifiziert mit BioRender.com .....	10
Abbildung 4: Klinische Leitlinie zur HRS-AKI-Diagnostik (adaptiert nach 37).....	21
Abbildung 5: schematische und angiographische Darstellung eines Transjugulären portosystemischen Shunts, übernommen und modifiziert aus (58) .....	25
Abbildung 6: Versuchsablauf und Gruppeneinteilungen .....	33
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Gruppen des Hepatorenales Syndroms (HRS) – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury .....	36
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Model of End Stage Liver Disease (MELD) Scores bei der stationären Aufnahme im Gesamtkollektiv .....	37
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Model of End Stage Liver Disease (MELD) Scores bei der stationären Aufnahme bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (links) bzw. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	38
Abbildung 10: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	39
Abbildung 11: Serumbilirubin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	40
Abbildung 12: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) bei Therapiestart – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	41
Abbildung 13: Serumharnstoff-Werte (mg/dl) bei Therapiestart – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	43
Abbildung 14: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score (Punkte) bei Aufnahme und bei Therapiestart – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (oben) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (unten) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	44
Abbildung 15: Serumkreatinin-Dynamik bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und 2 (oben) bzw. HRS-AKI und -non-AKI (unten) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	47
Abbildung 16: Serumharnstoff-Dynamik bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und 2 (oben) bzw. HRS-AKI und -non-AKI (unten) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	49
Abbildung 17: Responder-Anteil im Gesamtkollektiv – Unterscheidung von Complete (CR) und Partial (PR) Response .....	51
Abbildung 18: Complete + Partial Response (CR + PR) bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI AKI = Acute Kidney Injury; CR = Complete Response, PR = Partial Response; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	52
Abbildung 19: Complete Response bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	54
Abbildung 20: Serumkreatin-Werte (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom.....	55
Abbildung 21: Serumharnstoff-Werte (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom.....	56

Abbildung 22: C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom.....	58
Abbildung 23: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom.....	59
Abbildung 24: Subgruppeneinteilung der PatientInnen in HRS-non-AKI und -AKI in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zur HRS-Typ-1/2-Gruppe AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	60
Abbildung 25: Serumkreatinin-Dynamik in mg/dl im Zeitverlauf im Gesamtkollektiv CI = Konfidenzintervall. ....	61
Abbildung 26: Serumkreatinin-Dynamik in mg/dl im Zeitverlauf – HRS-Typ-1 vs. HRS-AKI CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	62
Abbildung 27: Anstieg der Serumkreatinin-Werte von der stationären Aufnahme bis 48 h nach der stationären Aufnahme – HRS-Typ-1/2 vs. HRS-AKI/non-AKI CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	63
Abbildung 28: Anstieg der Serumkreatinin-Werte von 48 h nach der stationären Aufnahme bis zur Therapieeinleitung – HRS-Typ-1/2 vs. HRS-AKI/non-AKI CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	64
Abbildung 29: Anstieg der Serumkreatinin-Werte innerhalb 48 h nach der stationären Aufnahme um < 0,3 mg/dl bzw. > 0,3 mg/dl bei PatientInnen mit HRS-Typ-1/2 und um < 0,3 mg/dl bzw. > 0,3 mg/dl zwischen Serumkreatinin-Ausgangswert und Therapiebeginn bei PatientInnen mit HRS-AKI/nonAKI AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	65
Abbildung 30: Serumkreatinin-Dynamik bis zum Therapiestart – HRS-Typ-2 vs. HRS-non-AKI CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	66
Abbildung 31: Gesamtüberleben in Monaten (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	67
Abbildung 32: Dialysefreies Überleben in Tagen (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom .....	69
Abbildung 33: TIPS-freies Überleben in Tagen (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; TIPS = Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt.....	70
Abbildung 34: Lebertransplantation-freies Überleben in Tagen (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom.....	71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionskriterien für ein Akutes Nierenversagen (AKI) des International Club of Ascites (ICA) von 2015, entnommen und übersetzt aus (4) .....	17
Tabelle 2: Gegenüberstellung der Klassifizierungen der Nierenfunktionsstörung im Rahmen des Hepatorenalen Syndroms modifiziert nach (13):.....	19
Tabelle 3: Child-Pugh-Score Berechnung.....	32
Tabelle 4: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score bei der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich .....	37
Tabelle 5: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich .....	38
Tabelle 6: Serumbilirubin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich	39
Tabelle 7: Therapiebeginn (d) nach der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich.....	40
Tabelle 8: Serumkreatinin-Werte (in mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich .....	41
Tabelle 9: Anstieg der Serumkreatinin-Werte (mg/dl) zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn – Gruppenvergleich .....	42
Tabelle 10: Serumbilirubin-Werte (mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich .....	42
Tabelle 11: Serumharnstoff-Werte (mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich.....	42
Tabelle 12: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score-Anstieg (Punkte) zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn – Gruppenvergleich .....	43
Tabelle 13: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich.....	43
Tabelle 14: C-reaktives-Protein (CRP) (mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich.....	45
Tabelle 15: Leukozyten-Anzahl (/µl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich .....	45
Tabelle 16: Therapiedauer (d) – Gruppenvergleich .....	45
Tabelle 17: Kumulative Terlipressin-Dosis (mg) – Gruppenvergleich.....	45
Tabelle 18: Kumulative Albumin-Dosis (g) – Gruppenvergleich .....	46
Tabelle 19: Serumkreatinin-Abnahme (mg/dl) von Therapiebeginn bis Tag 3 der Therapie – Gruppenvergleich.....	46
Tabelle 20: Serumkreatinin-Wert (mg/dl) an Tag 3 – Gruppenvergleich .....	46
Tabelle 21: Serumkreatinin-Wert (mg/dl) bei Therapieende – Gruppenvergleich .....	46
Tabelle 22: Serumharnstoff-Wert (mg/dl) an Tag 3 der Therapie – Gruppenvergleich .....	48
Tabelle 23: Serumharnstoff-Wert (mg/dl) bei Therapieende – Gruppenvergleich.....	48
Tabelle 24: Serumnatrium-Wert ( mmol/l) bei Therapieende – Gruppenvergleich.....	50
Tabelle 25: C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl) bei Therapieende – Gruppenvergleich.....	50
Tabelle 26: Leukozyten-Anzahl (/nl) bei Therapieende – Gruppenvergleich .....	50
Tabelle 27: Abnahme des Serumkreatinin-Wertes (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder .....	55
Tabelle 28: Abnahme des Serumharnstoff-Wertes (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder .....	56
Tabelle 29: Zunahme des Serumnatrium-Wertes (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder .....	57
Tabelle 30: Abnahme des C-reaktiven Proteins (CRP (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder .....	57
Tabelle 31: Serumkreatinin-Abnahme (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder .....	59
Tabelle 32: Serumkreatinin-Dynamik 3 Monate vor der stationären Aufnahme bis zum Therapiebeginn – HRS-Typ-1 vs. HRS-AKI.....	62
Tabelle 33: Serumkreatinin-Dynamik 3 Monate vor der stationären Aufnahme bis zum Therapiebeginn – HRS-Typ-2 vs. HRS-non-AKI.....	65
Tabelle 34: Kategoriale PatientInnen-Charakteristika bei der stationären Aufnahme.....	97
Tabelle 35: Nominale PatientInnen-Charakteristika bei der stationären Aufnahme der Subgruppen HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2 .....	94
Tabelle 36: Nominale PatientInnen-Charakteristika bei der stationären Aufnahme der Subgruppen HRS-AKI und HRS-non-AKI.....	95

# 1 Einleitung

Beim Hepatorenalen Syndrom (HRS) handelt es sich um eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose mit fatalen Folgen für betroffene PatientInnen. Bisher wurde das HRS in HRS-Typ-1 und -Typ-2 eingeteilt. (1) HRS-Typ-1 beschreibt ein schnelles Voranschreiten eines akuten Nierenversagens, bei dem die Serumkreatinin-Konzentration sich innerhalb von zwei Wochen auf über 2,5mg/dl verdoppelt. Das HRS-Typ-2 ist charakterisiert durch ein moderates Nierenversagen, bei dem die Serumkreatinin-Konzentration zwischen 1,5 bis 2,5mg/dl liegt.

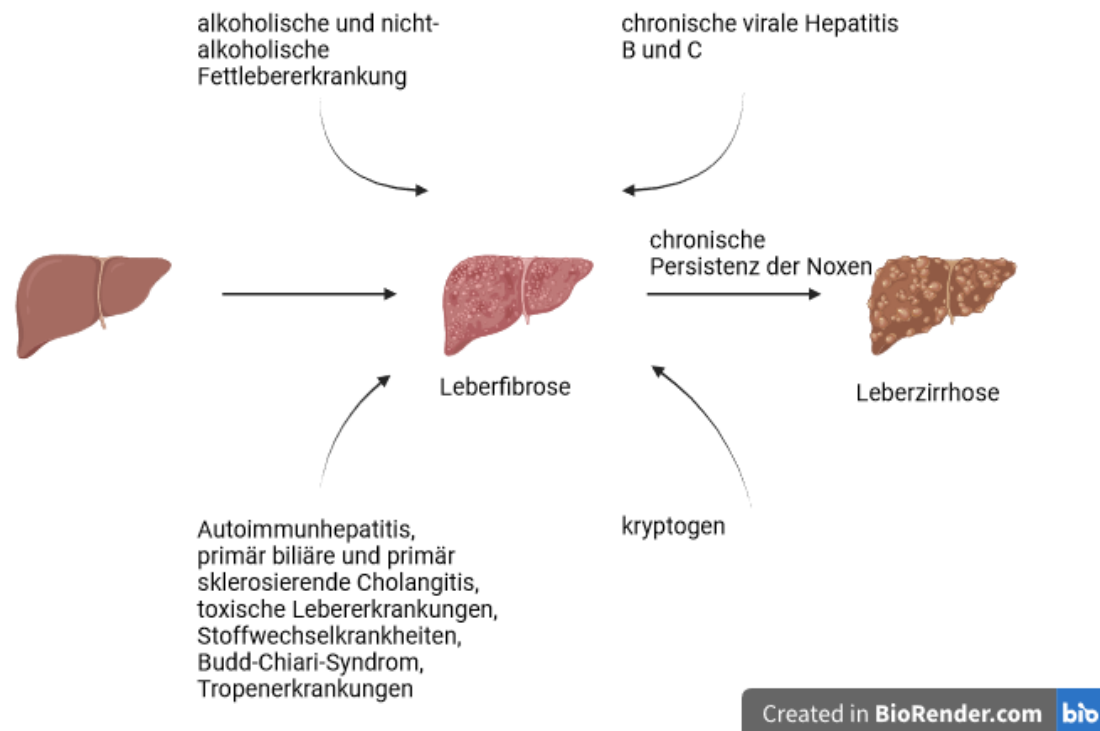
Im Jahr 2012 wurde von der KDIGO (2, 3) eine neue Klassifikation der akuten Nierenschädigung eingeführt (engl. Acute Kidney Injury, AKI). Die akute Nierenschädigung ist nun nicht mehr abhängig von absoluten Serumkreatinin-Grenzwerten, sondern von einer Serumkreatinin-Dynamik über 0,3mg/dl innerhalb von 48 Stunden. Angelehnt an diese neue Klassifikation entstand auch für das HRS eine neue Einteilung in HRS-AKI und HRS-non-AKI. (4). Durch die neue Klassifikation des HRS erhofft man sich die Dynamik des HRS besser abzubilden und eine zügigere Therapieeinleitung bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten mit entsprechend besserem Therapieansprechen der PatientInnen.

Im Folgenden wird näher auf die klinische Relevanz der Leberzirrhose und seiner Komplikationen wie dem HRS eingegangen sowie das Ziel dieser Dissertation näher erläutert.

## 1.1 Hintergrund

Die Leberzirrhose hat eine hohe klinische Bedeutung. Ihre Prävalenz nimmt über die letzten Jahrzehnte stetig zu; derzeit gehört die Erkrankung bereits zu den 20 häufigsten Todesursachen in Deutschland (5). Laut Zahlen des Statistischen Bundesamts verstarben 2019 insgesamt 14.023 Menschen an einer alkoholischen Lebererkrankung, chronischen Hepatitis, Leberfibrose oder Zirrhose. Diese Zahl entspricht etwa 1,4 % der gesamten Todesfälle in diesem Jahr (6).

Eine Leberzirrhose entsteht durch den chronischen Einfluss toxischer, infektiöser, toxisch-allergischer, immunpathologischer, vaskulärer oder endogen-metabolischer Prozesse (s. Abbildung 1) (5). In Deutschland sind die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose eine alkoholische und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung sowie die viralen Hepatitiden B und C. Seltenerer Auslöser einer Leberzirrhose sind mit einer Häufigkeit von zusammen ca. 5 % die Autoimmunhepatitis, die primär biliäre und primär sklerosierende Cholangitis, toxische Lebererkrankungen, Stoffwechselkrankheiten (z. B. Hämochromatose, Morbus Wilson,  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel, Mukoviszidose) sowie das Budd-Chiari-Syndrom und Tropenerkrankungen (z. B. Bilharziose). Bei 10–15 % der PatientInnen ist der Auslöser nicht feststellbar; diese Fälle werden unter dem Begriff kryptogene Leberzirrhose (7) zusammengefasst.



**Abbildung 1: Auslöser einer Leberzirrhose, erstellt und modifiziert mit BioRender.com**

Durch eine chronische Schädigung der Hepatozyten kann es im Verlauf zu einem fibrotischen Umbau des Leberparenchyms mit vaskulären Veränderungen kommen. Das Lebergewebe wird durch fibrotischen Septen bindegewebig umgebaut, es kommt zu sogenannten Regenerat-Knoten und es entstehen intrahepatische Shunts zwischen der Pfortader und Vena (V.) cava Ästen. (8) Der intrahepatische Gefäßwiderstand steigt, die Durchblutung des Leberparenchyms nimmt ab und damit auch seine Stoffwechselfunktion. Prinzipiell kann daher jede chronische Leberzellschädigung eine Leberzirrhose hervorrufen.

Die Leberzirrhose verläuft in frühen Stadien meist asymptomatisch. Zu den auftretenden Allgemeinsymptomen zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetit- und ungeklärter Gewichtsverlust sowie ein abdominelles Druckgefühl im rechten oberen Quadranten. In fortgeschrittenen Stadien kann es zum Auftreten einer sogenannten Dekompensation kommen. Eine dekompensierte Leberzirrhose äußert sich durch eine stark eingeschränkte Leberfunktion bei zeitgleich steigendem Druck im portalen Kreislauf mit Ikterus, Aszites, Varizenblutungen und hepatischer Enzephalopathie (HE). Jährlich zeigen 4–10 % der PatientInnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine akute Dekompensation (8). 20–50 % der hospitalisierten PatientInnen mit akuter Dekompensation der Leberzirrhose entwickeln zusätzlich ein AKI, wodurch ihr Kurz- und Langzeitüberleben drastisch eingeschränkt wird. Laut

einer Meta-Analyse liegt das Gesamtüberleben bei PatientInnen mit Leberzirrhose und AKI bei lediglich 67 % (8).

Die Leberzirrhose kann mit verschiedenen pathophysiologisch unterschiedlichen Formen des Nierenversagens assoziiert sein. Zu unterscheiden sind hier das prärenale, intrarenale und postrenale Nierenversagen sowie das AKI-HRS. (9)

Historisch gesehen beschreibt das HRS ein funktionelles Nierenversagen ohne strukturelle Nierenschädigung, das durch einen verminderten renalen Blutfluss entsteht (10). Gemäß des International Club of Ascites (ICA) wurde das HRS in einen Typ-1 mit schnell voranschreitendem Nierenversagen und einen Typ-2 mit moderat voranschreitendem Nierenversagen eingeteilt (11). Unabhängig von dem Typ des HRS ist das Überleben von HRS-PatientInnen infaust. Unbehandelt versterben 80 % der HRS-Typ-1-PatientInnen innerhalb von zwei Wochen. Das mediane Überleben der HRS-Typ-2-PatientInnen beträgt vier bis sechs Monate (10).

Zur Verbesserung der Prognose und Überlebensrate ist eine frühzeitige Diagnosestellung und konsequente Therapie essentiell (12). Daher steht das HRS im Fokus zahlreicher Forschungsvorhaben, die die pathophysiologischen Mechanismen untersuchen und die diagnostischen Kriterien stetig weiterentwickeln. Für eine verbesserte Charakterisierung des HRS empfahl der ICA bereits in 2015, die AKI-Definition auch für HRS-PatientInnen zu implementieren (4). Der ICA führte den auf den neuen AKI-Kriterien basierenden Begriff HRS-AKI ein, der den HRS-Typ-1 ablöste. In den darauffolgenden Jahren wurde auch der HRS-Typ-2 durch den neuen Begriff HRS-non-AKI ersetzt (13). Das Ziel der neuen Einteilung ist es, durch eine verbesserte Klassifizierung eine frühzeitigere Diagnosestellung und entsprechend Therapieeinleitung zu ermöglichen und somit die Überlebenschancen der HRS-PatientInnen zu verbessern (14, 15, 4). Trotz klinisch klarer Rationalen ist die Umsetzung in der klinischen Routine bislang unzureichend. Zudem ist unklar, ob durch diese neue Klassifikation das Ziel einer verbesserten PatientInnenversorgung erreicht wird, so dass empirische Untersuchungen dringend notwendig sind (4).

## **1.2 Ziel der Dissertation**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die neue Einteilung in HRS-AKI und HRS-non-AKI der alten Einteilung in HRS-Typ-1 und Typ-2 vergleichend retrospektiv analysiert und bezüglich der klinischen Implikationen gegenübergestellt. Dabei sollen mögliche Unterschiede oder Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Verteilung der PatientInnen, potenzieller prädiktiver Faktoren und mögliche Überlebensvorteile durch die neue Einteilung evaluiert werden.

Die konkreten Fragestellungen lauten:

F1. Werden mit der neuen Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI mehr PatientInnen mit einem AKI erkannt als mit der alten Einteilung in HRS-Typ-1/Typ-2?

F2. Lassen sich mit der neuen Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI HRS-Erkrankte früher in Kategorien mit AKI oder nicht-akutem Nierenversagen klassifizieren und dadurch die Therapieeinleitungen beschleunigen?

F3. Verlängert die neue Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI die Überlebenszeiten der PatientInnen?

Die Studie basiert auf monozentrischen Erhebungen aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Stationäre PatientInnen mit Diagnose eines HRS entsprechend der ICA-Kriterien wurden von 2013 bis 2019 in diese prospektive Überwachungsstudie eingeschlossen. Im Rahmen dieser Erhebung wurden der stationäre Aufenthalt, der Therapieverlauf inklusive wichtige Laborparameter und das Überleben dokumentiert. Die Erkrankung der PatientInnen wurde analog der damals gängigen Klassifikation in HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2 eingeteilt. Diese Einteilung bildete die Basis für das individuelle Therapiemanagement. Für den Vergleich der alten und neuen HRS-Einteilungen wurden die PatientInnen von der Autorin der vorliegenden Arbeit anhand ihrer Serumkreatinin-Werte und -Dynamik – soweit vorliegend - retrospektiv zusätzlich in die Gruppen HRS-AKI und -non-AKI eingeteilt. Eine Anpassung der Therapie war entsprechend der retrospektiven Einteilung nicht möglich.

## 2 Literaturdiskussion zum HRS

### 2.1 Pathophysiologie des HRS

Bei dem HRS handelt es sich um eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose. Nach der alten Definition in HRS-Typ 1 und -Typ 2 (1) handelt es sich um ein potenziell reversibles Krankheitsbild, gekennzeichnet durch eine funktionelle Nierenfunktionsstörung, welche bei PatientInnen mit Leberzirrhose, Aszites und Leberversagen, als auch bei PatientInnen mit akutem Leberversagen und alkoholischer Steatohepatitis auftreten kann. Pathophysiologisch spielt die Vasodilatation des splanchnischen Gefäßbettes und hyperdynamische Zirkulation eine wichtige Rolle. Die Überaktivität des sympathischen Nervensystems führt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Hierbei kommt es zu einer Vasokonstriktion der renalen Gefäße und damit zu einer Minderperfusion der Nieren und konsekutiv zur renalen Funktionsstörung.

In den letzten Jahren kam es zu weiteren Erkenntnissen bezüglich der Pathophysiologie des HRS. Man nimmt nun an, dass es sich nicht nur um eine rein funktionelle Nierenfunktionsstörung handelt, sondern zum Teil ebenfalls strukturelle Nierenschäden zugrunde liegen können. (13) Mit der Einführung der neuen Definition in HRS-AKI und non-AKI soll auch dieser Pathomechanismus Berücksichtigung finden. So kann sich ein HRS nun als akute Nierenfunktionsstörung (AKI), akute Nierenerkrankung (AKD) oder chronische Nierenerkrankung (CKD) präsentieren. HRS-AKD und HRS-CKD werden hierbei als HRS-non-AKI zusammengefasst. Man nimmt nun an, dass die renale Funktionsstörung hierbei nicht nur durch eine Minderperfusion der Nieren, sondern auch durch direkte Nierentubulusschäden aufgrund einer systemischen Inflammationsreaktion sowie oxidativem Stress entstehen. (13) Im Folgenden soll näher auf die verschiedenen Pathophysiologischen Mechanismen eingegangen werden.

#### 2.1.1 *Hyperdynamische Zirkulation und Peripher-arterielle Vasodilatation bei Leberzirrhose*

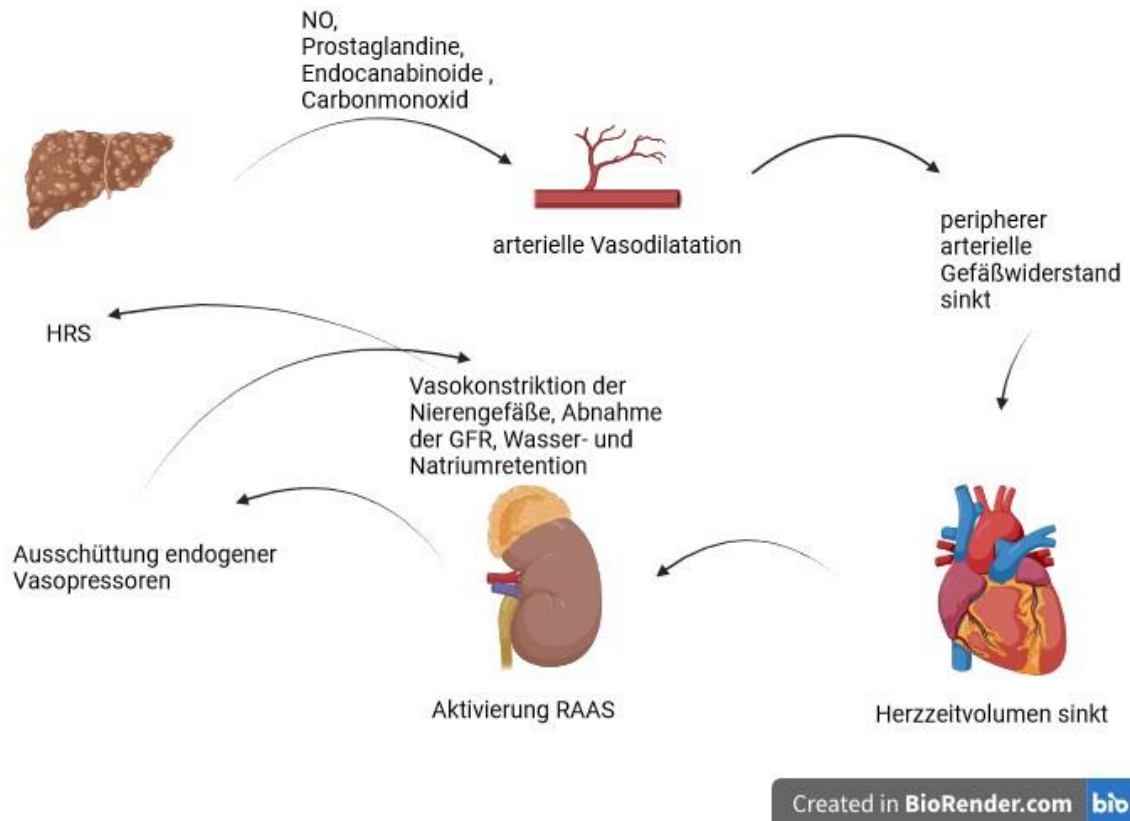
Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des HRS soll im Folgenden mit einer allgemeinen Darstellung der Pathophysiologie der Leberzirrhose begonnen werden. Eine Leberzirrhose entwickelt sich durch den anhaltenden Einfluss von Noxen. In Deutschland sind die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose eine alkoholische und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung sowie die chronisch-viralen Hepatitiden B und C (7). (s. Abbildung 1). Aufgrund einer anhaltenden Entzündungsreaktion kommt es zu einem Umbau des Leberparenchyms. Es entsteht ein fibrotischen Umbau des Leberparenchyms mit Ausbildung

von Bindegewebssepten und Pseudolobuli sowie vaskulären Veränderung wie eine intrahepatische Shuntbildung zwischen Pfortader und V. cava-Ästen. Hierdurch kommt es zu einer Minderperfusion der Leber, einem Anstieg des intrahepatischen Gefäßwiderstands und damit zu einer portalen Hypertension. (8)

Durch die portale Hypertension schüttet das Endothel Vasodilatoren wie Stickstoff-Monoxid (NO), Carbonmonoxid, Prostaglandine und Endocannabinoide aus, die hauptsächlich im Splanchnikusgebiet eine Vasodilatation auslösen. Folglich nimmt der periphere arterielle Gefäßwiderstand ab, wodurch das Blut nicht mehr an der hämodynamischen Zirkulation teilnimmt und das effektive arterielle Blutvolumen sinkt (16, 17).

Zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen Zirkulation werden das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das sympathische Nervensystem aktiviert. Dabei kommt es zu einer Ausschüttung von endogenen Vasopressoren wie Angiotensin II, Norepinephrin, Vasopressin und Endothelin. Diese Mediatoren führen am Herzen zu einer Steigerung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens (HZV), wodurch der Körper die eingeschränkte Hämodynamik im frühen Stadium der Erkrankung kompensieren kann. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer hyperdynamischen Zirkulation (17, 18).

In fortgeschrittenen Stadien der Leberzirrhose nimmt die arterielle Vasodilatation weiter zu, so dass sich die hämodynamische Zirkulation durch das gesteigerte HZV nicht mehr aufrechterhalten lässt (17, 18). Die Aktivität des sympathischen Nervensystems und des RAAS aggravieren und die endogenen Vasopressoren nehmen weiter zu. Durch die erhöhte Ausschüttung von NO reagiert das splanchnische Gefäßbett nicht mehr adäquat auf die Vasopressoren. Diese Mediatoren wirken jedoch weiter auf andere Organsysteme.



Created in BioRender.com 

**Abbildung 2: peripher arterielle Vasodilatation und RAAS-Aktivierung als Pathomechanismus, erstellt und modifiziert mit BioRender.com**

Je weiter die Leberzirrhose und die splanchnische Vasodilatation voranschreiten, desto mehr endogene Vasopressoren werden ausgeschüttet. Untersuchungen mit Hilfe von Dopplersonographie sowie plethysmographische Analysen konnten zudem zeigen, dass es bei PatientInnen mit Leberzirrhose im Splanchnikusgebiet zu einer Vasodilatation kommt, während zeitgleich in den renalen, zerebralen, femoralen und brachialen Gefäßen eine Vasokonstriktion nachweisbar ist (18), was die bei der Leberzirrhose auftretenden Komplikationen, wie das HRS und die hepatische Enzephalopathie pathophysiologisch mitbegründet (1).

Die Vasokonstriktion der Nierengefäße bewirkt eine Wasser- und Natrium-Retention und eine Hypoperfusion der Nieren. Durch die Abnahme der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) kommt es zu einer konsekutiven Hypervolämie und Hyponatriämie mit Ausbildung von Aszites und peripheren Ödemen und somit zu einer Kombination aus Leberzirrhose und Nierenversagen im Sinne eines HRS (17). Dieser pathophysiologische Prozess (s. Abbildung 2) galt lange Zeit als Hauptmechanismus für die Entstehung des HRS, da durch die Therapie mit splanchnischen Vasokonstriktoren (z.B. Terlipressin) und durch eine Volumenexpansion mit Albumin ein Anstieg des mittleren arteriellen Drucks erreicht werden konnte, wodurch sich die

Nierenperfusion und damit die Nierenfunktion verbesserte. In 40 % der Fälle war dieses therapeutische Vorgehen bezüglich der Nierenfunktion jedoch nicht erfolgreich. Daraufhin wurden weitere Hypothesen zur Pathophysiologie des HRS (z. B. kardiale Dysfunktion, systemische Inflammation) entwickelt, die in Folge dargestellt werden (10).

### 2.1.2 *Kardiale Dysfunktion*

Wie erläutert, liegt dem HRS eine zirkulatorische Kreislaufstörung zugrunde, die zunächst durch eine erhöhte Herzfrequenz und ein gesteigertes HZV kompensiert werden kann. Im fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose gelingt es dem Herzen jedoch nicht mehr, den Kreislauf aufrecht zu erhalten. Aus der Abnahme des HZV und des effektiv zirkulierenden Blutvolumens folgt eine Hypoperfusion der Nieren mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des RAAS. Die gestörte Herzfunktion ist somit maßgeblich an der Entstehung des HRS beteiligt. Die Abnahme der Herzleistung bei voranschreitender Leberzirrhose ist unabhängig der zirkulatorischen Dysfunktion durch pathologische Veränderungen am Herzmuskel bedingt (19, 18). Dieser zirrhotischen Kardiomyopathie liegen eine systolische und diastolische Funktionsstörung mit einem erschwerten Anstieg des HZV und elektrophysiologischen Veränderungen (z.B. Verlängerung der PQ-Zeit, elektromechanische Dyssynchronie und Dyschronotopie) zugrunde (20).

Krag et al. (21) wiesen einen direkten Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz, einer renalen Durchblutungsstörung und der fortgeschrittenen Leberzirrhose nach. In ihrer Studie zeigten die HRS-PatientInnen mit den niedrigsten HZV die stärkste Einschränkung der Nierenfunktion und die niedrigsten Überlebensraten.

Aktuell fehlen spezifische Therapien für die zirrhotische Kardiomyopathie. Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer oder Angiotensin-1-(AT-1)-Blocker, die normalerweise bei Kardiomyopathien eingesetzt werden, sind bei der Leberzirrhose aufgrund der Gefahr einer Hypotension und ihrer nephrotoxischen Wirkung häufig kontraindiziert. Auch Vasodilatoren können bei der Leberzirrhose nicht regelhaft eingesetzt werden, da sie den ohnehin erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand zusätzlich stark senken können (20).

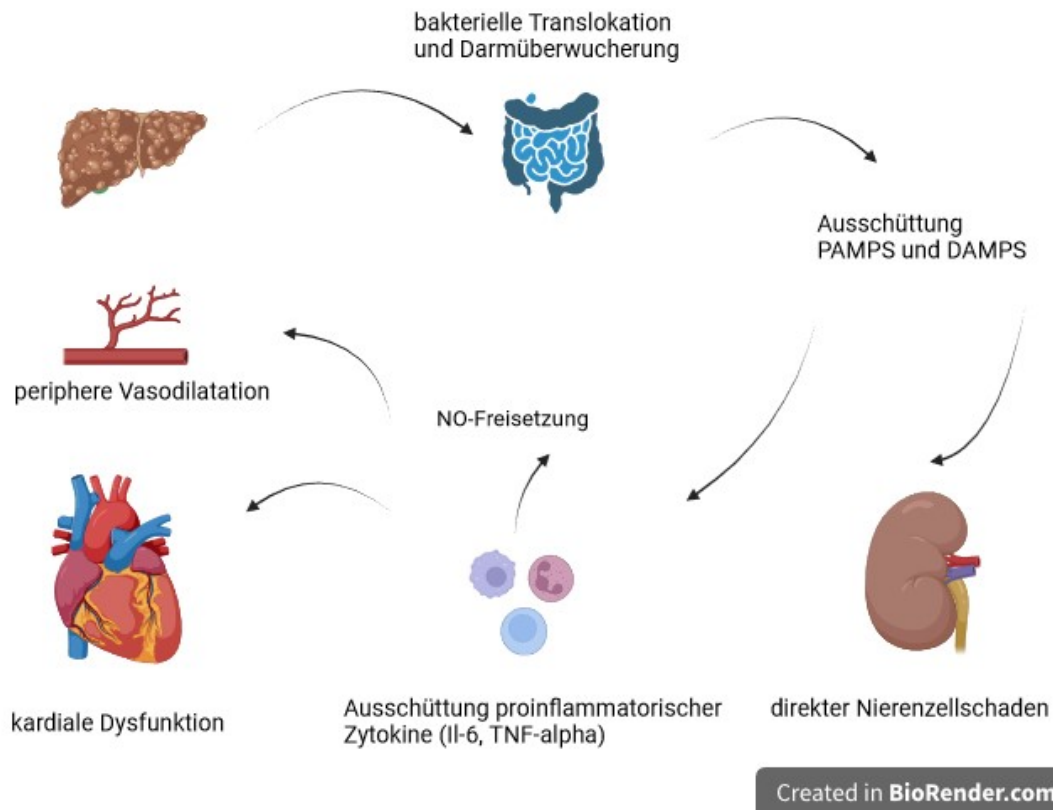
Neuere Studien (15) zur  $\beta$ -Blocker-Therapie haben in Abhängigkeit von der eingesetzten Wirkstoffklasse und von der Therapiedauer unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Daher sollte der Effekt von  $\beta$ -Blockern auf die zirrhotische Kardiomyopathie weiter untersucht werden. Derzeit ist eine Lebertransplantation die einzige kurative Behandlung der zirrhotischen Kardiomyopathie. Dieser Eingriff geht jedoch mit erhöhten postoperativen Risiken bei gestörter kardiovaskulärer Funktion einher (20). 7–21 % der Todesfälle nach Lebertransplantation sind auf Herzversagen zurückzuführen (22).

### 2.1.3 Systemische Inflammation

Bei HRS-PatientInnen lassen sich erhöhte systemische Inflammationsparameter (z. B. Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), TNF $\alpha$ , vaskuläres Zelladhäsionsprotein-1 (VCAM-1)) nachweisen (16). Die systemische Inflammation nimmt mit Fortschreiten der Leberzirrhose zu und beeinflusst das Überleben der PatientInnen. Laut Solé et al. korreliert die VCAM-1-Konzentration mit der 3-Monats-Mortalität (23).

Die systemische Inflammationsreaktion kann bei HRS-PatientInnen durch eine vermehrte bakterielle Translokation aus dem Darm oder eine bakterielle Infektion zusätzlich verstärkt werden (13). Bei der auch bei gesunden Menschen vorkommenden bakteriellen Translokation werden Bakterien und/oder ihre Produkte (Lipopolysaccharide, bakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNA)) vom intestinalen Lumen zu den mesenterialen Lymphknoten transportiert. Bei der Leberzirrhose kann es durch eine erhöhte Darmwandpermeabilität zu einer überschießenden bakteriellen Translokation kommen. Diese Translokation führt zu einer verstärkten Aktivierung des Immunsystems mit einer Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. Die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und NO zur Zerstörung der Bakterien beschädigt auch Zellen verbindende Tight-Junctions, wodurch die Darmwandpermeabilität weiter erhöht wird und die bakterielle Translokation fortschreitet (24). Die Inflammationsreaktion wird durch Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPS) und Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPS) hervorgerufen. PAMPS sind bakterielle Produkte (z. B. Lipopolysaccharide, Flagellin, Nigericin), während es sich bei DAMPS um bei der Zellschädigung freigesetzte intrazelluläre Bestandteile handelt (16). Antigen-präsentierende Zellen erkennen diese Moleküle und lösen eine Immunreaktion mit Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6, TNF $\alpha$ ) aus. TNF $\alpha$  reduziert die kardiale Kontraktilität und induziert die Freisetzung vasodilatatorischer Substanzen (z. B. NO), wodurch die peripher-arteriellen Vasodilatation ausgelöst wird (25). Daneben schädigen PAMPS und DAMPS proximale Nierentubuluszellen über die Bindung an Toll-like-Rezeptoren (TLR) und Caspase-3-Rezeptoren direkt, wodurch das Immunsystem und die Apoptose induziert werden. Dieses Signal verringert in proximalen Tubuluszellen den mitochondrialen Stoffwechsel, was die Natriumchlorid-(NaCl)-Absorption im proximalen Tubulus verringert. Die veränderte NaCl-Konzentration aktiviert das RAAS und verändert somit die GFR (26).

Diese pathophysiologischen Mechanismen (s. Abb. 3) könnten erklären, warum manche PatientInnen nicht auf eine Vasokonstriktor-Therapie ansprechen (13) und bieten potentielle Angriffspunkte (z. B. VCAM-1, TNF $\alpha$ ) für neue Therapieoptionen (23).



**Abbildung 3: Systemische Inflammation als Auslöser des Hepatorenalen Syndroms (HRS), erstellt und modifiziert mit BioRender.com** DAMPS = Damage associated molecular patterns; IL = Interleukin; NO = Stickstoffmonoxid; PAMPS = Pathogen associated molecular patterns; TNF $\alpha$  = Tumornekrosefaktor alpha

## 2.2 Klassifikationen des hepatoralen Syndroms (HRS)

### 2.2.1 Historischer Abriss

Das klinische Bild des HRS wurde erstmals von Austin Flint im Jahre 1863 beschrieben (27). In der ersten Definition aus dem Jahre 1979 wird das HRS als schnell voranschreitende renale Funktionsstörung bei PatientInnen mit Leberzirrhose oder anderen parenchymalen Lebererkrankungen bezeichnet (14). Mit der Einführung der Parazentese in den 1980er Jahren entwickelte sich die gastroenterologische Diagnostik und Forschung weiter. 1990 wurde in Florenz der ICA gegründet. Der aus führenden WissenschaftlerInnen der Gastroenterologie und Nephrologie bestehende ICA trifft sich alle zwei Jahre, um neue Erkenntnisse der Forschung zur dekompensierten Leberzirrhose als Handlungsempfehlungen zu publizieren (11). Aufgrund konstanter Forschungsbemühungen zur Pathophysiologie und Behandlung des HRS entstanden innerhalb der vergangenen 30 Jahre verschiedene Definitionen des HRS.

### 2.2.2 Einteilung und Definition in HRS-Typen durch den ICA 1996

Bei dem ersten Konsensustreffen des ICA 1996 (11) wurde das HRS als ein bei PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung, fortgeschrittenem Leberversagen und portaler Hypertension

auftretendes Syndrom beschrieben. Charakteristisch ist eine Nierenfunktionsstörung aufgrund renaler Vasokonstriktion und extra-renaler Vasodilatation. Zur Diagnosestellung wurden zwingende Hauptkriterien sowie Nebenkriterien, die die Entscheidungsfindung erleichtern können, definiert (11). Das HRS wurde in zwei Typen eingeteilt. Der HRS-Typ-1 ist durch eine rasch voranschreitende Reduktion der Nierenfunktion gekennzeichnet. Dies wird anhand eines Serumkreatinin-Wertes  $> 2,5$  mg/dl oder einer Abnahme der 24-h Kreatinin-Clearance um  $> 50$  % auf  $< 20$  ml/min innerhalb von 2 Wochen nachgewiesen. Dagegen wurde der HRS-Typ-2 durch ein langsam voranschreitendes Nierenversagen definiert, ohne Serumkreatinin-Werte festzulegen (11).

### 2.2.3 Modifizierung des HRS-Typ-1 und -Typ-2

2007 wurde die Definition des HRS aufgrund neuer pathophysiologischer Erkenntnisse durch den ICA modifiziert. Zu diesen neuen Erkenntnissen gehörten die Rolle der Vasodilatation des splanchnischen Gefäßbettes für die Entwicklung des HRS und mögliche weitere Beeinträchtigungen anderer Organsysteme (z. B. Herz) zusätzlich zur Nierenfunktionsstörung (1). Bei der Definition von 1996 musste eine bakterielle Infektion für die HRS-Diagnose ausgeschlossen werden (11). In der neuen Definition ging der ICA jedoch davon aus, dass Trigger (z. B. Infektionen, Varizenblutungen, großvolumige Parazentese ohne Albumin-Substitution) ein HRS auslösen können. Laut Studien weisen PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose trotz adäquater antibiotischer Therapie ein erhöhtes Risiko für eine progressive Nierenfunktionsstörung auf. Dieses Risiko wird insbesondere durch eine SBP erhöht (1, 28, 29).

Ein weiterer Meilenstein war die Erkenntnis, dass das HRS keine irreversible Störung ist. Durch den Einsatz von Vasokonstriktoren (30) und von verschiedenen Interventionen (z. B. Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)) (31) lässt sich die Nierenfunktion und das Überleben der PatientInnen verbessern (1).

Der ICA beschrieb das HRS 2007 als ein potenziell reversibles Syndrom, das bei PatientInnen mit Leberzirrhose, Aszites und Leberversagen sowie bei PatientInnen mit akutem Leberversagen und alkoholischer Steatohepatitis auftreten kann. Charakteristika sind eine renale Funktionsstörung, Einschränkungen der kardiovaskulären Funktion und eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems und RAAS. Eine schwere renale Vasokonstriktion führt hierbei zu einer verminderten GFR (1). Für die HRS-Diagnose musste eine Leberzirrhose mit Aszites und eine Nierenfunktionsverschlechterung mit einem Serumkreatinin-Wert  $> 1,5$  mg/dl vorliegen. Zusätzlich mussten andere Ursachen einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung ausgeschlossen werden, darunter eine prärenale, intrarenale und postrenale Genese. Für die HRS-Diagnose wurden folgende Kriterien entwickelt (32, 1):

- Leberzirrhose mit Aszites (oder alkoholische Steatohepatitis)
- Serumkreatinin-Wert  $> 1,5$  mg/dl ( $> 133$  mmol/l)
- Keine Besserung des Serumkreatinins auf Werte  $< 1,5$  mg/dl nach mindestens zweitägiger Pausierung aller Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin (empfohlene Dosierung: 1 g/kg Körpergewicht (KG)/d bis maximal 100 g/d).
- Ausschluss eines Schockgeschehens
- Keine laufende oder kürzlich erfolgte Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten
- Ausschluss parenchymatöser Nierenerkrankungen (keine Proteinurie  $> 500$  mg/d, unauffälliges Urnsediment, keine Mikrohämaturie  $> 50$  Erythrozyten/high power field (HPF))
- Ausschluss einer postrenalen Genese (unauffällige Nierensonographie)

Der HRS-Typ-1 ist durch ein schnelles Voranschreiten des Nierenversagens (Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration innerhalb von zwei Wochen auf  $> 2,5$  mg/dl) charakterisiert. Es kann spontan auftreten, häufig liegt jedoch ein auslösendes Ereignis (meist eine SBP) zugrunde. Der HRS-Typ-1 ist mit einer akuten Verschlechterung des Kreislaufs, einer arteriellen Hypotension und einer Aktivierung des vasokonstriktorisches Systems assoziiert. Es kann zu Herz- und Leberfunktionsstörungen sowie zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen. Der HRS-Typ-2 ist durch ein moderates Nierenversagen (Serumkreatinin-Konzentration  $1,5$ – $2,5$  mg/dl) charakterisiert. Die Serumkreatinin-Konzentration ist gleichbleibend oder verschlechtert sich langsam. Typischerweise ist der HRS-Typ-2 mit einem refraktären Aszites assoziiert (1).

An dieser Definition orientiert sich aktuell die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten „Komplikationen der Leberzirrhose“ (32). Sie bildet die Grundlage für die Diagnose und Einteilung des HRS in deutschen Krankenhäusern.

#### *2.2.4 Limitationen der alten Definition*

Im Folgenden werden die Schwierigkeiten bei der HRS-Diagnose und der Subtypen-Einteilung nach der ICA-Definition von 2007 dargestellt. Bei HRS-PatientInnen lassen sich durch die Pathophysiologie der Erkrankung verschiedene Parameter nur eingeschränkt beurteilen. Insbesondere betroffen sind die Serumkreatinin-Werte sowie die Differenzierung der Genese des Nierenversagens.

Die größte Schwierigkeit bei PatientInnen mit Leberzirrhose stellt die Beurteilung der renalen Funktion dar. Standarduntersuchungen zur Einschätzung der GFR sind bei diesen PatientInnen kaum verlässlich (11). Der Serumkreatinin-Wert als Parameter für eine

erniedrigte GFR zeichnet sich durch eine hohe Spezifität, aber geringe Sensitivität aus (11). Der Wert hängt vom Alter, Geschlecht, Körpergewicht und von der Ethnie ab (9).

Zusätzlich müssen bei Lebererkrankungen weitere, den Serumkreatinin-Wert beeinflussende Faktoren berücksichtigt werden. Bei einer gestörten Leberfunktion produziert die Leber weniger Kreatinin, wodurch PatientInnen mit Leberzirrhose niedrigere Serumkreatinin-Basalspiegel aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. Zudem liegt häufig eine Sarkopenie mit entsprechend geringer Muskelmasse vor. Ein Serumkreatinin-Wert im Normbereich schließt daher bei einer Leberzirrhose eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht grundsätzlich aus, da die Serumkreatinin-Konzentration auch bei einer Verdoppelung noch im Normbereich  $< 1$  mg/dl liegen kann. Auch bei PatientInnen mit refraktärem Aszites, einer Diuretika-Therapie oder mit großvolumiger Parazentese und Volumenexpansion fluktuieren die Serumkreatinin-Werte teils stark. Bei PatientInnen mit Ikterus mit hohen Bilirubin-Spiegeln kann es zudem im Labor bei der Messung zur Interaktion zwischen Bilirubin und Kreatinin kommen, wodurch falsch niedrige Kreatinin-Werte gemessen werden. Je höher der Bilirubin-Spiegel, desto höher ist das Interferenzrisiko (33, 9, 14, 4).

Die Kreatinin-Konzentration unterliegt bei Leberzirrhose somit einigen Störfaktoren und kann die Nierenfunktion nicht adäquat abbilden. Trotz dieser Limitationen bleibt die Messung des Serumkreatinin-Wertes aktuell die effizienteste und Kosten-effektivste Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion. Neuere Biomarker werden zurzeit erforscht (siehe Abschnitt 2.3), sind aber im klinischen Alltag noch nicht etabliert (16).

Aufgrund der Limitationen des Serumkreatinin-Wertes als Indikator für eine gestörte Nierenfunktion ist der Grenzwert von 1,5 mg/dl als HRS-Diagnosekriterium kritisch zu sehen. PatientInnen mit beginnendem Nierenversagen und aufgrund der Leberzirrhose niedrigeren Serumkreatinin-Werten erreichen den Grenzwert möglicherweise nicht, was die Diagnose und die Therapieeinleitung verzögern kann. Folglich wird die Diagnose erst bei einem bereits fortgeschrittenen Nierenversagen gestellt (14).

Laut einer Studie von Boyer et al. (34) ist die Wahrscheinlichkeit der HRS-Rückbildung unter Terlipressin-Therapie mit 50 % bei einem Serumkreatinin-Wert  $< 3$  mg/dl am höchsten. Höhere Serumkreatinin-Werte sind mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine HRS-Rückbildung assoziiert. Der Serumkreatinin-Wert scheint daher auch als prognostischer Faktor für das Überleben geeignet. Die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausgangs steigt um 50 % pro mg/dl Serumkreatinin. Daher beeinflusst ein früherer Therapiebeginn bei Serumkreatinin-Werten  $< 1,5$  mg/dl das Therapieansprechen der PatientInnen vermutlich positiv.

Nach dem aktuellen Verständnis und in Anlehnung an die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KIDGO) Klassifikation bildet das HRS einen eigenen Phänotyp der AKI-Genese. In der Literatur wird daher zwischen prärenalem, intrarenalem und postrenalem AKI sowie dem

AKI im Kontext eines HRS (kurz AKI-HRS) unterschieden (9). Das AKI-HRS wird als Ausschlussdiagnose nach den o.g. Kriterien gestellt (s. Abschnitt 2.2.3), die die adäquate Therapie der möglichen anderen Ursachen des Nierenversagens beinhalten. Insbesondere die Unterscheidung zwischen einem prärenalen Nierenversagen mit Leberzirrhose und dem AKI-HRS ist herausfordernd, da sie sich klinisch ähnlich präsentieren.

Ein prärenales Nierenversagen bei Leberzirrhose stellt die häufigste AKI-Genese dar (45 % aller Nierenversagen bei Leberzirrhose). Das AKI-HRS ist zu 23 % die Ursache eines Nierenversagens bei Leberzirrhose (9). Eine Unterscheidung findet klinisch nach dem Serumkreatinin-Anstieg unter zweitägiger Volumenexpansion statt. Daher ist eine Diagnosestellung des AKI-HRS erst 48 h nach Eintritt eines Nierenversagens möglich.

Ein prärenales Nierenversagen entsteht durch eine Hypovolämie. Hierdurch nimmt der Blutfluss zu den Nieren ab und das RAAS wird aktiviert. Die Hypovolämie kann durch eine Diuretika-Therapie, eine großvolumige Parazentese ohne Albumin-Substitution oder durch gastrointestinale Flüssigkeitsverluste bei Blutungen oder Diarrhö entstehen (16).

Laut den diagnostischen Kriterien des ICA von 2007 (1) kann ein prärenales Nierenversagen durch eine ausbleibende Nierenfunktionsverbesserung nach Absetzen aller nephrotoxischen Medikamente und Diuretika sowie nach einer zweitägigen Volumenexpansion mit Albumin ausgeschlossen werden. Fraglich bleibt, ob durch die zweitägige Volumenexpansion mit Albumin ein adäquater Anstieg des intravasalen Füllungsvolumen erreicht werden kann, um ein prärenales Nierenversagen mit Sicherheit auszuschließen. Das intravasale Füllungsvolumen wird in den Diagnostikkriterien des ICA nicht berücksichtigt, die Verbesserung des Volumenstatus soll durch die Veränderung des Serumkreatinin-Wertes abgebildet werden (9). Dieser unterliegt bei den PatientInnen mit Leberzirrhose wie oben aufgeführt einigen Störfaktoren und sollte deshalb kritisch betrachtet werden.

Einem intrarenalen Nierenversagen (32 % aller PatientInnen mit Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörung (9)) liegen strukturelle Parenchymschäden zugrunde. Bei Patientinnen mit Leberzirrhose dominiert die Akute Tubuläre Nekrose (ATN). Ursache sind ischämische Schäden an den Tubuluszellen, die bei der Leberzirrhose meist durch Varizenblutungen oder eine Sepsis mit folgender Hypotension, Hypoperfusion und Ischämie ausgelöst werden (35).

Für die HRS-Diagnose ist eine ATN durch das Fehlen eines Schockgeschehens, einer Proteinurie, Mikrohämaturie oder einer pathologischen Nierenultraschalluntersuchung auszuschließen (1). Einige Studien stellen jedoch in Frage, ob diese Kriterien zum Ausschluss einer ATN wirklich geeignet sind. Laut Travalé et al. (36) waren bei 55 % ihrer PatientInnen mit Leberzirrhose und Nierenfunktionsstörung, die die Ausschlusskriterien erfüllten, strukturelle Nierenschäden in Nierenbiopsien nachweisbar. Das Fehlen einer signifikanten Proteinurie und Mikrohämaturie reicht somit nicht aus, um strukturelle Nierenschäden sicher auszuschließen.

Nierenpunktionen, mit deren Hilfe sich strukturelle Nierenschäden nachweisen lassen, werden aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos bei Gerinnungsstörungen durch Leberversagen bei HRS-PatientInnen nicht regelhaft durchgeführt. Die Differenzierung des HRS und der ATN auf der Basis der Ausschlusskriterien ist somit schwierig (33). Aktuell wird nach Biomarkern gesucht, die die Unterscheidung vereinfachen könnten (siehe Abschnitt 2.3).

Das postrenale Nierenversagen bei PatientInnen mit Leberzirrhose (<1% aller Fälle (9)) wird aufgrund der geringen klinischen Relevanz in diesem Abschnitt nicht besprochen.

### *2.2.5 Ausblick und Etablierung einer neuen Klassifikation*

In den vergangenen 10 Jahren erfuhr die Definition des HRS durch das verbesserte Verständnis der pathophysiologischen Prozesse einen Wandel. Zunächst galt das HRS als eine rein funktionelle, durch eine renale Hypoperfusion entstehende Nierenerkrankung ohne strukturelle Nierenparenchym-Schäden. Diese Hypothese beruhte auf der Annahme, dass eine Steigerung des renalen Blutflusses die Nierenfunktion verbessert. Verschiedene Studien zeigen, dass sich die Nierenfunktion nach Lebertransplantation wieder erholen kann und auch HRS-PatientInnen als SpenderInnen für Nierentransplantationen geeignet sind. Weiter sprechen HRS-PatientInnen auf eine Therapie mit Vasokonstriktoren und eine Volumenexpansion an (10, 13). Das Fehlen struktureller Schäden beim HRS durch Nierenbiopsien wurde aber nie bestätigt (37).

Laut der Meta-Analyse von Fabrizi et al. (38) sprechen lediglich rund die Hälfte aller PatientInnen auf eine Terlipressin-Therapie an. Ein Großteil der PatientInnen leidet nach Absetzen der Therapie an Rezidiven. Aktuell geht man aufgrund der hohen Non-Response-Rate davon aus, dass dem HRS weitere pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen (10). 21 % der HRS-PatientInnen leiden 30 Tage nach einer Lebertransplantation weiter an einer gestörten Nierenfunktion und bei 42 % persistiert das Nierenversagen (10). Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass sich die Nierenfunktion bei HRS-PatientInnen nicht in allen Fällen durch eine Steigerung des renalen Blutflusses verbessern lässt.

Aktuell nimmt man an, dass das HRS nicht nur aus funktionellen, sondern auch auf strukturellen Schäden resultiert. Mehrere Studien konnten morphologische Nierenschäden bei HRS-PatientInnen nachweisen. Darüber hinaus sind Biomarker für tubuläre Schäden (z.B. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)) nicht nur bei der ATN, sondern auch beim HRS erhöht. Daher ist davon auszugehen, dass auch beim HRS tubuläre Schäden vorliegen (10, 13).

Nach derzeitiger Studienlage wird angenommen, dass pathophysiologische Prozesse beim HRS direkte Tubulusschäden auslösen. Der bei HRS-PatientInnen in Nierenzellen überexprimierte Toll-Like-Receptor-(TLR)-4 ist maßgeblich an der Inflamationsreaktion und Induktion der Apoptose beteiligt. Durch seine Aktivierung wird TNF $\alpha$  ausgeschüttet, was die

Tubuluszellen schädigt (10). Auch ein hoher Serumbilirubin-Wert kann durch die Präzipitation von Gallensäuren mit Ausbildung von Gallensäure-Ausgusssteinen direkte Tubulusschäden verursachen. Aufgrund dieses Mechanismus wird der Serumbilirubin-Wert als prognostischer Faktor für das Ansprechen auf eine Terlipressin-Therapie genutzt (39, 10). Laut Nazar et al. sprechen nur 13 % der PatientInnen mit einem Bilirubin-Wert > 10 mg/dl auf die Terlipressin-Therapie an, verglichen mit 67 % der PatientInnen mit geringeren Serumbilirubin-Werten (39). Weiter gehen Angeli et al. (13) davon aus, dass sich aus einem HRS auch eine ATN entwickeln kann. Sie beschreiben die Grenze der ATN und HRS als fließend und empfehlen, die beiden nicht als differente Entitäten, sondern als Kontinuum zu verstehen. Diese Theorie ist jedoch umstritten. Laut Solé et al. (40) reichen die vorhandenen Daten zur Bestätigung der Existenz eines solchen Kontinuums nicht aus. Zum Beweis der Theorie wären Studien erforderlich, bei denen z.B. sequenzielle Nierenbiopsien – bei der HRS-Erstdiagnose und im weiteren Verlauf – durchgeführt werden. Aus Sicherheitsaspekten ist eine solche Studie nicht umsetzbar, daher ist die Entwicklung neuer nicht-invasiver Biomarker zum Nachweis tubulärer Schäden bei dieser Fragestellung im Fokus des wissenschaftlichen Interesses.

Für die Diagnosestellung des HRS ist laut den diagnostischen Kriterien des ICA von 2007 eine chronische Nierenerkrankung (engl. Chronic Kidney Disease, CKD) mit strukturellen Schäden auszuschließen (1). Laut der Leitlinie der Europäischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (EASL) zur dekompensierten Leberzirrhose (37) ist davon auszugehen, dass auch bei PatientInnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine CKD vorliegen kann. Mögliche Ursachen sind Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und eine daraus entstehende diabetische Nephropathie, ein arterieller Hypertonus mit hypertensiver Nephropathie, eine Immunglobulin-(Ig)-A-Nephropathie durch alkoholinduzierte Leberzirrhose oder Virushepatitis-assoziierte Glomerulonephritiden. Die Möglichkeit eines Akut-auf-Chronischen-Nierenversagens (ACKD) sollte bei HRS-PatientInnen entsprechend bedacht werden, um diese PatientInnen angemessen zu therapieren (14).

### *2.2.6 Klassifikation in HRS-AKI und HRS-non-AKI*

Da bis 2004 einheitliche Definitionskriterien für ein AKI fehlten, führte die Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) eine systematische Übersichtsarbeit (2) zur Erstellung solcher Kriterien durch, die den Vergleich von Studien zu dieser Thematik erlauben. Die Definition des AKI orientiert sich an den RIFLE- (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage liver disease) -Kriterien. Hierbei wird das AKI anhand der prozentualen Veränderungen des Serumkreatinin-Wertes oder der Urinausscheidung eingeteilt (2).

2007 entwickelte das Acute Kidney Injury Network (AKIN) diese Definition weiter. Das akute Nierenversagen wurde in „Acute Kidney Injury“ (AKI) umbenannt. Der Begriff AKI sollte alle Ursachen von akuten Nierenfunktionsstörungen abdecken (41). Als diagnostische Kriterien

wurde die absolute Veränderung des Serumkreatinin-Wertes oder die Urinausscheidung herangezogen. Daneben wurde ein Staging des AKI in drei Stadien eingeführt (41, 2).

Die Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) hat diese neuen Definitionskriterien verbunden. Diese Organisation definierte ein AKI als einen Kreatinin-Anstieg um  $> 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h, einen Kreatinin-Anstieg um 50 % über dem Ausgangswert innerhalb der letzten 7 d oder eine Urinausscheidung von  $< 0,5$  ml/kg/h für 6 h (3). Eine CKD wurde definiert durch eine mit der Modification of Diet in Renal Disease 6 (MDRD6) Formel berechnete GFR  $< 60$  ml/min für mindestens 3 Monate (32).

Verschiedene Studien belegen, dass die AKI-Diagnosestellung bei einer Leberzirrhose basierend auf einem Serumkreatinin-Anstieg  $> 0,3$  mg/dl oder um 50 % über dem Ausgangswert PatientInnen früher als HRS-Erkrankte identifiziert. Diese Diagnosekriterien gehen mit einem erhöhten Krankenhausaufenthalt, Multiorganversagen, Aufenthalt auf der Intensivstation und einer erhöhten 90-Tages-Mortalität einher (15, 42–44).

Zur Gewährleistung einer frühzeitigen Diagnostik und eines früheren Therapiebeginns auch für PatientInnen mit einer geringgradigen renalen Funktionsstörung sowie einer Verbesserung des Outcomes der PatientInnen empfahl die Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / ICA Arbeitsgruppe die Anwendung der AKI-Kriterien bei PatientInnen mit Leberzirrhose (14).

Basierend auf dieser neuen Definition der Nierenfunktionsstörung erstellte der ICA 2015 eine modifizierte Version der KDIGO-Kriterien für PatientInnen mit Leberzirrhose (4). Die Urinausscheidung als Definitionskriterium wurde nicht übernommen, da vermutlich PatientInnen mit refraktären Aszites unabhängig von einer GFR bereits eine Oligurie aufweisen (4, 14). Anstelle des Serumkreatinin-Wertes der letzten 7 d, der bei vielen PatientInnen zum Aufnahmezeitpunkt nicht vorliegt, kann der Serumkreatinin-Wert der letzten 3 Monate als Ausgangswert herangezogen werden (4).

Im Vergleich zur Definition von 2007 (1) wurde der absolute Serumkreatinin-Grenzwert von 1,5 mg/dl aufgegeben. Die HRS-Definition basiert nun auf einem absoluten Serumkreatinin-Anstieg. Auch das Zeitintervall von 2 Wochen wurde verkürzt. Als Definitionskriterium gilt eine absolute Veränderung um 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h. Zusätzlich wurde ein Staging-System basierend auf Veränderungen des Serumkreatinin-Wertes über einen Zeitraum von einer Woche eingeführt, um eine Progression oder Regression zu erkennen (s. Tabelle 1) (4).

*Tabelle 1: Definitionskriterien für ein Akutes Nierenversagen (AKI) des International Club of Ascites (ICA) von 2015, entnommen und übersetzt aus (4)*

Definition AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkreatinin-Anstieg <math>&gt; 0,3</math> mg/dl innerhalb 48 h</li> <li>• Serumkreatinin-Anstieg von <math>&gt; 50</math> % des Ausgangswertes der letzten 7 d</li> </ul>
Ausgangswert-Kreatinin	Ein Serumkreatinin-Wert innerhalb der letzten 3 Monate kann als Ausgangswert verwendet werden, wenn kein Wert der letzten 7 d verfügbar ist. Bei PatientInnen ohne Ausgangswert kann das Serumkreatinin bei Aufnahme herangezogen werden.

Stadieneinteilung AKI	<b>Stadium 1:</b> Serumkreatinin-Anstieg > 0,3 mg/dl oder um das 1,5- bis 2-Fache des Ausgangswertes <b>Stadium 2:</b> Serumkreatinin-Anstieg > 2- bis 3-Fache vom Ausgangswert <b>Stadium 3:</b> Serumkreatinin-Anstieg > 3-Fache vom Ausgangswert oder Serumkreatinin-Wert > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg um > 0,3 mg/dl oder Initiation eines Nierenersatzverfahrens (RRT)		
Progression	<b>Progression</b> zu einem höheren Stadium oder Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (RRT)		<b>Regression</b> zu einem niedrigeren Stadium
Therapieansprechen (Response)	<b>No response</b> Keine Regression	<b>Partial response</b> Regression eines Stadiums mit Serumkreatinin-Reduktion auf Werte > 0,3 mg/dl über dem Ausgangswert	<b>Full Response</b> Serumkreatinin < 0,3 mg/dl über dem Ausgangswert

Weiter wurden folgende diagnostischen Kriterien vom ICA für ein HRS-AKI festgelegt (4):

- Diagnose Leberzirrhose und Aszites
- Diagnose AKI nach den AKI-Diagnostikkriterien des ICA (s. Tabelle 1)
- keine Verbesserung nach 48 h Volumenexpansion mit Albumin 1g/kg KG und Absetzen der Diuretika-Therapie
- Ausschluss eines Schockgeschehens
- keine laufende oder kürzlich erfolgte Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten
- Ausschluss einer parenchymatösen Nierenerkrankung (keine Proteinurie > 500 mg/d keine Mikrohämaturie > 50 Erythrozyten/HPF) und unauffällige Nierenultraschalluntersuchung

Das HRS-AKI beschreibt demnach ein AKI nach den neuen AKI-Kriterien des KDIGO bei Leberzirrhose nach Ausschluss anderer Ursachen des Nierenversagens. Nach der Veröffentlichung dieser Definition durch das ICA gab es Unklarheiten, ob und wie sich die Definitionen für den HRS-Typ-1 und -Typ-2 einfügen lassen (13).

Angeli et al. schlugen 2019 vor, dass das HRS als eine spezifische Form der Nierenfunktionsstörung zu definieren ist, welches vor allem bei PatientInnen mit Zirrhose und Aszites auftritt. Die HRS-Subtypen wurden dabei in Abhängigkeit von der Nierenfunktionsstörung in akut (AKI), subakut (AKD) oder chronisch (CKD) eingeteilt (13). Dabei entspricht HRS-AKI einem AKI entsprechend der Definitionskriterien von 2015. Die HRS-AKD ist eine subakute Nierenerkrankung im Rahmen der Leberzirrhose mit einer GFR von < 60 ml/min nach Ausschluss struktureller Nierenerkrankungen. Bei der HRS-CKD liegt eine CKD in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose vor, bei der die GFR > 3 Monate < 60 ml/min liegt (16). Die Urinausscheidung wurde in diese Definition wieder aufgenommen, da Studien zeigten, dass PatientInnen der Intensivstationen mit einer Urinausscheidung von < 0,5 ml/kg/h für 6 h eine höhere Mortalität aufwiesen als PatientInnen, bei denen lediglich der

Serumkreatinin-Wert zur Diagnose herangezogen wurde (45). Allerdings ist für diese Messung die Anlage eines Blasenkatheters erforderlich (13). Die Bezeichnung HRS-non-AKI wurde als Überbegriff für CKD und AKD im Rahmen einer Leberzirrhose eingeführt. Die Unterteilung in HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2 ist mit der Einteilung in HRS-AKI und HRS-non-AKI nicht komplett kompatibel. Vielmehr ist die neue Unterteilung in AKI und non-AKI darauf angelegt, die alte Unterteilung in Typ-1 und Typ-2 zu ersetzen (s. Tabelle 2). Ziel dieser neuen Klassifikation war es, die Probleme, die mit der Unterteilung in HRS-Typ-1 und Typ-2 assoziiert sind, durch die neue Nomenklatur zu umgehen und entsprechend der diagnostischen Genauigkeit zu verbessern.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Klassifizierungen der Nierenfunktionsstörung im Rahmen des Hepatorenalen Syndroms modifiziert nach (13):

HRS-Typ-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verdopplung der Serumkreatinin-Konzentration auf &gt; 2,5 mg/dl innerhalb von 2 Wochen</li> </ul>	HRS-AKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>absoluter Anstieg der Serumkreatinin-Werte &gt; 0,3 mg/dl innerhalb 48 h <i>oder</i></li> <li>Urinausscheidung &lt; 0,5 ml/kg/h für 6 h <i>oder</i></li> <li>Anstieg der Serumkreatinin-Werte um &gt; 50 % ausgehend vom Basalkreatinin-Wert innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul>				
HRS-Typ-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serumkreatinin-Konzentration 1,5–2,5 mg/dl</li> </ul>	HRS-non-AKI	<table border="0"> <tr> <td>HRS-AKD</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> für &lt; 3 Monate nach Ausschluss anderer struktureller Ursachen</li> <li>Anstieg der Serumkreatinin-Werte um &lt; 50 % ausgehend vom Basalkreatinin-Wert innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>HRS-CKD</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> für &gt; 3 Monate nach Ausschluss anderer struktureller Ursachen</li> </ul> </td> </tr> </table>	HRS-AKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> für &lt; 3 Monate nach Ausschluss anderer struktureller Ursachen</li> <li>Anstieg der Serumkreatinin-Werte um &lt; 50 % ausgehend vom Basalkreatinin-Wert innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul>	HRS-CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> für &gt; 3 Monate nach Ausschluss anderer struktureller Ursachen</li> </ul>
HRS-AKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> für &lt; 3 Monate nach Ausschluss anderer struktureller Ursachen</li> <li>Anstieg der Serumkreatinin-Werte um &lt; 50 % ausgehend vom Basalkreatinin-Wert innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul>						
HRS-CKD	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> für &gt; 3 Monate nach Ausschluss anderer struktureller Ursachen</li> </ul>						

AKD = subakutes Nierenversagen, AKI = Akutes Nierenversagen, CKD = Chronisches Nierenversagen; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Angeli et al. schlagen neue diagnostische Kriterien zur Diagnosestellung des HRS vor (13):

- Auftreten einer Leberzirrhose, eines akutes Leberversagens oder eines ACKD
- Anstieg des Serumkreatinin-Wertes auf  $> 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h oder um  $> 50$  % des Ausgangswertes (ICA-Konsensus-Dokument)  
und/oder Urinausscheidung  $< 0,5$  ml/kg/h in  $< 6$  h
- Keine Full oder Partial-Response nach ICA-Konsensus-Dokument innerhalb von mindestens 2 d nach Absetzen der Diuretika und Volumenexpansion mit Albumin. Die empfohlene Dosis von Albumin beträgt 1g/kg KG/d und maximal 100 g/d.
- Ausschluss eines Schockgeschehens
- Keine laufende oder kürzlich erfolgte Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten.
- Ausschluss einer parenchymatösen Nierenerkrankung (keine Proteinurie  $> 500$  mg/d, unauffälliges Urinsediment / keine Biomarker, keine Mikrohämaturie  $> 50$  Erythrozyten/HPF, unauffällige Nierensonographie).
- Verdacht auf renale Vasokonstriktion bei Fraktionierter Natrium-Exkretion (FENa)  $< 0,2$  % ( $< 0,1$  % hoch suspekt)

Anders als bei den ICA-Diagnosekriterien aus dem Jahre 2015 (4) kann bei der Diagnose eines HRS auch ein ACKD vorliegen und die Urinausscheidung wurde erneut als Diagnostikkriterium eingeschlossen.

Der Vorschlag, die Definition des HRS-AKI anstelle von HRS-Typ-1 zu verwenden, wird von Solé et al. (40) unterstützt, da sie dabei helfen könne, die Diagnosestellung zu optimieren.

## 2.3 Diagnostik des HRS

Im folgenden Kapitel soll die aktuelle Vorgehensweise zur Diagnosestellung des HRS dargestellt und ein Ausblick auf die aktuell untersuchten Biomarker zur Optimierung der Diagnosestellung gegeben werden.

### 2.3.1 Diagnostischer Algorithmus

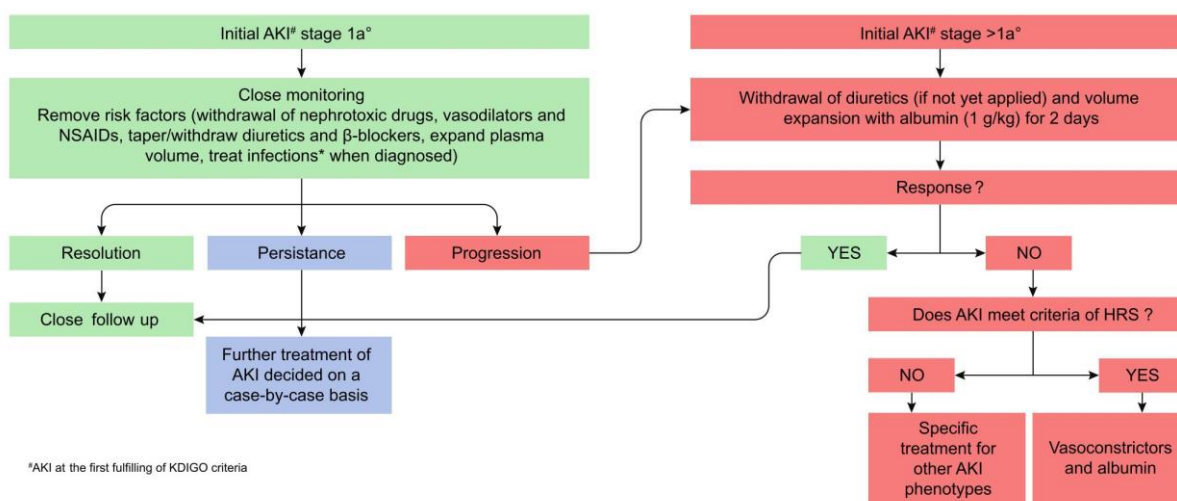
Zur Diagnosestellung des HRS veröffentlichte die EASL 2018 eine klinische Leitlinie (37), die sich an den ICA-Definitionen aus dem Jahre 2015 (4) orientiert (s. Abbildung 4). Tritt ein AKI bei Leberzirrhose auf, sollte die Therapieeinleitung so schnell wie möglich erfolgen. Unabhängig von der Stadieneinteilung sollte bei PatientInnen mit einem Verdacht auf HRS wie folgt vorgegangen werden (4):

- 1.) Überprüfen der aktuellen Medikation: Dosisreduktion / Absetzen der Diuretika-Therapie, Absetzen aller potenziell nephrotoxischen Medikamente wie Vasodilatoren

oder Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) sowie  $\beta$ -Blocker (hier ist die Studienlage noch kontrovers (37))

- 2.) Plasmavolumenexpansion bei Hypovolämie (Kristalloide, Albumin oder Blut, bei PatientInnen nach gastrointestinaler Blutung) je nach klinischer Einschätzung
- 3.) frühzeitige Diagnostik und Beginn einer antibiotischen Therapie bei Vorliegen einer bakteriellen Infektion

Abweichend von den KDIGO-Kriterien bei AKI-PatientInnen mit Leberzirrhose wurde in der EASL Leitlinie in Abhängigkeit des Serumkreatinin-Wertes das Stadium 1 in Stadium 1A (< 1,5 mg/dl) und Stadium 1B (> 1,5 mg/dl) eingeteilt (37). Das Stadium 1A ist oftmals die Folge einer Hypovolämie; die Nierenfunktion bessert sich in 90 % der Fälle durch eine Plasmavolumenexpansion und Absetzen der nephrotoxischen Substanzen (16). Bei PatientInnen im Stadium 1A, deren Serumkreatinin-Werte sich durch die oben genannten Maßnahmen auf Werte < 0,3 mg/dl verbessern, sollen regelmäßig laborchemischen Kontrollen des Serumkreatinin-Wertes (während des stationären Aufenthalts alle 2–4 d, nach dem stationären Aufenthalt alle 2–4 Wochen innerhalb der ersten 6 Monate) erfolgen, um ein Neuauftreten des AKI frühzeitig zu erkennen (14, 3). Bei PatientInnen, bei denen es trotz der Maßnahmen zu einer Progression kommt, sollte das Therapiemanagement des Stadiums 1B begonnen werden. Diuretika sollten abgesetzt und eine zweitägige i. v. Volumengabe mit 20–25 % Albumin (1g/kg KG/d; Maximaldosis 100 g/d (1)) eingeleitet werden, um ein prärenales AKI auszuschließen, eine differenziale Diagnostik des AKI zu ermöglichen und das effektive arterielle Blutvolumen zu steigern (4, 16). Verbessert sich durch die Albumin-Gabe der Serumkreatinin-Wert nicht und wird eine ATN durch das Fehlen eines Schockgeschehens, unauffälliger Urindiagnostik und Nierensonographie ausgeschlossen, sollte eine Vasokonstriktor-Therapie mit Terlipressin und Albumin eingeleitet werden.



**Abbildung 4: Klinische Leitlinie zur HRS-AKI-Diagnostik (adaptiert nach 37)**

AKI = Akutes Nierenversagen, HRS = Hepatorenales Syndrom; NSAIDs = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

### 2.3.2 Biomarker

Eine frühzeitige spezifische Therapie des AKI ist für die Verbesserung des Outcomes der PatientInnen essenziell. Die Identifikation neuer Biomarker könnte die Prognose und Therapiemöglichkeiten betroffener PatientInnen verbessern (26). Zu den vielversprechendsten Ansätzen zählen Biomarker zur Einschätzung der Nierenfunktion (z. B. Cystatin C), Marker für Tubulusschäden (z. B. NGAL) sowie die Messung der fraktionierten Natriumausscheidung (FENa) (46).

Der Biomarker Cystatin C kann zur Bestimmung der Nierenfunktion eingesetzt werden und ist bereits im klinischen Alltag etabliert. Das niedrigmolekulare Protein wird in allen kernhaltigen Zellen gebildet, glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert. 12–24 h nach AKI-Beginn steigt der Cystatin C-Wert an (46). Vorteilhaft ist, dass Cystatin C-Werte unabhängig vom Geschlecht, Alter und vor allem der Muskelmasse sind und zudem nicht durch Serumbilirubin beeinflusst werden. Daher zeigt der Cystatin C-Wert im Gegensatz zu den klassischen Serumkreatinin-Messungen bei PatientInnen mit und ohne Lebererkrankungen eine vergleichbare Sensitivität. Formeln zur Schätzung der GFR (eGFR), die auf Cystatin C- und Serumkreatinin-Werte basieren, bilden die Nierenfunktion entsprechend genauer ab als die MDRD-Formel (46). Ein Nachteil bei der Bestimmung von Cystatin C-Werten im klinischen Alltag sind die höheren Kosten im Vergleich zur Bestimmung der Serumkreatinin-Werte. Auch werden Cystatin C-Werte durch Infektionen und Medikamente (z.B. Corticosteroide, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer, Calcineurin-Inhibitoren) beeinflusst (34).

Marker für Tubulusschäden werden als Reaktion auf ischämische oder toxische Nierenschäden sezerniert und im Urin oder Serum gemessen. Sie sind schon Stunden nach dem schädlichen Ereignis nachweisbar und ermöglichen so eine frühzeitige Diagnose (46). Am vielversprechendsten zur Unterscheidung von ATN und HRS sind Urinbiomarker (z. B. Interleukin 18 (IL-18), Kidney injury molecule-1 (KIM-1), Liver type fatty acid-binding protein (L-FABP), NGAL) (47, 13). Die Konzentration der Biomarker sind beim prärenalen AKI am niedrigsten, steigen bei HRS leicht an und sind bei der ATN am höchsten (46). Durch keinen dieser Biomarker kann ein prärenales AKI von einem HRS zuverlässig unterschieden werden, jedoch sind NGAL, IL-18 und Albumin möglicherweise zur Differenzierung von ATN und HRS geeignet (48, 13).

Der derzeit am besten untersuchte Biomarker NGAL wird primär in der Leber synthetisiert, aber wird auch in Nierentubuli nach ischämischen, toxischen oder infektiösen Schäden gebildet (26). Laut Fagundes et al. (49) zeigen PatientInnen mit Leberzirrhose und ATN im Vergleich zu PatientInnen mit prärenal Genese oder HRS signifikant höhere NGAL-Spiegel. Verschiedene Studien belegen die prognostische Wertigkeit von NGAL zur Vorhersage des Outcomes (50, 13). Ein Nachteil des NGAL sind mögliche falsch-positive Befunde bei Harnwegsinfektionen.

Eine weitere Möglichkeit der frühen Diagnose eines HRS ist die Messung der fraktionellen Natriumexkretion (FENa). Diese kann genutzt werden, um ein funktionelles Nierenversagen von einem strukturellen Nierenversagen zu unterscheiden. Ein funktionelles AKI ist die Folge einer Hypovolämie. Da die Tubuluszellen intakt sind, kann Natrium uneingeschränkt resorbiert werden, die FENa liegt bei  $< 1\%$ . Ein intrarenales AKI, welches auf strukturellen Nierenschäden basiert, wird bei der Leberzirrhose oftmals durch eine ATN ausgelöst. Diese basiert auf direkten Tubulusschäden und ist durch eine daraus folgender eingeschränkten Natrium-Resorption gekennzeichnet. Die FENa liegt bei  $> 2\text{--}3\%$ . (13)

Bei einer arteriellen Vasodilatation mit renaler Hypoperfusion wird das RAAS aktiviert und es kommt zu einer gesteigerten Natrium-Resorption mit sinkender FENa. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose führt der erhöhte Pfortaderdruck zu einer peripheren Vasodilatation mit konsekutiver renaler Hypoperfusion. Fast alle PatientInnen leiden unter einer Hyponatriämie (FENa  $< 1$ ). Laut neuerer Erkenntnisse beträgt die FENa bei PatientInnen mit HRS ungefähr  $0,2\%$  und liegt somit signifikant niedriger als bei der ATN. Daher ist FENa möglicherweise zur Differenzierung zwischen HRS-AKI und ATN geeignet (13).

Eine Limitation der Anwendbarkeit von FENa ist der Einsatz von Diuretika. Diese führen durch die Blockierung der Natrium-Resorption in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus zu einer erhöhten Natrium-Konzentration im Urin. Folglich kann die FENa bei PatientInnen mit kürzlich erfolgter Diuretika-Gabe (z. B. PatientInnen mit hohem Aszites-Grad) erhöht sein, was die Unterscheidung zwischen AKI-HRS und ATN erschwert. Zur Unterscheidung zwischen HRS-AKI und ATN bei PatientInnen mit kürzlich erfolgter Diuretika-Einnahme wäre die fraktionierte Ausscheidung von Harnstoff geeigneter, da Harnstoff im proximalen Tubulus resorbiert und folglich nicht durch Diuretika beeinflusst wird (16, 51)

## **2.4 Therapie**

Im folgenden Abschnitt werden die Therapiemöglichkeiten (medikamentöse Therapie, interventionelle Therapie (z. B. TIPS-Anlage, Lebertransplantation) des HRS beschrieben.

### *2.4.1 Medikamentöse Therapie*

Die medikamentöse Therapie des HRS mit Vasokonstriktoren und Albumin sollte so schnell wie möglich nach Diagnosestellung erfolgen. Terlipressin wird im europäischen und asiatischen Raum als Vasokonstriktor der ersten Wahl eingesetzt (37). Das synthetische Vasopressin-Analogon wirkt über den Vasopressin-1A-Rezeptor und führt zu einer Vasokonstriktion im splanchnischen Gefäßbett und folglich zu einer Reduktion der portalen Hypertension, einer Steigerung des effektiven arteriellen Blutvolumens und des Nierenblutflusses. Zusätzlich bewirkt es über den Vasopressin-1B-Rezeptor an der Nebennierenrinde eine erhöhte Ausschüttung adrenocorticotroper Hormone (z. B. Cortisol)

und wirkt damit der bei PatientInnen mit Leberzirrhose häufig auftretenden Nebenniereninsuffizienz entgegen (16).

Terlipressin kann kontinuierlich intravenös (i. v.) in einer Dosierung von 2-6 mg/d oder als i. v. Bolusgabe, beginnend mit 0,5–1 mg alle 4–6 h, appliziert werden. Die Therapie wird bis zur Complete-Response fortgeführt, bei einer Partial- oder Non-Response maximal 14 d. Bei einer Non-Response kann die Dosierung auf 12 mg/d als kontinuierliche i. v. Infusion oder auf einen Bolus von 2 mg alle 4 h gesteigert werden (52). Die EASL empfiehlt eine kontinuierliche i. v. Gabe von 2 mg/d mit anschließender sukzessiver Steigerung (37), da verglichen mit der Bolus-Applikation weniger Nebenwirkungen auftreten und ein Therapieansprechen bei geringerer Dosierung erfolgt (53).

Mögliche Nebenwirkungen der Terlipressin-Therapie sind Diarrhö und Bauchschmerzen; sie treten in 10–20 % der Fälle auf. Seltenerere Komplikationen sind periphere Ischämie-Ereignisse (in 4–13 % aller Fälle) sowie Myokardinfarkte und intestinale Ischämien (2–13 % aller Fälle). Ein Therapieabbruch aufgrund der Nebenwirkungen ist in ungefähr 20 % der Fälle notwendig (16). Vor Therapiebeginn empfiehlt die EASL aufgrund der kardiovaskulären Komplikationen die Durchführung eines Echokardiogramms (EKG) (37). Laut der kürzlich veröffentlichten CONFIRM-Studie von Wong et al. besteht bei der Terlipressin-Therapie zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Ateminsuffizienzen und einer Sepsis (54). Basierend auf diesen Daten sollte die Indikation zur Therapie stets kritisch evaluiert werden.

Eine Kombinationstherapie mit Albumin (20–40 g/d) und Terlipressin erhöht das Therapieansprechen (57). Albumin steigert das intravasale Volumen, wirkt positiv inotrop und steigert somit das HZV. Außerdem wirkt es anti-oxidativ und anti-inflammatorisch (16). Die hohen Therapieansprechraten der Kombinationstherapie (64–77 % Partial- und Complete-Response; 46–56 % Complete-Response) wurden in verschiedenen Studien nachgewiesen (37). Jedoch wurde die Therapieeinleitung und die Definition der Response-Raten bei diesen Studien nach der alten Einteilung in HRS-Typ-1 und Typ-2 getroffen. Studien zu den Response-Raten bei einem niedrigeren Serumkreatinin-Wert oder nach der neuen Einteilung in HRS-AKI und HRS-non-AKI fehlen weitgehend (52, 37).

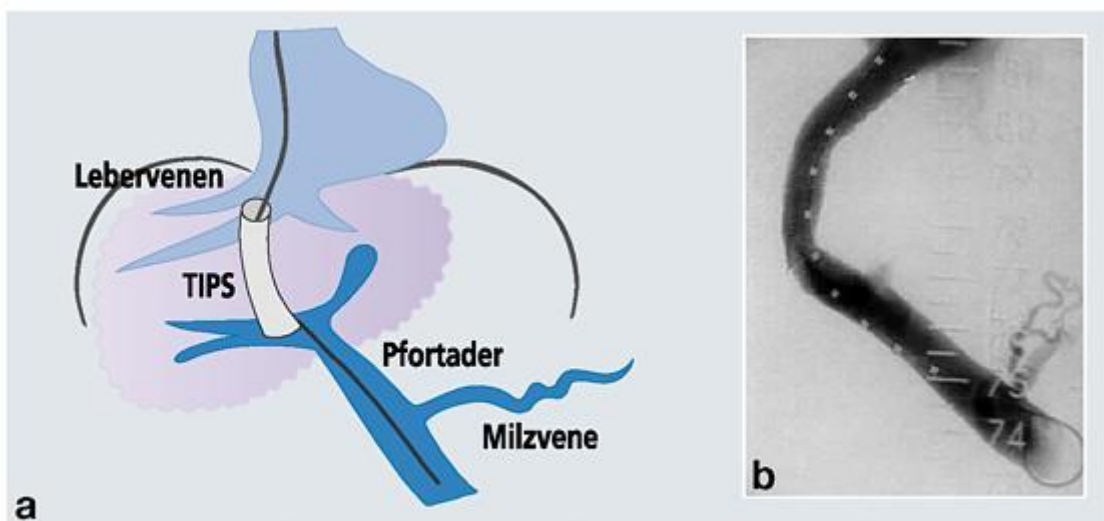
Terlipressin ist in den USA und Kanada nicht als Medikament zur Behandlung des HRS zugelassen (26). Alternativ zu Terlipressin wird in diesen Ländern Midodrin (oral) und Octreotid (subkutan) in Kombination mit Albumin verabreicht. Dieses Therapie-Regime scheint der Terlipressin-Therapie jedoch unterlegen zu sein (37). In einer randomisierten kontrollierten Studie von Cavallin et al. lagen die Therapieansprech-Raten bei 28,6 % (Alternativregime) und 70,4 % (Terlipressin-Therapie) (55). Die kontinuierliche i. v. Gabe von 0,5–3 mg/h Norepinephrin scheint ähnlich effektiv zu sein und ersetzt damit bei Indikation für die Applikation die Terlipressin-Therapie in dieser Therapiesituation. Die Applikation ist jedoch

deutlich nebenwirkungs-reicher und aufwendig, da ein zentralvenöser Zugang und eine Überwachung auf einer Intensivstation notwendig ist (37, 56).

Bisher gibt es kaum Studien zur Terlipressin-Therapie bei HRS-Typ-2 bzw. HRS-non-AKI. Laut Nguyen-Tat et al. ist die Therapieansprechrate bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 oder 2 im klinischen Alltag vergleichbar (48 und 46 %), wobei HRS-Typ-2-PatientInnen eine hohe Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von 50 % aufweisen (57).

#### 2.4.2 Interventionelle Therapie

Die Implantation eines TIPS formt einen Seit-zu-Seit-Shunt zwischen einer Lebervene und der V. portae im Leberparenchym. (s. Abbildung 5)



a) Schematische und b) angiographische Darstellung des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS)

Abbildung 5: schematische und angiographische Darstellung eines Transjugulären portosystemischen Shunts, übernommen und modifiziert aus (58)

Durch die Umgehung der Leber sinkt der intrahepatische Druck, so dass der Blutfluss von der V. portae in die Lebervenen erleichtert wird und konsekutiv die portale Hypertension abnimmt. Die Indikationen für eine TIPS-Anlage sind akute Varizenblutungen, Prävention von Nachblutungen, Kontrolle eines refraktären Aszites / hepatischen Hydrothorax und die Behandlung eines HRS / hepatopulmonalen Syndroms (59). Beim HRS wird der TIPS bevorzugt bei Non-Respondern mit refraktärem Aszites gelegt. (60) Die TIPS-Anlage bei HRS-AKI wird kontrovers diskutiert. Laut Boyer et al. (59) haben PatientInnen mit einer akut dekompensierten Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko post-interventionell an Multiorganversagen zu versterben. Allerdings verbessert sich durch die Intervention in 93% der HRS-AKI Fälle die Nierenfunktion (Normalisierung des Serumkreatinins, Urinvolumens, des Harnstoffs, Stickstoffs, Serumnatriums und der Natrium-Exkretion) (60). Die Inzidenz des refraktären Aszites nimmt ab, jedoch steigt die Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie und

kardialer Komplikationen durch die plötzlich erhöhte kardiale Vorlast (60). Entsprechend muss die TIPS-Implantation individuell in Abhängigkeit von den vorbestehenden Risikofaktoren und der Lebersynthesfunktion abgewogen werden.

Bei Non-Respondern (medikamentöse Therapie) oder bei PatientInnen mit Volumenüberladung, Urämie oder Elektrolytstörungen können neben dem TIPS Nierenersatzverfahren (engl. Renal Replacement Therapy, RRT) eingesetzt werden, um bei gelisteten PatientInnen mit AKI und Leberzirrhose die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken (61), wobei das Gesamtüberleben bei HRS-PatientInnen durch die RRT nicht positiv beeinflusst wird (16). Derzeit wird an modifizierten Dialyse-Methoden geforscht. Albumin bindet Gallensäuren, Hormone, Zytokine, langkettige Fettsäuren, NO, Endotoxine und andere bakterielle Produkte. Diese Eigenschaft nutzt unter anderem das Molecular Absorbent Reticulatory System (MARS) zur Filterung dieser Stoffe (16). Das System zeigt eine mit konventionellen RRT vergleichbare Sicherheit bezüglich unerwünschter Wirkungen, verringert die Serumkreatinin- und Bilirubin-Werte signifikant, reduziert die Schwere der hepatischen Enzephalopathie, bietet aber zum jetzigen Zeitpunkt ebenfalls keine Überlebensvorteile (62).

### *2.4.3 Transplantation*

Die Lebertransplantation ist die effektivste therapeutische Option für HRS-PatientInnen. Bei einer CKD oder bei Non-Respondern (medikamentöse Therapie) ist potenziell eine sequentielle oder auch simultane Leber-Nieren-Transplantation notwendig, da sich die Nierenfunktion aufgrund der strukturellen Nierenparenchym-Schäden bei diesen PatientInnen nicht durch die Lebertransplantation verbessert (37). Eine Herausforderung ist die hohe Zahl der benötigten Spenderorgane. In Deutschland erhielten 2015 < 50 % der gelisteten PatientInnen tatsächlich eine Transplantation. Die Listung erfolgt nach Höhe des Model of End Stage Liver Disease (MELD) Scores, der die Dringlichkeit und Überlebenswahrscheinlichkeit abbildet (63).

## **2.5 Prognose**

Die Prognose für HRS-PatientInnen ist schlecht. Unbehandelt zeigt der HRS-Typ-1 eine Mortalität von 80 % innerhalb von 2 Wochen ab Diagnosestellung. Das mediane Überleben bei HRS-Typ-2 liegt zwischen 4 und 6 Monaten (10). Die Befunde bezüglich des Effekts von Terlipressin auf die Überlebensdauer von HRS-PatientInnen variieren (Terlipressin- und Albumin-Therapie: 30-Tages-Überleben 65–71 %, 90-Tages-Überleben 47–58 %). Das mediane Gesamtüberleben nach Therapie schwankt zwischen 21 und 167 d. Das Ansprechen auf eine Terlipressin- und Albumin-Therapie steigert das Gesamtüberleben jedoch signifikant

(64). Trotz Meta-Analysen, die den positiven Effekt der Vasokonstriktor-Therapie bestätigten, bleibt das Kurzzeitüberleben auch nach erfolgreicher Therapie nur moderat.

Die Einführung der Definition HRS-AKI und die fein-granuläre Stadieneinteilung ermöglichen es neue Endpunkte für ein Therapieansprechen zu definieren. Der Serumkreatinin-Wert scheint unabhängig von der Einteilung ein entscheidender Faktor für das Therapieansprechen zu sein. Ein Serumkreatinin-Wert  $> 7$  mg/dl ist ein Prädiktor für ein Nicht-Ansprechen auf eine Terlipressin- und Humanalbumin-Therapie. Auch Serumkreatinin-Veränderungen sind mit der Überlebensrate assoziiert. Bei einer Serumkreatinin-Abnahme von 1 mg/dl sinkt das relative Risiko einer Post-Therapie-Mortalität im Follow-up um 16 % (65).

Traditionell wurde ein Therapieerfolg als HRS-Reversal mit Serumkreatinin-Werten  $< 1,5$  mg/dl definiert. Wie eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Studie von Wong et al. (65) zeigt, ist eine Reduktion des AKI-Stadiums bzw. eine Abnahme des Serumkreatinin-Wertes auch beim Ausbleiben eines kompletten HRS-Reversal mit einem verbesserten Überleben assoziiert.

Das Serumbilirubin scheint ebenfalls einen hohen Einfluss auf das Therapieansprechen zu nehmen. Durch einen erhöhten Serumbilirubin-Wert kommt es zu Bilirubin-induzierten tubulären Epithelschäden, sodass die strukturelle Nierenschädigung voranschreitet. (10) Laut Nguyen-Tat et al. (64) ist ein Serumbilirubin-Wert über 7,5mg/dl ein Prädiktor für ein Nicht-Ansprechen der Terlipressintherapie, wodurch sich die Gesamtprognose dieser PatientInnen verschlechtert.

Ein weiterer negativ-prädiktiver Faktor für die Verbesserung des AKI-Stadiums unter Therapie ist die alkoholische Steatohepatitis. Alkohol hat eine hepatotoxische Wirkung. Durch die Zerstörung der Leberzellen werden DAMPS freigesetzt, die eine inflammatorische Reaktion hervorrufen. Außerdem erhöht Alkoholkonsum die Darmpermeabilität, wodurch die bakterielle Translokation gefördert wird (65).

Die prognostischen Hauptfaktoren sind also der Serumkreatinin-Wert, die Schwere der Inflamationsreaktion und die Höhe der Serumbilirubin-Werte (37).

## 2.6 Prävention

Zur Prävention der Entwicklung eines HRS bei dekompensierter Leberzirrhose gilt es, mögliche Auslöser zu vermeiden.

Da eine SBP häufig ein HRS-AKI auslöst, empfiehlt die EASL (37) bei PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose und bereits stattgehabter SBP eine Norfloxacin-Gabe als Sekundärprophylaxe. Die Primärprophylaxe mit Norfloxacin (400mg/d) ist aufgrund der hohen Kosten und des erhöhten Risikos für die Entstehung multiresistenter Keime nur bei PatientInnen mit einem Child-Pugh-Score  $>9$  Punkte, Serumbilirubin-Werte  $>3$  mg/l und

entweder eingeschränkter Nierenfunktion oder Hyponatriämie und niedrigem Aszites Eiweißgehalt unter 15g/l indiziert.

Laut der kürzlich vorgestellten ANSWER-Studie von Caraceni et al. (66) kann eine prophylaktische Langzeit-Albumin-Gabe bei PatientInnen mit dekompenzierter Leberzirrhose das Auftreten von Komplikationen wie dem HRS verhindern. Dieser Befund wurde von Fernandez et al. (67) kürzlich bestätigt. Die Hochdosis-Albumin-Langzeitgabe von 1,5 g/kg pro Woche über 12 Wochen führte zu einer Normalisierung des Serumalbumin-Wertes und der Ventrikelfunktion sowie zu einer Abnahme pro-inflammatorischer Zytokine im Serum.

Weitere Forschungsvorhaben prüfen die Eignung anti-inflammatorischer Medikamente zur Prophylaxe. Pentoxifyllin könnte bei alkoholischer Steatohepatitis eingesetzt werden. Zur Verhinderung einer bakteriellen Translokation zeigt eine Darmdekontamination mit Norfloxacin positive Effekte (10).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Beschreibung des Datensatzes**

Von April 2013 bis Ende August 2019 wurden die Daten von insgesamt 337 PatientInnen erfasst, deren HRS-Erstmanifestation in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz stationär behandelt wurde. Alle Untersuchungen erfolgten nach Zustimmung der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und wurden im Sinne der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Aktenzeichen (837.052.12 (8153))).

Die Diagnose des HRS und die Indikation zur Gabe des Vasokonstriktors Terlipressin und die Volumentherapie mit Albumin wurde nach der SK2 Leitlinie für Komplikationen der Leberzirrhose (32) durch die behandelnden ÄrztInnen der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik gestellt. Die Terlipressin-Gabe erfolgte kontinuierlich i. v. per Perfusor (4 mg/d) oder als eine i. v. Bolusinjektion (1 mg alle 6 h). Begleitend wurde 40 mg/d Humanalbumin i. v. verabreicht. Die Daten der PatientInnen wurden nach einem Aufklärungsgespräch und einer schriftlichen Einwilligung der PatientInnen prospektiv von den Doktorandinnen der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz erfasst. Die Daten (PatientInnen-Charakteristika, laborchemische Parameter (Aufnahme / Therapiebeginn / Therapieverlauf / Therapieende / Entlassung) wurden anonymisiert und händisch aus der PatientInnen-Akte in eine Tabelle übertragen. Die Einteilung des HRS erfolgte in HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2 gemäß der 2013 gültigen Leitlinien. Die PatientInnen wurden während ihres stationären Aufenthaltes beobachtet. Dabei wurden klinische Faktoren (z. B. Dosis / Dauer der Terlipressin- und Humanalbumin-Therapie, Komplikationen, Therapieansprechen, Notwendigkeit eines RRT oder einer TIPS-Anlage, Aufenthalt auf der Intensivstation, Evaluierung einer Lebertransplantation, Gesamtüberleben, Todesursachen) dokumentiert. Zusätzlich wurden Rezidive und erneute stationäre Aufenthalte der PatientInnen erfasst.

Die Dokumentation erfolgte in HRS-Episoden (Episode 1 = Erstmanifestation der Erkrankung). Es wurden bis zu fünf Episoden beschrieben, die die Rezidive und erneute stationäre Behandlungen aufgrund des HRS abbildeten. In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf der Episode 1 des HRS.

Retrospektiv wurden den PatientInnen-Akten die Serumkreatinin-Werte 48 h nach der stationären Aufnahme sowie – falls vorhanden – Basis-Serumkreatinin-Werte innerhalb der letzten 3 Monate entnommen. Anhand dieser Werte wurden alle Fälle anschließend in HRS-AKI und HRS-non-AKI re-klassifiziert. Die alte und neue Einteilung wurde bezüglich der PatientInnen-Charakteristika und Laborparameter (Aufnahme / Therapieverlauf / Therapieende) verglichen.

Für die Analyse des Therapieansprechens wurden die PatientInnen in Responder und Non-Responder eingeteilt (siehe Kapitel 3.4.3).

Bei den Respondern wurde der Rückgang der Serumkreatinin-, Natrium-, Harnstoff- und Bilirubin-Werte, sowie der Entzündungsparameter CRP und Leukozyten, ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie die Veränderung MELD- und Child-Pugh-Scores untersucht.

Weitere untersuchte Parameter in den alten und neuen HRS-Subgruppen waren das Gesamtüberleben, die Notwendigkeit eines RRT, eine TIPS-Anlage und eine Nierentransplantation.

### **3.2 Untersuchte PatientInnen-Charakteristika**

Bei Einschluss der PatientInnen wurden folgende PatientInnen-Charakteristika ermittelt:

- Alter und Geschlecht
- Erstmanifestation oder Rezidiv (Episoden) des HRS
- Ätiologie der Leberzirrhose
- HRS-Auslöser
- Florider Patient / floride Patientin
- Grad der Enzephalopathie bei Aufnahme / Entlassung
- Aszites-Grad bei Aufnahme / Entlassung
- Hämodialyse-Einleitung im Verlauf
- TIPPS-Anlage im Verlauf
- Überleben / Todesdatum

### **3.3 Untersuchte Laborparameter**

Bei Aufnahme und bei Entlassung wurden folgende Laborparameter untersucht:

- Kreatinin-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Bilirubin-Konzentration im Serum(mg/dl)
- International normalized Ratio (INR)
- Albumin-Konzentration im Serum (mg/dl)
- CRP-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Leukozyten-Zahl im Serum (/µl)
- CHILD-Pugh-Score (Punkte)
- Model of end stage Liver disease (MELD) – Score (Punkte)

Bei Therapiestart mit Terlipressin (erster Tag der Terlipressin-Gabe) wurden folgende Parameter untersucht:

- Datum
- Kreatinin-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Bilirubin-Konzentration im Serum (mg/dl)
- INR
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Albumin-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Natrium-Konzentration im Serum (mmol/l)
- MELD-Score (Punkte)

Im stationären Verlauf wurde zusätzlich die Kreatinin-Konzentration 3 Monate vor Aufnahme falls bekannt und 48 h nach Aufnahme dokumentiert.

Im Therapieverlauf wurden folgende Parameter untersucht:

- Systolischer und Diastolischer Blutdruck (mmHg) an Tag 3
- Kreatinin-Konzentration im Serum (mg/dl) an Tag 3
- Harnstoff-Konzentration im Serum (mg/dl) an Tag 3

Bei Therapieende (letzter Tag der Terlipressin-Gabe), wurden folgende Parameter untersucht:

- Datum
- Systolischer und Diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Therapiedauer mit Terlipressin in Tagen
- Natrium-Konzentration im Serum (mmol/l)
- Kreatinin-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Harnstoff-Konzentration im Serum (mg/dl)
- Verabreichte Terlipressin- und Albumin-Dosis

Mit Hilfe des Child-Pugh-Scores wird der Schweregrad einer Leberzirrhose in drei Kategorien eingeteilt. Je nach Höhe des Serumalbumins, Serumbilirubins, INR-Wertes sowie dem Aszites- und Enzephalopathie-Grades werden Punkte vergeben und addiert. Ein Child A (5-6 Punkte) beschreibt eine gute Leberfunktion, Child B (7-9 Punkte) eine moderat beeinträchtigte Leberfunktion und ein Child C (10-15 Punkte) ein fortgeschrittenes Leberversagen. (68)

Tabelle 3: Child-Pugh-Score Berechnung

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumbilirubin (in mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	>3,0
Serumalbumin (in g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Aszites im Ultraschall	Keiner	Sonographisch positiv	Punktabel / punktiert
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV

INR= International normalized ratio

Der MELD-Score wird anhand des Gesamt-Bilirubins, Serumkreatinins und des INR-Wertes berechnet ( $MELD = 9,57 \times \log(\text{creatinine}) + 3,78 \times \log(\text{total bilirubin}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$ ) (69). Anhand des MELD-Scores wird die 3-Monatsmortalität geschätzt. Mögliche Werten reichen von 6 bis zu 40 Punkten. Hierbei steigt die 3-Monatsmortalität mit der Höhe des MELD-Scores an.

### 3.4 Gruppeneinteilungen

Die Einteilung der PatientInnen in die Gruppen HRS-Typ 1 und HRS-Typ 2 erfolgte prospektiv. Für die anschließenden Analyse erfolgte anschließend die Einteilung des identischen PatientInnenkollektivs in die Gruppen HRS-AKI und HRS-non-AKI retrospektiv. (s. Abbildung 6).

Gruppenunterschiede bei HRS-Typ 1 und HRS-Typ 2 sowie HRS-AKI und HRS-non-AKI wurden auf statistische Signifikanz untersucht. Ein Test auf statistische Signifikanz konnte jedoch nicht für den Vergleich der Subgruppen HRS-Typ 1 und HRS-AKI sowie HRS-Typ 2 und HRS-non-AKI durchgeführt werden, da es sich zum Teil um identische PatientInnen handelte. Daher wurden für diese Subgruppenvergleiche lediglich die Mediane deskriptiv auf Unterschiede oder Gemeinsamkeiten überprüft.

#### 3.4.1 HRS-Typ-1 und Typ-2

Die PatientInnen wurden während ihres stationären Aufenthalts in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz nach der SK2-Leitlinie für Komplikationen der Leberzirrhose anhand des Serumkreatinin-Wertes in HRS-Typ-1 und Typ-2 eingeteilt (32). Für die Einteilung wurde nicht nur der absolute Serumkreatinin-Wert, sondern auch die Serumkreatin-Dynamik berücksichtigt. PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose, einem steilen Anstieg des Serumkreatinin-Wertes oder Serumkreatinin-Werten > 2,5 mg/dl

wurden als HRS-Typ-1 klassifiziert. PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose und einem langsam voranschreitenden Nierenversagen oder Serumkreatinin-Werten  $> 1,5$  mg/dl wurden als HRS-Typ-2 klassifiziert. PatientInnen beider HRS-Gruppen wurden in der Universitätsmedizin Mainz medikamentös mit Terlipressin und Humanalbumin therapiert. Die PatientInnen-Subgruppen wurden hinsichtlich ihrer Charakteristika und Laborparameter (Aufnahme, Therapiestart, Tag 3 der Terlipressin-Therapie, Therapieende, Entlassung) verglichen.

### 3.4.2 HRS-AKI und HRS-non-AKI

Die PatientInnen wurden retrospektiv nach den EASL Clinical Practice Guidelines anhand ihrer Serumkreatinin-Dynamik in HRS-AKI und HRS-non-AKI eingeteilt (s. Abbildung 6) (37). Dazu wurden die Serumkreatinin-Werte bei der stationären Aufnahme und 48 h danach hinsichtlich eines Anstiegs um  $> 0,3$  mg/dl analysiert. Der Serumkreatinin-Ausgangswert innerhalb der letzten 3 Monate wurde den Akten der PatientInnen entnommen. Bei einem Anstieg des Serumkreatinin-Wertes um 50 % bei der Aufnahme im Vergleich zum Ausgangswert wurden die PatientInnen der HRS-AKI-Gruppe zugeteilt.

Die PatientInnen-Subgruppen wurden hinsichtlich ihrer Charakteristika und Laborparameter (Aufnahme, Therapiestart, Tag 3 der Terlipressin-Therapie, Therapieende, Entlassung) verglichen. Daneben wurde Serumkreatinin-Verlauf dargestellt und untersucht, ob eine Einteilung in HRS-AKI und HRS-non-AKI im Vergleich zur Einteilung in HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2 eine frühere Diagnosestellung und damit Therapie im klinischen Alltag ermöglicht.

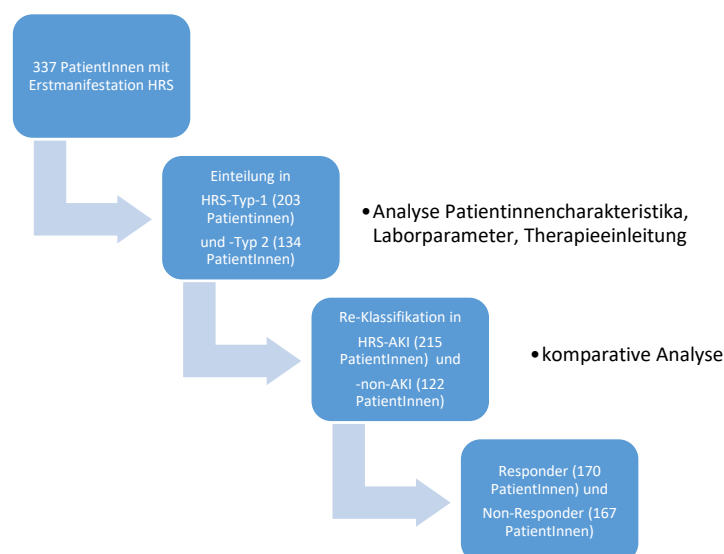


Abbildung 6: Versuchsablauf und Gruppeneinteilungen

### 3.4.3 Responder und Non-Responder

Das Therapieansprechen der PatientInnen wurde nach der ICA-Empfehlung (1) in Responder (Therapieansprechen) und Non-Responder (kein Therapieansprechen) eingeteilt. Die Gruppe der Responder setzte sich aus PatientInnen mit Complete-Response (CR, vollständiges Therapieansprechen) und Partial-Response (PR, partielles Therapieansprechen) zusammen. Eine Complete-Response wurde definiert als ein Abfall des Serumkreatinin-Wertes während der Therapie auf  $< 1,5$  mg/dl und die Partial-Response als Abfall des Serumkreatinin-Wertes während der Therapie um  $\geq 50$  % verglichen mit dem Ausgangswert, wobei der absolute Serumkreatinin-Wert  $> 1,5$  mg/dl lag. Eine Non-Response wurde definiert als ein Abfall von  $< 50$  % des Serumkreatinin-Wertes vom Ausgangswert bei absoluten Werten  $> 1,5$  mg/dl zum Therapieende.

## 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS Software Version 27. Zu Beginn wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Für die metrischen Variablen wurde der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median, das 25. und 75. Quartil sowie das Minimum und das Maximum errechnet. Die graphische Darstellung erfolgte durch Boxplots. Bei metrischen Variablen wurde mittels Histogramms, Q-Q-Diagramm sowie mit dem Kolmogorov-Smirnoff- und Shapiro-Wilk-Test die Normalverteilung geprüft. Potenzielle Unterschiede der metrischen, verteilungsfreien Variablen innerhalb zweier unabhängiger Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U getestet. Für Vergleiche von metrischen, verteilungsfreien Variablen innerhalb zweier abhängiger Gruppen wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Kategoriale Variablen wurden graphisch mittels Balkendiagrammen dargestellt. Zusammenhänge kategorialer Variablen wurden in einer Kreuztabelle dargestellt und mit Hilfe des Fishers-Exakt-Test geprüft.

Die Überlebenszeitanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Kurven inklusive Log-Rank-Test. Die individuelle Nachbeobachtungszeit wurde bei Nicht-Verstorbenen-PatientInnen zum letzten individuellen Informationsdatum zensiert. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, da keine Information über die Todesursache vorlag.

Aufgrund der Größe der Stichprobe und der gerichteten Hypothesen wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0,025$  festgelegt.

Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik.

### 3.6 Abbildungen

Abbildungen 1-3 wurden mit Hilfe der Software BioRender.com erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Gesamtkohorte

#### 4.1.1 PatientInnen-Charakteristika

Insgesamt wurden 337 PatientInnen in die vorliegende Studie eingeschlossen. Darunter waren 233 Männer (69,1 %) und 104 Frauen (30,9 %). Im Median waren die PatientInnen 60 Jahre alt. Ein Großteil litt bei der stationären Aufnahme unter einer dekompensierten Leberzirrhose. 294 PatientInnen (87,2 %) wiesen einen punktablen Aszites auf. 172 PatientInnen (51 %) litten unter einer hepatischen Enzephalopathie Grad 1 und 111 PatientInnen (32,9 %) unter einer hepatischen Enzephalopathie  $\geq$  Grad 2. 68 PatientInnen (20,2 %) waren an einem hepatozellulären Karzinom (HCC) erkrankt. Die Leberzirrhose war bei 230 PatientInnen ethyltoxischer Genese (68,2 %). Die zweithäufigste Ursache war mit 10,7 % die kryptogene Leberzirrhose (n=36). 29 PatientInnen waren Hepatitis C Virus positiv (8,6 %). Der Auslöser des HRS war bei 166 PatientInnen (49,3 %) eine großvolumige Parazentese und bei 68 PatientInnen (20,2 %) eine SBP. 248 PatientInnen (73,6 %) waren bei der stationären Aufnahme alkoholabstinent. Ein Patient / eine Patientin (0,3 %) hatte einen Child-Pugh-Score A, 82 PatientInnen (24,3 %) einen Child-Pugh Score B und 254 (75,4 %) einen Child-Pugh Score C. Im Gesamtkollektiv wurden 203 PatientInnen (60,2 %) als HRS-Typ-1 und 134 PatientInnen (39,8 %) als HRS-Typ-2 klassifiziert (s. Abbildung 7, links).

Das PatientInnen-Kollektiv wurde retrospektiv von der Autorin der vorliegenden Dissertation in HRS-AKI und HRS-non-AKI eingeteilt. 215 PatientInnen (63,8 %) wurden anhand ihres Serumkreatinin-Anstiegs 48 h nach der Aufnahme oder aufgrund eines Anstiegs des Serumkreatinin-Ausgangswertes um  $\geq$  50 % als HRS-AKI klassifiziert. 122 PatientInnen (36,2 %), bei denen diese Kriterien nicht zutrafen, wurden als HRS-non-AKI identifiziert (s. Abbildung 7, rechts).

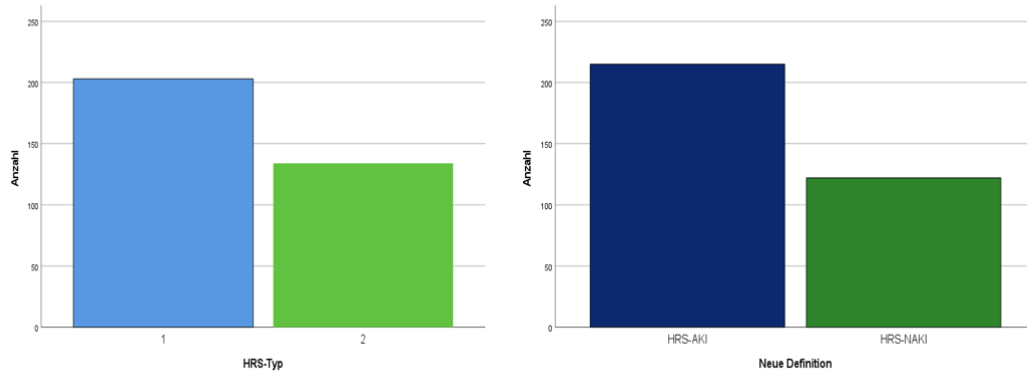


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Gruppen des Hepatorenales Syndroms (HRS) – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts)  
AKI = Acute Kidney Injury

Die PatientInnen-Charakteristika in den Subgruppen (HRS-Typ-1 vs. -2; HRS-AKI vs. -non-AKI) waren mit denen des Gesamtkollektivs vergleichbar (s. Tabelle 34 im Anhang).

#### 4.1.2 Laborchemische Parameter bei der stationären Aufnahme

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestanden in den Subgruppen Unterschiede beim MELD-Score sowie bei den Serumkreatinin- und Serumbilirubin-Werten. Der MELD-Score des Gesamtkollektivs lag im Median bei 23 Punkten (MW 24,36 Punkte, SD 7,85 Punkte). Die Verteilung des MELD-Scores im Gesamtkollektiv ist in Abbildung 8 dargestellt. Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI lag der MELD-Score im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI signifikant höher (s. Tabelle 4).

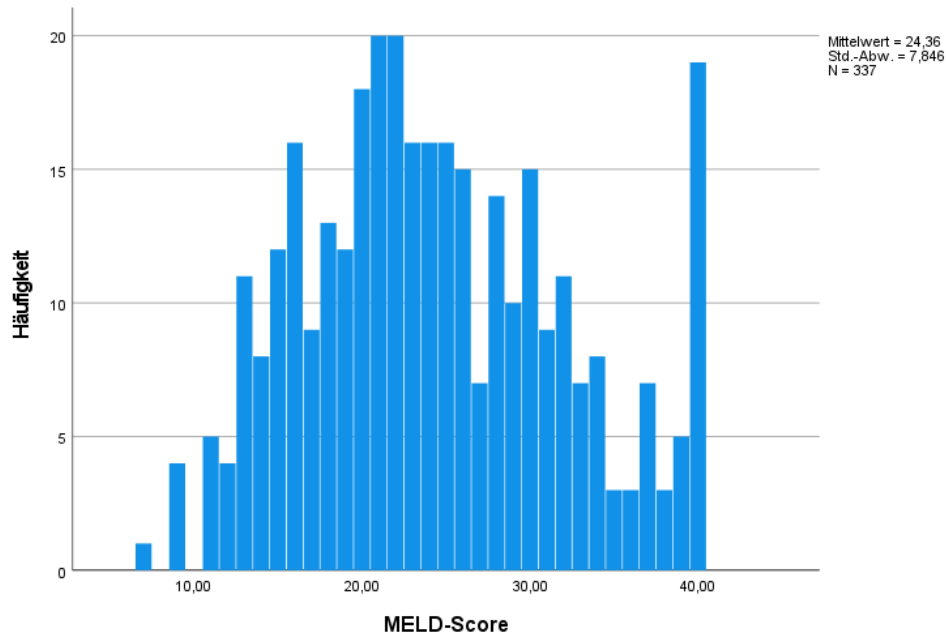


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Model of End Stage Liver Disease (MELD) Scores bei der stationären Aufnahme im Gesamtkollektiv

Tabelle 4: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score bei der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	25	26	8,30	HRS-Typ-2	21	26	6,09	<0,001
HRS-AKI	24	25,15	8,91	HRS-non-AKI	22	22,98	7,57	0,012

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

PatientInnen mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI ähnelten sich stark bezüglich der Verteilung ihres MELD-Scores. Dagegen zeigten PatientInnen mit HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI deutliche Unterschiede. Der MELD-Score lag bei den HRS-non-AKI-PatientInnen im Mittel um 3 Punkte (23 Punkte vs. 26 Punkte) niedriger als bei den PatientInnen mit HRS-Typ-2 (s. Abbildung 9). PatientInnen mit HRS-non-AKI zeigten einen variableren MELD-Score als PatientInnen mit HRS-Typ-2, wobei sich die Mediane der beiden Subgruppen ähnelten (HRS-Typ-2 21 Punkte, HRS-non-AKI 22 Punkte). Zu erwähnen ist, dass ein direkter statistischer Vergleich beider Einteilungen nicht möglich war, da es sich überwiegend um dieselben Patienten handelte, so dass hier lediglich eine reine Deskription erfolgen konnte.

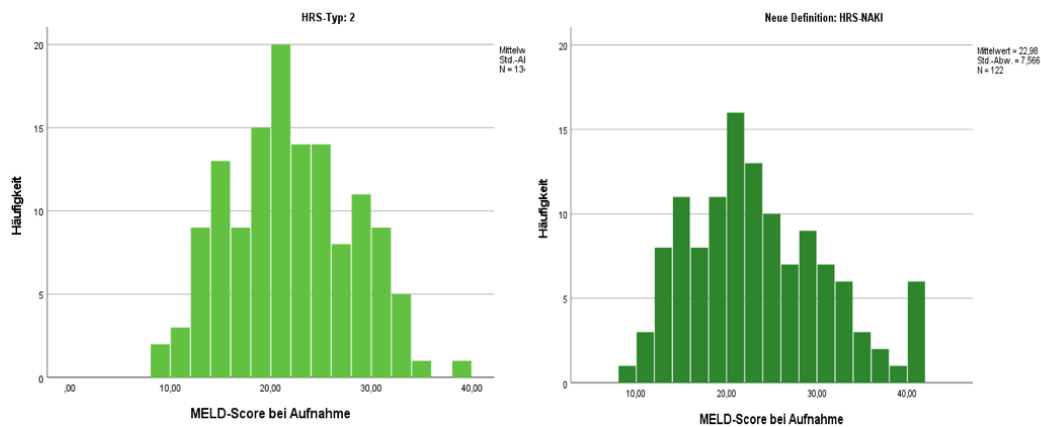


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Model of End Stage Liver Disease (MELD) Scores bei der stationären Aufnahme bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (links) bzw. HRS-non-AKI (rechts) AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Auch die Serumkreatinin-Konzentration bei der stationären Aufnahme unterschied sich signifikant ( $p < 0,001$ ) zwischen HRS-Typ-1- (Median 2,46 mg/dl, MW 2,65 mg/dl, SD 1,65 mg/dl) und HRS-Typ-2-PatientInnen (Median 1,72 mg/dl, MW 1,82 mg/dl, SD 0,92 mg/dl). Ein solcher Unterschied war bei den HRS-AKI und -non-AKI-Subgruppen nicht nachweisbar (HRS-AKI: Median 2 mg/dl, MW 2,46 mg/dl, SD 1,51 mg/dl; HRS-non-AKI: Median 1,9 mg/dl, MW 1,07 mg/dl, SD 1,11 mg/dl;  $p = 0,1$ ; s. Tabelle 5, Abbildung 10).

Tabelle 5: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	2,35	2,65	1,54	HRS-Typ-2	1,72	1,82	0,92	<0,001
HRS-AKI	2,08	2,46	1,51	HRS-non-AKI	1,90	2,08	1,11	0,101

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

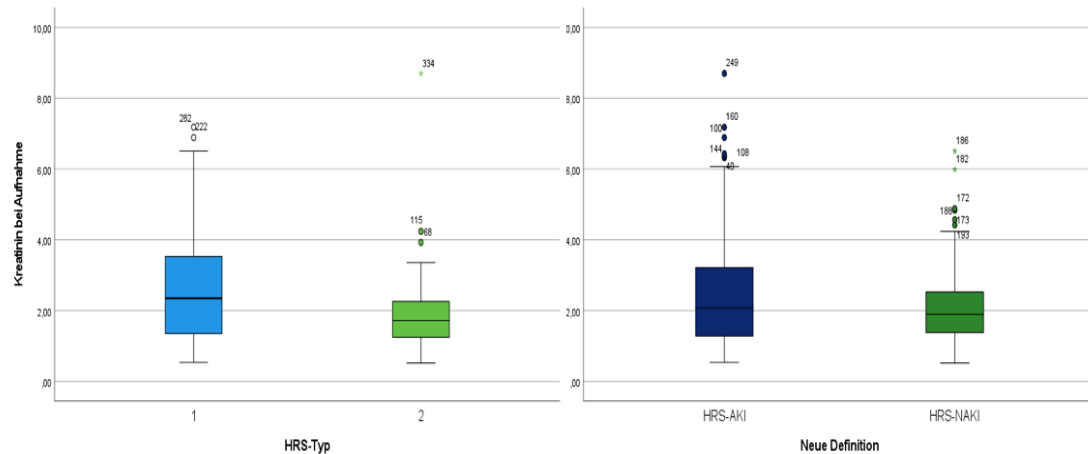


Abbildung 10. Serumkreatinin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts)

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Die Serumbilirubin-Werte bei der stationären Aufnahme zeigten signifikante Subgruppen-Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Gruppen. Die Serumbilirubin-Werte lagen bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 (Median 5,98 mg/dl) signifikant höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (Median 1,89 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied war auch nach der Re-Klassifizierung in die neue Einteilung nachweisbar. PatientInnen mit HRS-AKI wiesen deutlich höhere Werte auf als PatientInnen mit HRS-non-AKI (Median 4,74 mg/dl vs. 2,90 mg/dl;  $p = 0,018$ ; s. Tabelle 6, Abbildung 11). Die Serumbilirubin-Werte bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI bzw. bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI waren ähnlich.

Tabelle 6: Serumbilirubin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	5,08	10,54	11,72	HRS-Typ-2	1,90	6,79	9,22	<0,001
HRS-AKI	4,74	9,64	11,37	HRS-non-AKI	2,90	8,00	10,11	0,018

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

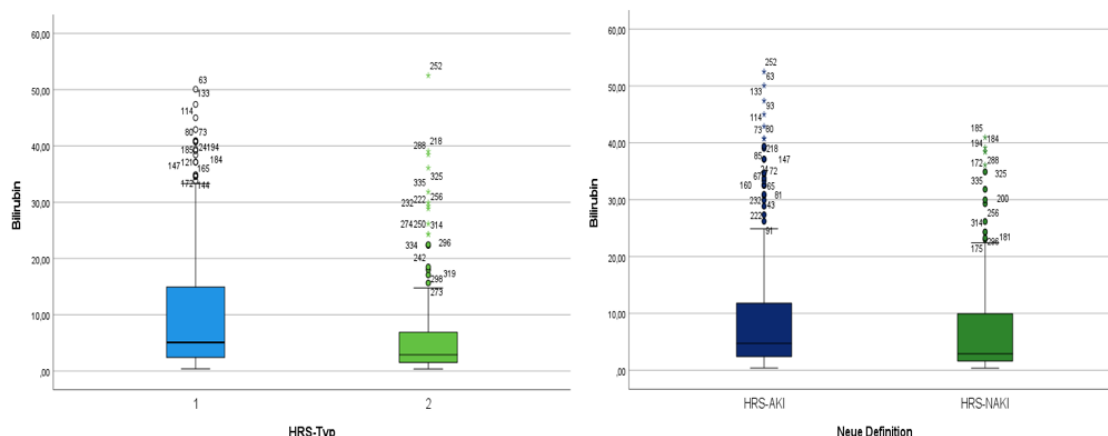


Abbildung 11: Serumbilirubin-Werte (mg/dl) bei der stationären Aufnahme – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts)

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Die Serumalbumin-, INR- und Child-Pugh-Score-Werte bei der stationären Aufnahme wiesen keine deutlichen Unterschiede zwischen den Subgruppen auf. Im Gesamtkollektiv betrug der Serumalbumin-Wert im Median 23 mg/dl vor (MW 23,08 mg/dl, SD 6,5 mg/dl), der INR-Wert 1,50 (MW 1,72, SD 0,73) und der Child-Pugh-Score-Wert 11 Punkte (MW 10,93 Punkte, SD 1,76 Punkte). Die PatientInnen stellen sich insgesamt mit erhöhten laborchemischen Entzündungsparametern vor. Der CRP-Wert des Gesamtkollektivs betrug im Median 30 mg/dl (MW 44,94 mg/dl, SD 42,34 mg/dl); die Leukozyten lagen bei 8,76 /nl (MW 10,16 /nl, SD 5,76 /nl). Die Subgruppen zeigten keine deutlichen Unterschiede (s. Tabelle 35 und 36 im Anhang).

#### 4.1.3 Parameter bei Therapiebeginn

Die Therapieeinleitung erfolgte im Gesamtkollektiv im Median 4 d nach der stationären Aufnahme (MW 5,31 d, SD 6,06 d). Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 wurde mit der Therapie im Median einen Tag früher begonnen als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (3 d vs. 4 d;  $p=0,049$ ), allerdings zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied. Bei der neuen Einteilung zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Therapiestarts ( $p=0,943$ ). Auffällig war jedoch, dass bei PatientInnen mit HRS-non-AKI der Therapiestart im Median einen Tag früher erfolgte als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Therapiebeginn (d) nach der stationären Aufnahme – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	3	6,13	6,85	HRS-Typ-2	4	6,13	6,85	0,049
HRS-AKI	4	6,64	23,38	HRS-non-AKI	3	4,95	7,23	0,943

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Wie zu erwarten wies der Serumkreatinin-Wert bei Therapiestart deutliche Unterschiede auf (s. Tabelle 8 und Abbildung 12). Bei HRS-Typ-1-PatientInnen lag der mediane Wert signifikant höher als bei HRS-Typ-2-PatientInnen (3,1 mg/dl vs. 2,0 mg/dl,  $p < 0,001$ ). Auch bei der neuen Einteilung überstieg der mediane Serumkreatinin-Wert bei PatientInnen mit HRS-AKI den bei PatientInnen mit HRS-non-AKI signifikant (2,9 mg/dl vs. 2,2 mg/dl;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 8: Serumkreatinin-Werte (in mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	3,1	3,38	1,26	HRS-Typ-2	2,0	2,05	0,69	<0,001
HRS-AKI	2,9	3,15	1,30	HRS-non-AKI	2,2	2,32	0,98	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 wurde bei höheren Serumkreatinin-Werten mit der Therapie begonnen als bei PatientInnen mit HRS-AKI (Median: 3,1 mg/dl vs. 2,9 mg/dl). Bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 fand dagegen der Therapiestart bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten als bei PatientInnen mit HRS-non-AKI statt (Median 2,0 mg/dl vs. 2,2 mg/dl, s. Abbildung 12).

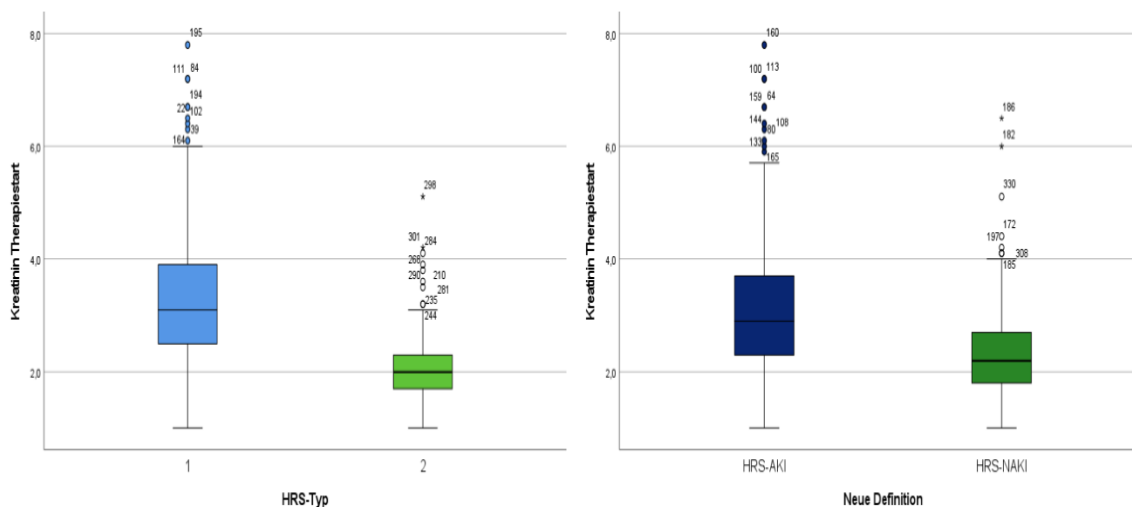


Abbildung 12: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) bei Therapiebeginn – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts)

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und bei HRS-AKI stieg der Serumkreatinin-Wert zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiestart (s. Tabelle 9) im Median um 0,6 mg/dl an. Bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 betrug der Anstieg dagegen nur 0,2 mg/dl; der Anstieg war damit signifikant geringer im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-Typ-1 ( $p < 0,001$ ). Bei HRS-non-AKI stieg der Serumkreatinin-Wert im Median um 0,15 mg/dl. Auch hier bestand ein signifikanter

Unterschied zwischen PatientInnen mit HRS-AKI und der HRS-non-AKI ( $p < 0,001$ ). Zwischen der alten und neuen Einteilung des HRS war kein relevanter Unterschied erkennbar.

Tabelle 9: Anstieg der Serumkreatinin-Werte (mg/dl) zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	0,6	0,72	1,26	HRS-Typ-2	0,2	0,23	0,69	<0,001
HRS-AKI	0,6	0,69	1,13	HRS-non-AKI	0,15	0,25	0,71	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die Serumbilirubin-Werte bei Therapiebeginn wiesen in den Subgruppen nach der neuen Definition ähnliche Werte auf wie in den Subgruppen nach der alten Definition (s. Tabelle 10). Innerhalb der Gruppeneinteilungen waren jedoch deutliche Unterschiede erkennbar. Der mediane Serumbilirubin-Wert bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 lag signifikant höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (4,7 mg/dl vs. 2,6 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Das Gleiche galt für PatientInnen mit HRS-AKI im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-non-AKI (4,3 mg/dl vs. 2,5 mg/dl;  $p = 0,012$ ).

Tabelle 10: Serumbilirubin-Werte (mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	4,7	10,2	11,83	HRS-Typ-2	2,6	6,26	8,7	<0,001
HRS-AKI	4,3	9,29	11,32	HRS-non-AKI	2,5	7,48	9,94	0,012

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Auch der mediane Serumharnstoff-Wert lag bei Therapiebeginn bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 signifikant höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (59 mg/dl vs. 40 mg/dl;  $p < 0,001$ , s. Tabelle 11). Der Unterschied war bei PatientInnen mit HRS-AKI und -non-AKI weniger deutlich (53 mg/dl vs. 47 mg/dl;  $p = 0,059$ ). Der Serumharnstoff-Wert bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 lag im Median höher als bei PatientInnen mit HRS-AKI und bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 niedriger als bei PatientInnen mit HRS-non-AKI (s. Abbildung 13).

Tabelle 11: Serumharnstoff-Werte (mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	59	61,83	24,84	HRS-Typ-2	40	44,56	20,32	<0,001
HRS-AKI	53	56,45	23,30	HRS-non-AKI	47	52,41	25,93	0,059

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

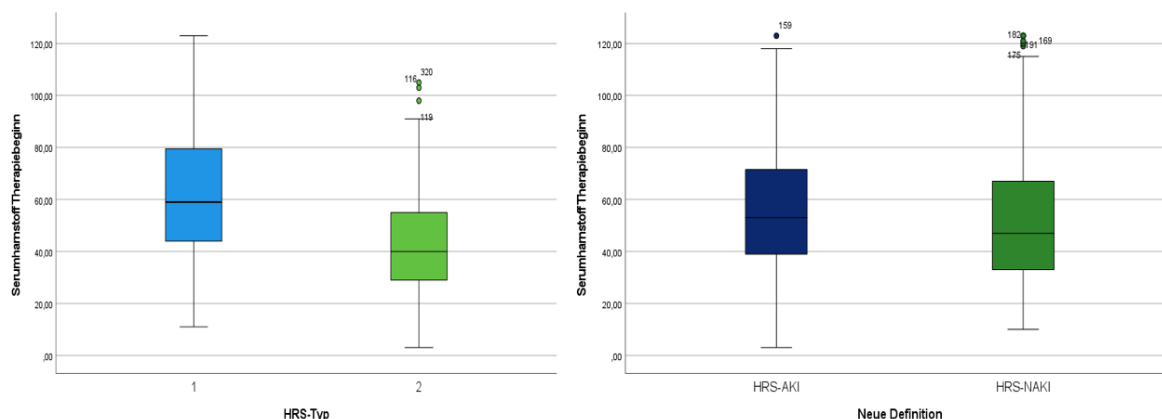


Abbildung 13: Serumharnstoff-Werte (mg/dl) bei Therapiestart – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (links) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (rechts)

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Im Gesamtkollektiv stieg der MELD-Score von der stationären Aufnahme bis zum Therapiebeginn signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen HRS-Typ 1 und -Typ 2 ( $p = 0,004$ ) sowie zwischen HRS-AKI und HRS-nonAKI ( $p = 0,001$ ). Der Anstieg war bei HRS-AKI-PatientInnen im Median deutlicher als bei HRS-Typ-1-PatientInnen (2 Punkte vs. 1 Punkt). Die HRS-non-AKI-PatientInnen wiesen im Median keine Erhöhung des MELD-Scores auf, bei den HRS-Typ-2-PatientInnen betrug der Anstieg 1 Punkt (s. Tabelle. 12).

Tabelle 12: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score-Anstieg (Punkte) zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	1	2,73	5,64	HRS-Typ-2	1	1,29	3,83	0,004
HRS-AKI	2	2,67	5,38	HRS-non-AKI	0	1,17	4,25	0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 lag der MELD-Score zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (29 Punkte vs. 22 Punkte;  $p < 0,001$ ; s. Tabelle 13). Auch PatientInnen mit HRS-AKI zeigten einen höheren MELD-Score als PatientInnen mit HRS-non-AKI (27 Punkte vs. 23 Punkte;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 13: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	29	29	7,22	HRS-Typ-2	22	22,69	6,52	<0,001
HRS-AKI	27	27,82	7,17	HRS-non-AKI	23	24,15	7,80	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Auffällig ist, dass PatientInnen mit HRS-AKI bei Therapiestart einen Trend zu einem niedrigeren MELD-Score aufwiesen als PatientInnen mit HRS-Typ-1 und PatientInnen mit HRS-non-AKI einen höheren Wert als PatientInnen mit HRS-Typ-2 (s. Abbildung 14).

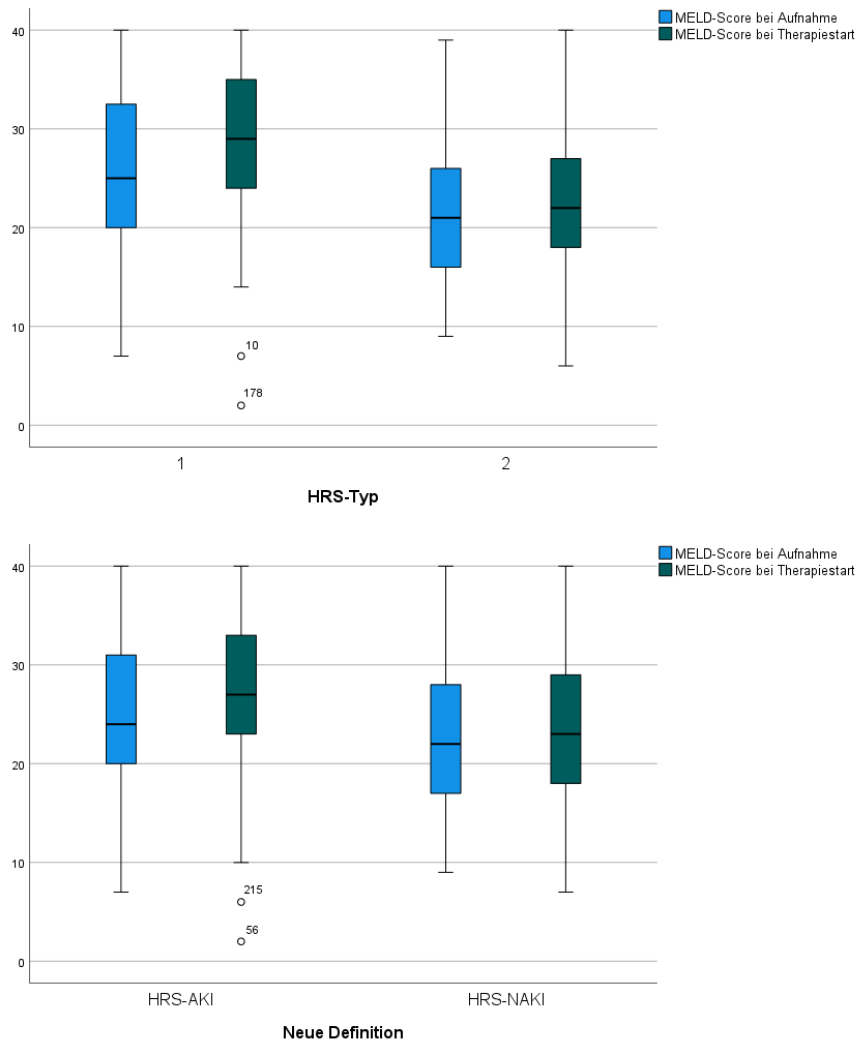


Abbildung 14: Model of End Stage Liver Disease (MELD) Score (Punkte) bei Aufnahme und bei Therapiestart – HRS-Typ-1 vs. HRS-Typ-2 (oben) und HRS-AKI vs. HRS-non-AKI (unten)  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Die Serumnatrium-Konzentration lag bei Therapiestart im Gesamtkollektiv bei 133 mmol/l (MW 132,17 mmol/l, SD 6,90 mmol/l). Unterschiede zwischen der alten und neuen Definition bestanden nicht. Die PatientInnen wiesen hypotone Blutdruckwerte auf (Median 100 mmHg systolisch zu 60 mmHg diastolisch). Der CRP-Wert lag im Median bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (42 mg/dl vs. 28 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Das Gleiche galt für PatientInnen mit HRS-AKI und HRS-non-AKI (42 mg/dl vs. 27 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Ein Unterschied zwischen der alten und neuen Definition war nicht erkennbar (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: C-reaktives-Protein (CRP) (mg/dl) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	42	56,74	50,02	HRS-Typ-2	28	42,54	40,88	<0,001
HRS-AKI	42	57,78	51,21	HRS-non-AKI	27	39,30	53,91	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die Leukozyten-Anzahl im peripheren Blutbild lag bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 ebenfalls deutlich höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (Median 8,9 / $\mu$ l vs. 7,6 / $\mu$ l;  $p=0,010$ ). Bei der neuen Einteilung in HRS-AKI und -non-AKI war der Unterschied nicht signifikant (8,6 / $\mu$ l vs. 8,2 / $\mu$ l;  $p=0,504$ ; s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Leukozyten-Anzahl (/ $\mu$ l) bei Therapiebeginn – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	8,9	10,24	6,01	HRS-Typ-2	7,60	8,47	4,86	0,010
HRS-AKI	8,6	9,56	5,44	HRS-non-AKI	8,2	9,49	6,01	0,504

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

#### 4.1.4 Therapieverlauf

Alle PatientInnen erhielten eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Humanalbumin für im Median 6 d (MW 6,63 d, SD 3,74 d). Die kumulative Terlipressin-Dosis betrug im Median 20 mg (MW 25,84 mg, SD 18,07 mg) und die kumulative Albumin-Dosis 220 g (MW 246,45 g, SD 144,90 g). Bezüglich der Dauer und Dosierung der Therapie waren in den Subgruppen weder nach der alten noch nach der neuen Einteilung signifikante Unterschiede (s. Tabelle 16–18) erkennbar.

Tabelle 16: Therapiedauer (d) – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	6	6,7	3,8	HRS-Typ-2	6	6,53	3,65	0,920
HRS-AKI	6	6,58	3,87	HRS-non-AKI	6	6,92	3,48	0,082

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Tabelle 17: Kumulative Terlipressin-Dosis (mg) – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	20	26,70	19,52	HRS-Typ-2	20	14,55	15,64	0,704
HRS-AKI	20	25,64	19,69	HRS-non-AKI	24	26,19	14,90	0,131

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Tabelle 18: Kumulative Albumin-Dosis (g) – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	M	SD	Einteilung	Median	M	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	220	239,22	126,79	HRS-Typ-2	220	257,53	141,86	0,165
HRS-AKI	220	236,19	137,57	HRS-non-AKI	240	264,27	42,36	0,116

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Zwischen Therapiebeginn und Tag 3 der Therapie nahm der Serumkreatinin-Wert ab (s. Tabelle 19). Die mediane Abnahme war bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI vergleichbar (0,35 mg/dl vs. 0,36 mg/dl). Bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI war die Abnahme im Median etwas deutlicher (0,40 mg/dl vs. 0,41 mg/dl).

Tabelle 19: Serumkreatinin-Abnahme (mg/dl) von Therapiebeginn bis Tag 3 der Therapie – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	0,35	0,46	1,07	HRS-Typ-2	0,40	0,40	0,43	0,648
HRS-AKI	0,36	0,35	1,00	HRS-non-AKI	0,41	0,43	0,58	0,323

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Der Serumkreatinin-Wert an Tag 3 zeigte in den Subgruppen nach der alten und neuen Einteilung deutliche Unterschiede ( $p < 0,001$ ; s. Tabelle 20). Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI lag der Wert im Median (2,68 mg/dl bzw. 2,78 mg/dl) deutlich höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI (1,57 mg/dl bzw. 1,66 mg/dl).

Tabelle 20: Serumkreatinin-Wert (mg/dl) an Tag 3 – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	2,68	3,01	1,57	HRS-Typ-2	1,57	1,67	0,75	<0,001
HRS-AKI	2,78	2,78	1,58	HRS-non-AKI	1,66	1,92	1,03	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Bei Therapieende (s. Tabelle 21) war der Serumkreatinin-Wert im Median bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 etwas weniger abgesunken als bei PatientInnen mit HRS-AKI (2,1 mg/dl vs. 1,91 mg/dl), bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 dagegen etwas stärker als bei PatientInnen mit HRS-non-AKI (1,21 mg/dl vs. 1,31 mg/dl). Zwischen den Subgruppen nach der alten und neuen Einteilung bestanden jeweils deutliche Unterschiede ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 21: Serumkreatinin-Wert (mg/dl) bei Therapieende – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	2,1	2,73	1,9	HRS-Typ-2	1,24	1,38	0,65	<0,001
HRS-AKI	1,91	2,51	1,81	HRS-non-AKI	1,31	1,61	1,16	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Abbildung 15 zeigt die Abnahme des Serumkreatinin-Wertes vom Therapiestart, über Tag 3 der Therapie bis zum Therapieende für PatientInnen mit HRS-Typ-1 und Typ-2 (oben) bzw. mit HRS-AKI und -non-AKI (unten).

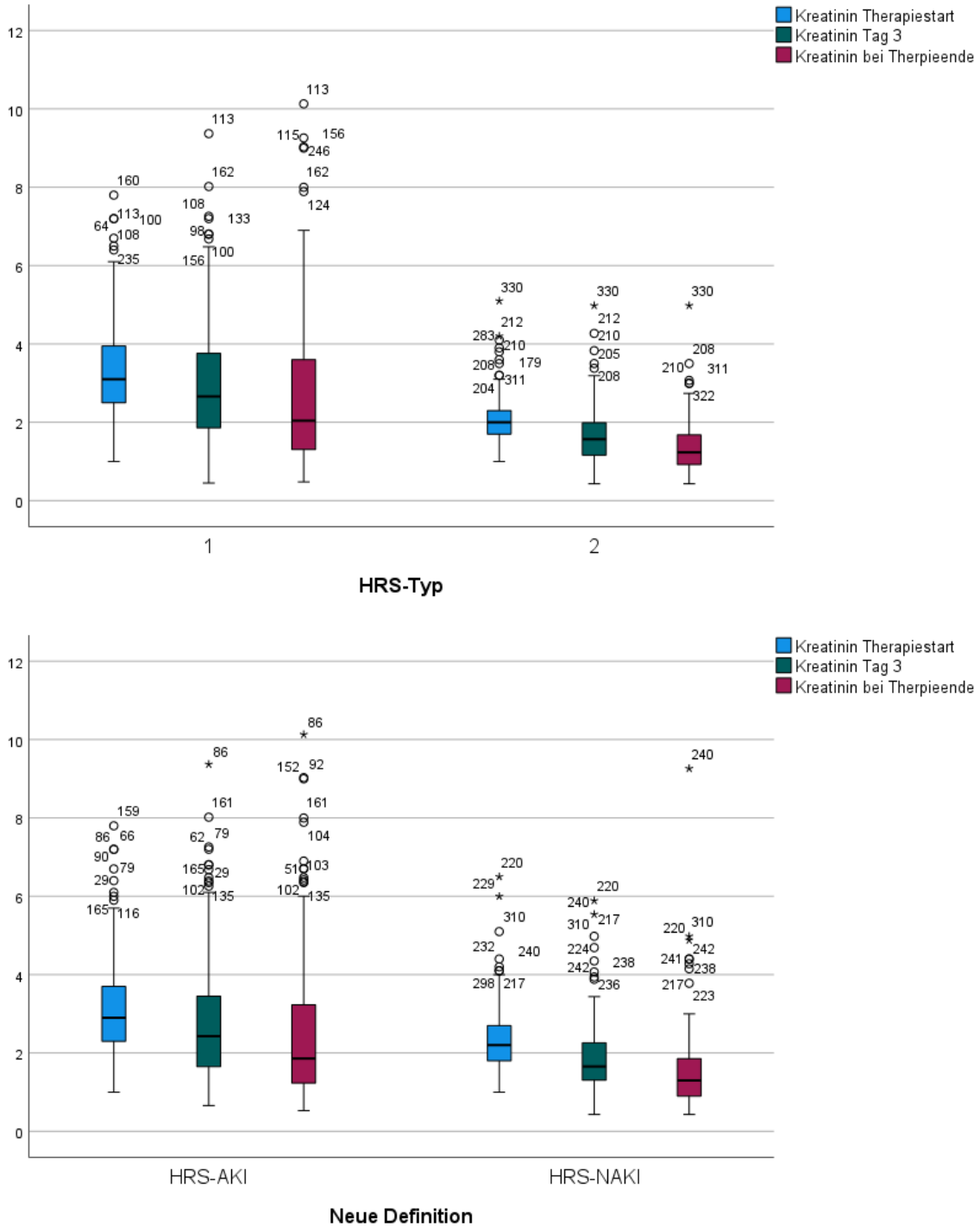


Abbildung 15: Serumkreatinin-Dynamik bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und 2 (oben) bzw. HRS-AKI und -non-AKI (unten)

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Die Serumharnstoff-Konzentration an Tag 3 der Therapie zeigte in den Subgruppen nach der alten und neuen Einteilung jeweils signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ). PatientInnen mit HRS-Typ-1 wiesen im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-Typ-2 im Median höhere Werte auf (60,50 mg/dl vs. 34 mg/dl). Das Gleiche galt für PatientInnen mit HRS-AKI im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-non-AKI (56 mg/dl vs. 41 mg/dl). Ein Unterschied zwischen der alten und neuen Definition war nicht erkennbar (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: Serumharnstoff-Wert (mg/dl) an Tag 3 der Therapie – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	60,50	61,20	24,03	HRS-Typ-2	34	40,88	22,67	<0,001
HRS-AKI	56,00	56,79	28,83	HRS-non-AKI	41,00	46,58	27,08	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Der Serumharnstoff-Wert sank zum Therapieende deutlich ab. Der mediane Wert lag bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 signifikant niedriger als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (51,5 mg/d vs. 30 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Das Gleiche galt für PatientInnen mit HRS-AKI im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-non-AKI (46,50 mg/dl vs. 32 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Die Serumharnstoff-Konzentration bei Therapieende lag bei PatientInnen mit HRS-AKI verglichen mit PatientInnen mit HRS-Typ-1 etwas niedriger und bei PatientInnen mit HRS-non-AKI verglichen mit PatientInnen mit HRS-Typ-2 etwas höher (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Serumharnstoff-Wert (mg/dl) bei Therapieende – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	51,5	57,39	31,3	HRS-Typ-2	30	35,34	22,77	<0,001
HRS-AKI	46,50	53,87	30,69	HRS-non-AKI	32	39,37	27,00	<0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Abbildung 16 zeigt die Serumharnstoff-Dynamik während der Therapie für PatientInnen mit HRS-Typ-1 und Typ-2 (oben) bzw. mit HRS-AKI und -non-AKI (unten).

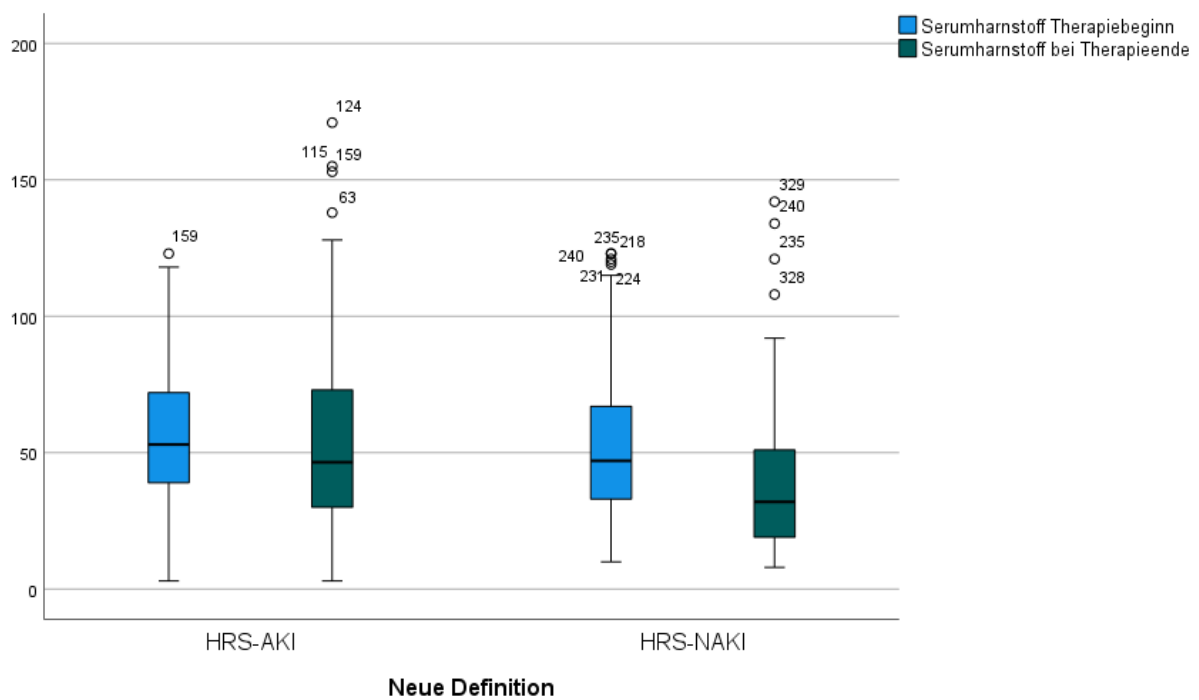
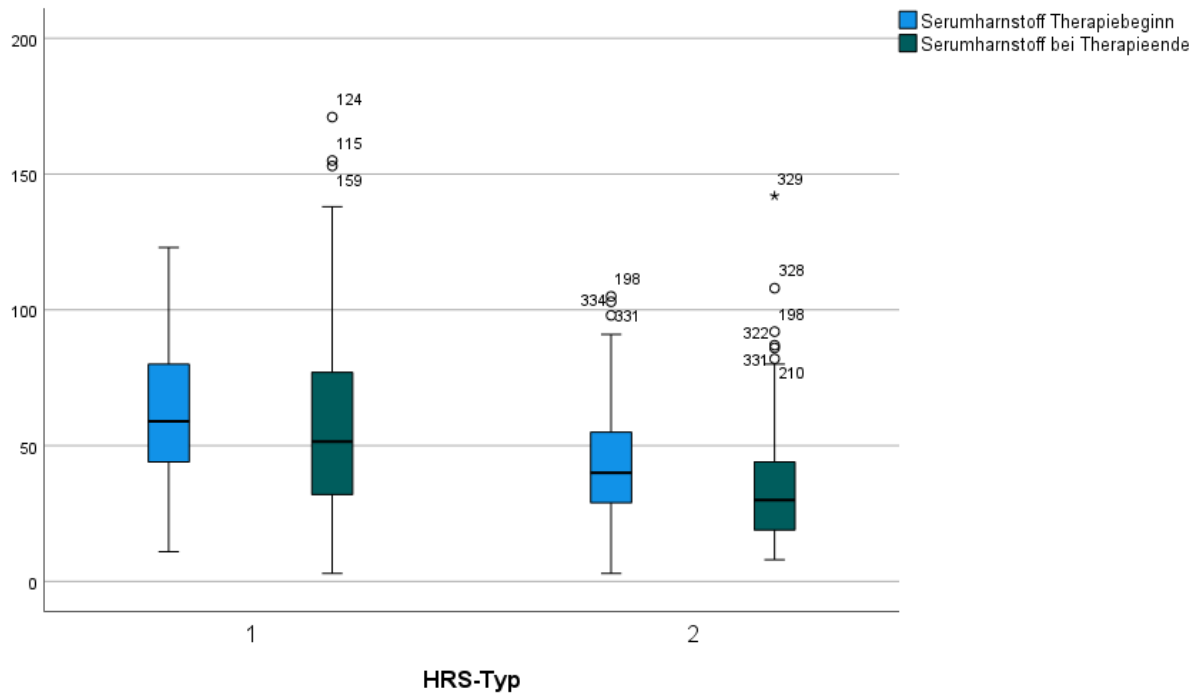


Abbildung 16 : Serumharnstoff-Dynamik bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und 2 (oben) bzw. HRS-AKI und -non-AKI (unten)

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Der Serumharnstoff-Wert stieg zum Therapieende hin an. Zum Therapieende ließen sich keine Unterschiede in den Subgruppen nachweisen. Die Serumharnstoff-Werte schwankten zwischen 137 und 138 mmol/l (s. Tabelle 24).

Tabelle 24: Serumnatrium-Wert ( mmol/l) bei Therapieende – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	137	136,47	9,99	HRS-Typ-2	137,5	136,86	6,81	0,967
HRS-AKI	137	136,25	9,88	HRS-non-AKI	138,50	137,27	6,67	0,320

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Der Blutdruck stieg zum Therapieende an und lag für das Gesamtkollektiv zu diesem Zeitpunkt im Median bei 110 mmHg systolisch zu 60 mmHg diastolisch.

Der CRP-Wert wies bei Therapieende deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen auf. Patientinnen mit HRS-Typ-1 zeigten im Median deutlich höhere Werte als PatientInnen mit HRS-Typ-2 (35,5 mg/dl vs. 27,5 mg/dl;  $p=0,007$ ). Das Gleiche galt für PatientInnen mit HRS-AKI im Vergleich zu PatientInnen mit HRS-non-AKI (36,0 mg/dl vs. 25,0 mg/dl;  $p=0,002$ ). Unterschiede zwischen der alten und neuen Definition war nicht erkennbar (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl) bei Therapieende – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	35,50	49,61	47,98	HRS-Typ-2	27,50	38,77	37,25	0,007
HRS-AKI	36,0	48,75	45,58	HRS-non-AKI	25,0	39,32	42,36	0,002

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die Leukozyten-Anzahl im peripheren Blutbild bei Therapieende lag bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 höher als bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 (7,4 / $\mu$ l vs. 6,22 / $\mu$ l;  $p=0,003$ ). Zwischen PatientInnen mit HRS-AKI und -non-AKI bestand kein signifikanter Unterschied (6,49 /nl vs. 6,52 /nl;  $p=0,435$ ; s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Leukozyten-Anzahl (/nl) bei Therapieende – Gruppenvergleich

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	7,40	8,86	5,60	HRS-Typ-2	6,22	7,35	5,75	0,003
HRS-AKI	6,49	8,26	5,15	HRS-non-AKI	6,52	8,26	6,58	0,435

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Zusammenfassend zeigt sich durch die Re-Klassifizierung, bei stationärer Aufnahme haben die HRS-AKI und HRS-Typ 1 PatientInnen ähnliche MELD-Scores (MW 26 und 25 Punkte). Ein Unterschied zeigt sich bei den HRS-non-AKI PatientInnen. Diese werden im Mittel mit einem MELD-Score von 23 Punkten stationär aufgenommen. Vor allem das Serumkreatinin weist bei der Re-Klassifizierung signifikante Unterschiede auf. Interessant ist, dass die HRS-AKI und non-AKI PatientInnen bei stationärer Aufnahme noch keinen signifikanten Unterschied darstellen (M 2,08 vs. 1,8mg/dl), wohingegen es bei den HRS-Typ 1 und HRS-Typ 2

PatientInnen bereits bei stationärer Aufnahme signifikante Unterschiede gibt (M 2,45mg/dl vs. 1,7mg/dl). Der Therapiestart erfolgt bei beiden Klassifizierungen nach im Median 3 bzw. 4 Tagen. Das Serumkreatinin ist bei Therapiestart bei HRS-Typ 1 und HRS-AKI deutlich höher als bei HRS-Typ 2 und HRS-non-AKI. Betrachtet man HRS-AKI, zeigt sich hier ein leichter Unterschied im Serumkreatinin gegenüber HRS-Typ 1 (M 3,1mg/dl vs. 2,9mg/dl). Bei HRS-non-AKI wird die Therapie bei höheren Serumkreatinin-Werten (M 2,2mg/dl) als bei HRS-Typ 2 PatientInnen begonnen (M 2,0mg/dl). Das Serumbilirubin zeigt durch die Re-Klassifizierung keine Unterschiede. Der MELD-Score steigt bei HRS-AKI PatientInnen zwischen stationärer Aufnahme und Therapiebeginn um einen Punkt mehr an als bei den HRS-Typ 1 PatientInnen. Hieraus lässt sich eine stärkere Progression des HRS-AKI ableiten. Im Therapieverlauf zeigen sich keine Unterschiede bezüglich der Therapiedauer sowie der Terlipressin- und Albumindosierung. Unterschiede fallen erneut bei der Serumkreatinin-Dynamik auf. Bei Therapieende weisen die HRS-AKI-PatientInnen niedrigere Serumkreatinin-Werte auf als die HRS-Typ 1 PatientInnen (M 2,7mg/dl vs. 2,5mg/dl).

#### 4.1.5 Therapieansprechen

##### 4.1.5.1 Responder und Non-Responder

Insgesamt sprachen 170 PatientInnen (50,4 %) auf die Kombinationstherapie aus Terlipressin und Humanalbumin an; davon zeigten 159 (93,5 %) eine Complete Response und 11 (6,2 %) eine Partial Response. Bei 167 PatientInnen (49,6 %) war kein Therapieansprechen erkennbar (s. Abbildung 17). Bezogen auf das Gesamtkollektiv betrug die Complete Response Rate 47,2 % und die Partial Response Rate 3,3 %.

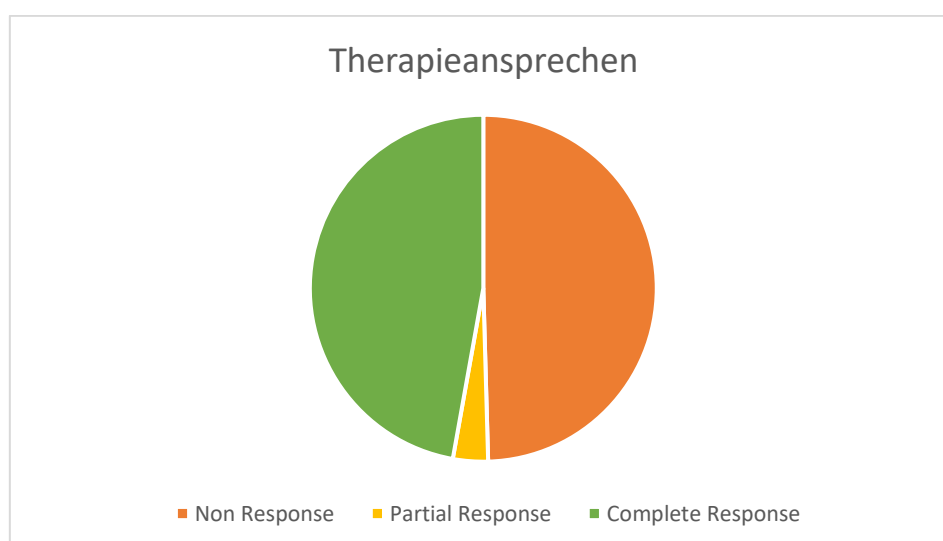
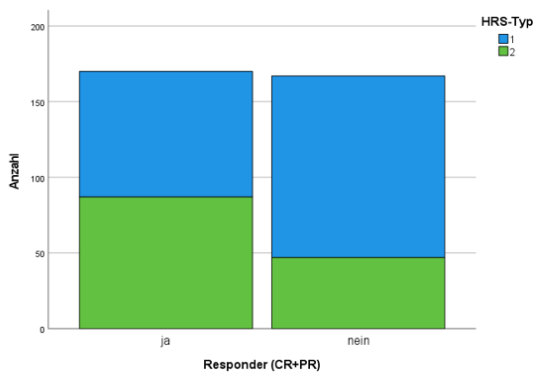


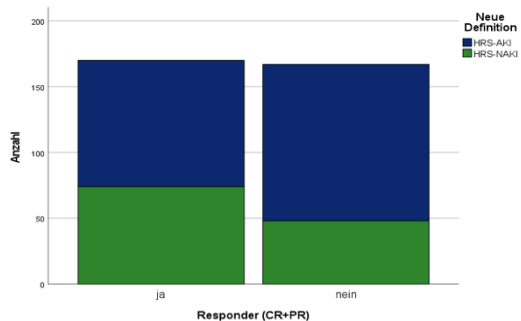
Abbildung 17: Responder-Anteil im Gesamtkollektiv – Unterscheidung von Complete (CR) und Partial (PR) Response

Bei der alten Einteilung des HRS sprachen 83 HRS-Typ-1-PatientInnen (40,9 % der HRS-Typ-1 Gruppe) und 87 HRS-Typ-2-PatientInnen (64,9 % der HRS-Typ-2 Gruppe) auf die Therapie an. Insgesamt setzte sich die Gruppe der Responder (Complete Response + Partial Response) aus 48,8 % HRS- Typ-1 und 51,2 % HRS-Typ-2-PatientInnen zusammen (s. Abbildung 14 oben). Durch die Einteilung der PatientInnen nach den neuen Definitionskriterien des HRS veränderten sich die Responder-Kollektive. Bei 96 HRS-AKI-PatientInnen (44,6 % der HRS-AKI-PatientInnen) und 72 HRS-non-AKI-PatientInnen (60,0 % der HRS-non-AKI-PatientInnen) war ein Therapieansprechen erkennbar (s. Abbildung 18 unten). Die HRS-AKI-PatientInnen machten einen größeren Anteil der Responder aus (56,5 %) als die HRS-non-AKI-PatientInnen (43,5 %).

Vergleicht man die beiden Einteilungen miteinander, war der Anteil der HRS-AKI-PatientInnen am Responder-Kollektiv größer als der Anteil der HRS-Typ-1-PatientInnen (56,5 % vs. 48,8 %). PatientInnen mit HRS-non-AKI zeigten ein geringfügig schlechteres Therapieansprechen als PatientInnen mit HRS-Typ-2 (60,0 % der HRS-non-AKI-PatientInnen vs. 64,9 % der HRS-Typ-2-PatientInnen),



		HRS-Typ		Gesamt
		1	2	
Responder (CR + PR)	ja	83	87	170
	nein	120	47	167
Gesamt		203	134	337



		Neue Definition		Gesamt
		HRS-AKI	HRS-non-AKI	
Responder (CR+PR)	ja	96	74	170
	nein	119	48	167
Gesamt		215	122	337

Abbildung 18: Complete + Partial Response (CR + PR) bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI

AKI = Acute Kidney Injury; CR = Complete Response, PR = Partial Response; HRS = Hepatorenales Syndrom

Eine Complete Response erreichten insgesamt 159 PatientInnen. 75 PatientInnen wiesen eine HRS-Typ-1 (36,9 % der HRS-Typ-1 Gruppe) und 84 PatientInnen einen HRS-Typ-2 auf (62,7 % der HRS-Typ-2 Gruppe). Insgesamt sprachen mehr HRS-Typ-2-PatientInnen (52,8 %) komplett auf die Therapie an als HRS-Typ-1-PatientInnen (47,1 %) (s. Abbildung 19 oben). Durch die Einteilung der PatientInnen nach den neuen Definitionskriterien des HRS veränderten sich die Responder-Kollektive. 89 HRS-AKI-PatientInnen (41,4 % der HRS-AKI-PatientInnen) und 70 HRS-non-AKI-PatientInnen (57,3 % der HRS-non-AKI-PatientInnen) erreichen eine Complete Response. Insgesamt machen die HRS-AKI-PatientInnen 56,0 % und die HRS-non-AKI-PatientInnen 44,0 % der PatientInnen mit vollständigem Therapieansprechen aus (s. Abbildung 19 unten).

Vergleicht man die beiden Einteilungen miteinander, war der Anteil der HRS-AKI-PatientInnen am Kollektiv mit einer Complete Response größer als der Anteil der HRS-Typ-1-PatientInnen (56,0 % vs. 47,1 %). In der HRS-non-AKI-Gruppe erreichten 70 PatientInnen eine Complete Response in der HRS-Typ-2 Gruppe waren es 84 PatientInnen.

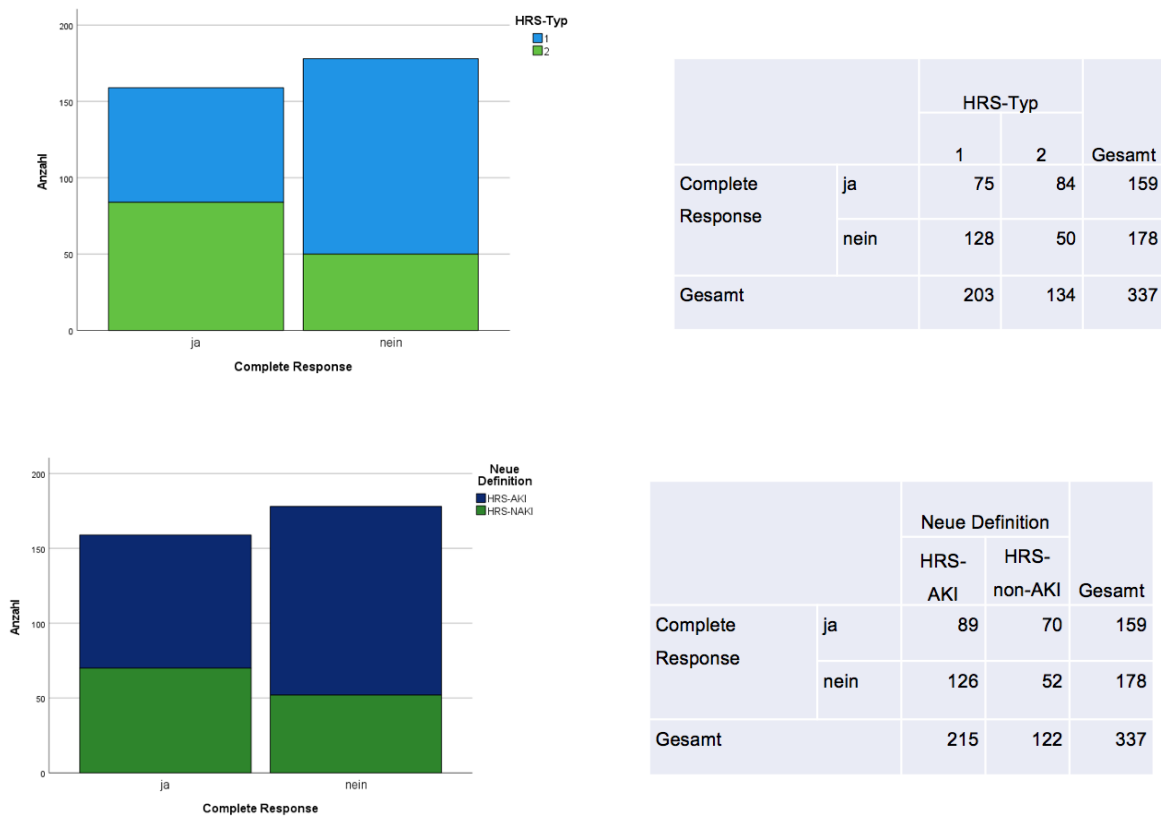


Abbildung 19: Complete Response bei Patientinnen mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI  
 AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

#### 4.1.5.2 Rückgang der prädiktiven Faktoren der Responder

Weiter wurde das Therapieansprechen anhand der Differenzen des MELD- und CHILD-Scores zwischen Aufnahme und Entlassung sowie der Serumkreatinin-, Serumharnstoff-, Serumnatrium-, CRP-, Leukozyten- und Blutdruck-Werte zwischen Therapiebeginn und -Ende dargestellt. Im Folgenden werden nur die Responder hinsichtlich ihres Therapieansprechens (Verbesserung der Parameter) untersucht und die beiden HRS-Definitionen verglichen.

Der Serumkreatinin-Wert nahm zwischen Therapiebeginn und -ende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. -Typ-2 im Median um 1,78 mg/dl bzw. 0,90 mg/dl ab. Bei Respondern mit HRS-AKI bzw. -non-AKI betrug die Abnahme im Median 1,38 mg/dl bzw. 1,02 mg/dl (s. Tabelle 27). Bei beiden HRS-Definitionen bestanden innerhalb der Subgruppen signifikante Unterschiede. Responder mit HRS-Typ-1 zeigten ein stärkerer Abfall des Serumkreatinin-Wertes als Responder mit HRS-AKI (Median 1,78 mg/dl vs. 1,38 mg/dl, s. Abbildung 20).

Tabelle 27: Abnahme des Serumkreatinin-Wertes (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	1,78	1,89	1,08	HRS-Typ-2	0,90	0,88	0,49	<0,001
HRS-AKI	1,38	1,57	1,06	HRS-non-AKI	1,04	1,11	0,78	0,001

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

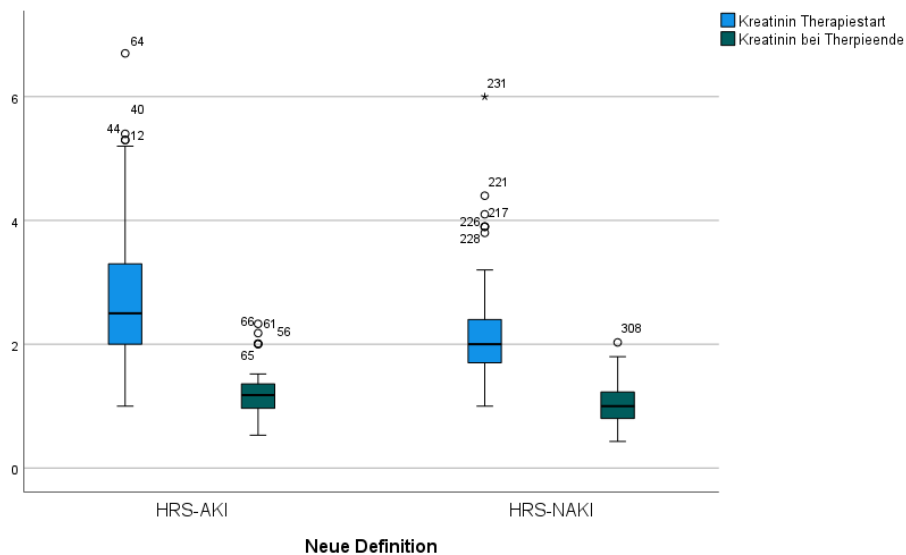
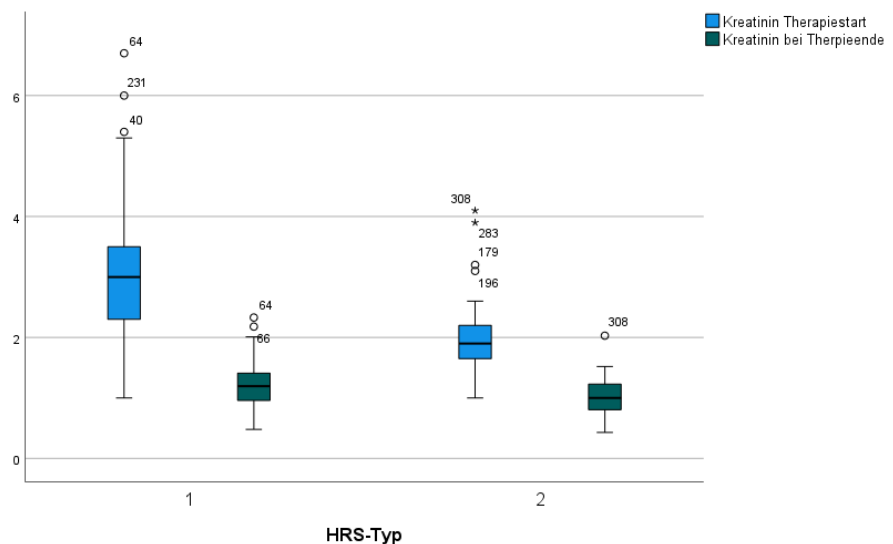


Abbildung 20: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Die Serumharnstoff-Werte nahmen zwischen Therapiebeginn und -ende bei Respondern mit HRS-Typ-1 im Median deutlich stärker ab als bei Respondern mit HRS-Typ-2 (22,50 mg/dl vs. 14,00 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Bei der neuen Einteilung fehlte ein signifikanter Unterschied zwischen

Respondern mit HRS-AKI und HRS-non-AKI (17,0 mg/dl vs. 16,5 mg/dl;  $p=0,907$ , s. Tabelle 28). Responder mit HRS-Typ-1 zeigten im Median einen deutlicheren Abfall als Responder mit HRS-AKI (22,50 mg/dl vs. 17 mg/dl). Dagegen wiesen Responder mit HRS-Typ-2 im Vergleich zu Respondern mit HRS-non-AKI eine geringere Serumharnstoff-Abnahme auf (14 mg/dl vs. 16,5 mg/dl, s. Abbildung 21).

Tabelle 28: Abnahme des Serumharnstoff-Wertes (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	22,50	25,07	25,24	HRS-Typ-2	14,00	14,15	14,03	<0,001
HRS-AKI	17,00	18,94	23,03	HRS-non-AKI	16,50	20,11	18,00	0,907

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

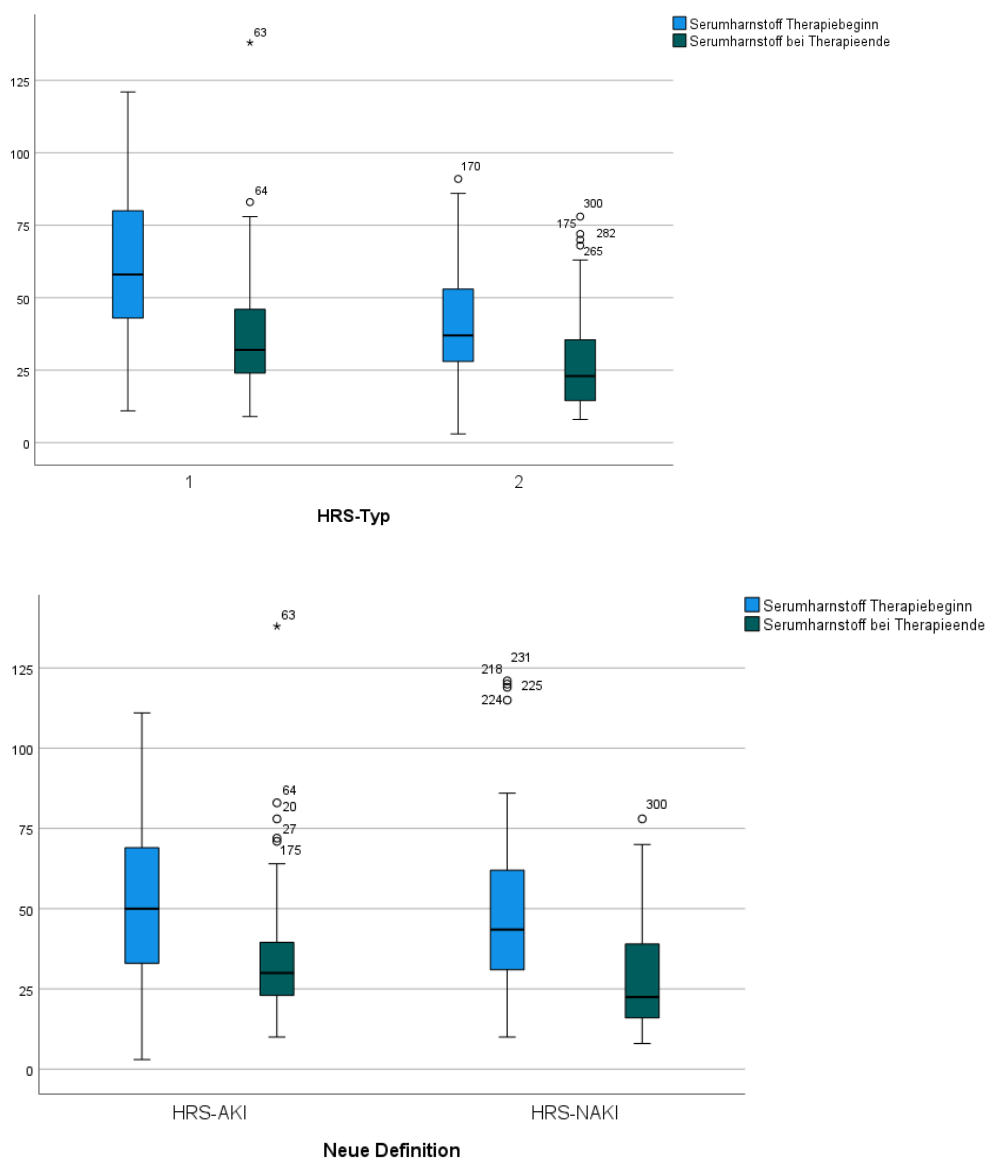


Abbildung 21: Serumharnstoff-Werte (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Der Serumnatrium-Wert stieg in den Responder-Subgruppen bei beiden Einteilungen im Median zwischen 2,50 mmol/l und 6 mmol/l an. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fehlten (s. Tabelle 29).

Tabelle 29: Zunahme des Serumnatrium-Wertes (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	6,00	4,75	12,21	HRS-Typ-2	4,00	5,10	6,13	0,336
HRS-AKI	5,00	4,69	11,29	HRS-non-AKI	2,50	5,24	6,75	0,632

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Zwischen Therapiebeginn und -ende stieg der systolische bzw. diastolische Blutdruck in allen Responder-Subgruppen um 10 mmHg an bzw. ungefähr 5 mmHg an. Weder zwischen den Subgruppen einer Einteilung noch zwischen den Subgruppen der verschiedenen Einteilungen bestanden deutliche Unterschiede.

Eine deutliche Veränderung zwischen Therapiebeginn und Therapieende war bei den Entzündungsparametern erkennbar (s. Tabelle 30). Das CRP sank zwischen Therapiebeginn und Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 stärker als bei Respondern mit HRS-Typ-2 (11 mg/dl vs. 1,2 mg/dl;  $p=0,005$ ). Auch Responder mit HRS-AKI zeigten im Vergleich zu Respondern mit HRS-non-AKI eine stärkere CRP-Abnahme (9 mg/dl vs. 1,9 mg/dl;  $p=0,035$  s. Abbildung 22).

Tabelle 30: Abnahme des C-reaktiven Proteins (CRP (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	11,00	19,70	29,17	HRS-Typ-2	1,20	18,00	8,99	0,005
HRS-AKI	9,00	18,44	30,49	HRS-non-AKI	1,90	8,74	23,98	0,035

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

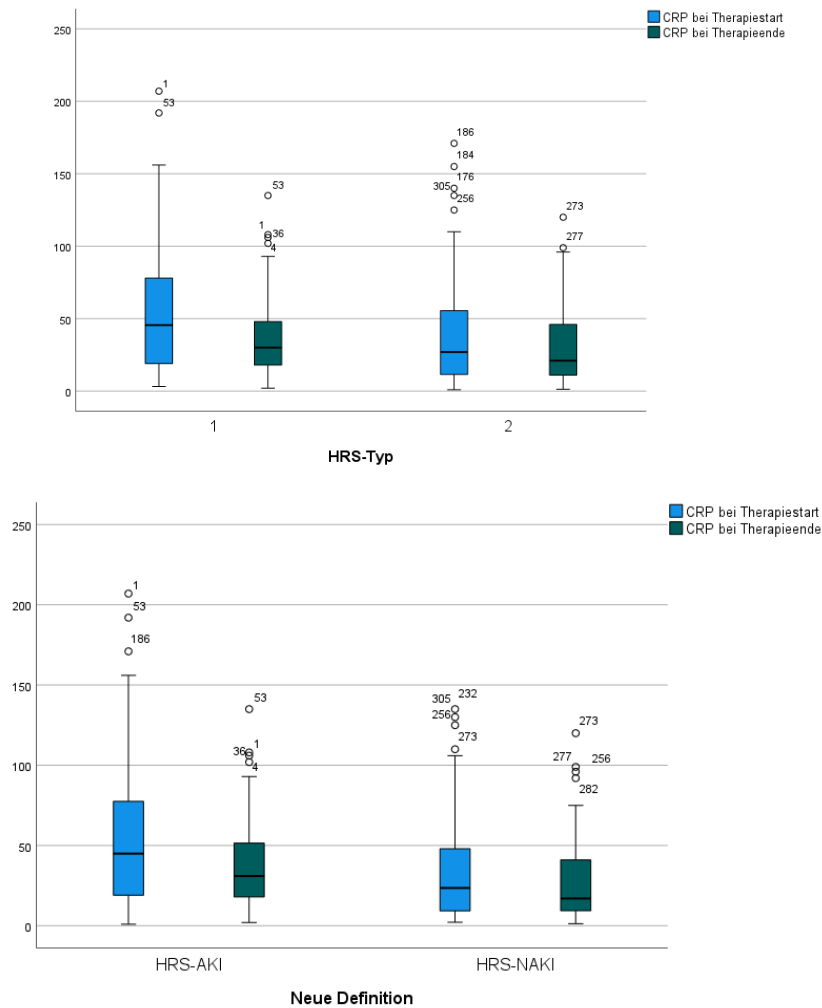


Abbildung 22: C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Bei der Anzahl der Leukozyten im peripheren Blutbild bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Responder-Subgruppen (HRS-Typ-1/2:  $p=0,227$ ; HRS-AKI/-non-AKI  $p=0,387$ ). Auch bei den Responder-Subgruppen der beiden Definitionen waren keine deutlichen Unterschiede erkennbar. Bei Respondern mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI nahmen die Leukozyten im Median um ungefähr  $2,4/\mu\text{l}$  ab, bei Respondern mit HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI betrug die Abnahme  $1,90/\mu\text{l}$ . (s. Tabelle 48 und 49 im Anhang)

Die Serumkreatinin-Werte zwischen der stationären Aufnahme und Entlassung nahmen bei Respondern mit HRS-Typ1 im Median signifikant stärker ab als bei Respondern mit HRS-Typ-2 ( $0,83\text{ mg/dl}$  vs.  $0,51\text{ mg/dl}$ ;  $p=0,018$ ; s. Tabelle 30 und Abbildung 23). Zwischen den Respondern mit HRS-AKI und HRS-non-AKI bestand dagegen kein signifikanter Unterschied ( $0,52\text{ mg/dl}$  vs.  $0,59\text{ mg/dl}$ ;  $p=0,339$ ). Bei Respondern mit HRS-Typ-1 war die Abnahme des Serumkreatinin-Wertes stärker als bei Respondern der HRS-AKI.

Tabelle 31: Serumkreatinin-Abnahme (mg/dl) – Gruppenvergleich der Responder

Einteilung	Median	MW	SD	Einteilung	Median	MW	SD	p-Wert
HRS-Typ-1	0,83	0,89	1,55	HRS-Typ-2	0,51	0,40	0,84	0,018
HRS-AKI	0,52	0,58	1,28	HRS-non-AKI	0,59	0,72	1,24	0,339

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

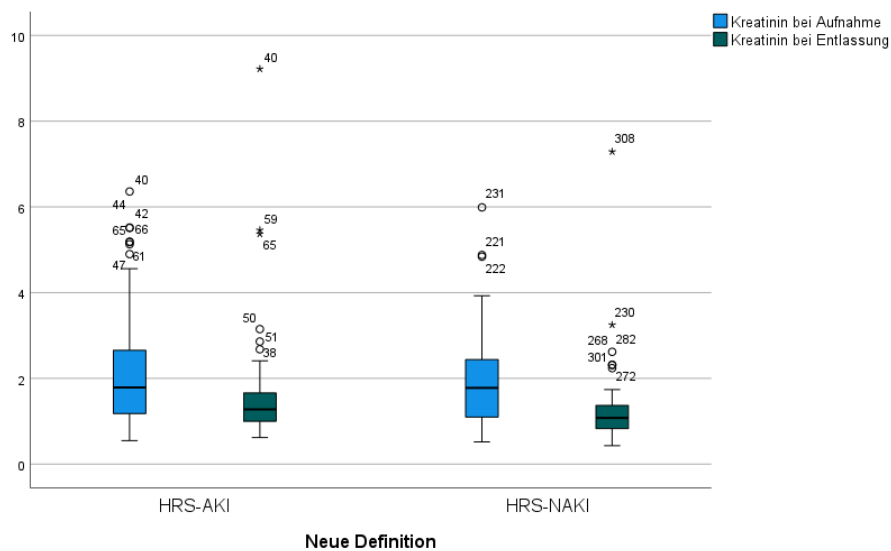
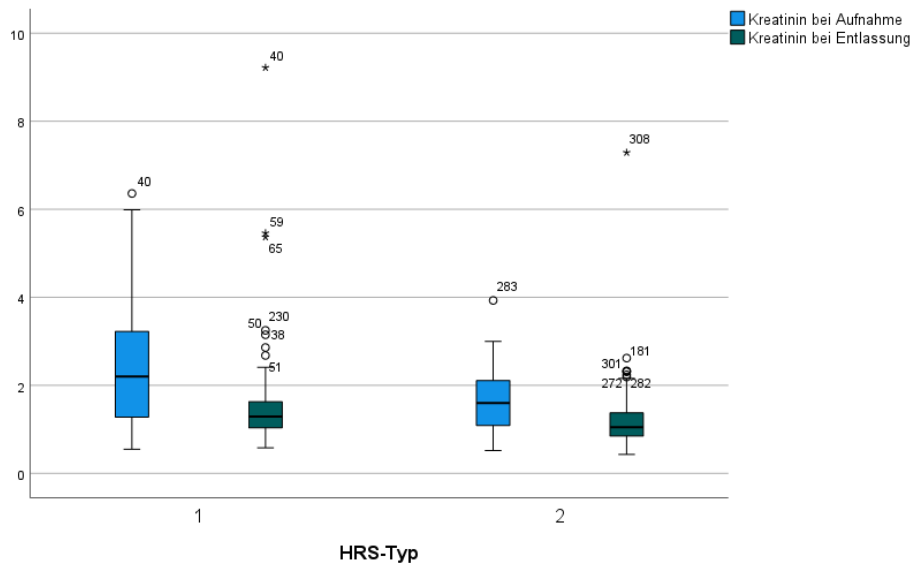


Abbildung 23: Serumkreatinin-Werte (mg/dl) beim Therapiestart und bei Therapieende bei Respondern mit HRS-Typ-1 bzw. 2 (oben) und HRS-AKI bzw. HRS-non-AKI

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

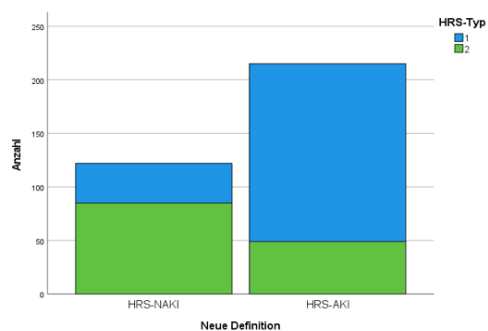
Insgesamt sank der MELD-Score bei den Respondern zwischen Aufnahme und Entlassung im Median um 4 Punkte (MW 8,7 Punkte, SD 7,90 Punkte). Weder zwischen den Subgruppen einer Einteilung noch zwischen den Subgruppen der verschiedenen Einteilungen bestanden Unterschiede. Der CHILP-Pugh-Score sank bei den Responder im Median um 1 Punkt

(MW 1,23 Punkte, SD 2,01 Punkte). Auch hier waren zwischen den Subtypen keine deutlichen Unterschiede erkennbar (s. Tabelle 48 und 49 im Anhang).

## 4.2 Vergleich der Einteilungen

### 4.2.1 Diagnose des Acute Kidney Injury

Im Folgenden wird die Einteilung des PatientInnen-Kollektivs nach der alten und neuen Definition dargestellt (s. Abbildung 24). 215 PatientInnen wurden der HRS-AKI-Gruppe zugeordnet. Diese Gruppe war somit größer als die HRS-Typ-1-Gruppe mit 203 PatientInnen. 166 PatientInnen der HRS-AKI-Gruppe entsprachen dem HRS-Typ-1. Weiter wurden 49 PatientInnen der HRS-Typ-2-Gruppe der HRS-AKI zugeordnet. Dadurch wurde ein schnell voranschreitendes Nierenversagen erkannt, das bei der alten Einteilung in HRS-Typ-2 zunächst unerkant geblieben wäre. 37 PatientInnen der HRS-Typ-1-Gruppe wurden der HRS-non-AKI-Gruppe zugeordnet, hier lag demnach kein AKI vor.



		Neue Definition		Gesamt
		HRS-non-AKI	HRS-AKI	
HRS-Typ	1	37	166	203
	2	85	49	134
Gesamt		122	215	337

Abbildung 24: Subgruppeneinteilung der PatientInnen in HRS-non-AKI und -AKI in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zur HRS-Typ-1/2-Gruppe  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

### 4.2.2 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Im Folgenden wird der Zeitpunkt der Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Serumkreatinin-Wert und dessen Dynamik analysiert. Zunächst wird das Gesamtkollektiv untersucht, anschließend erfolgt ein Vergleich der Subgruppen HRS-Typ-1 und HRS-AKI sowie HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI.

Der mediane Serumkreatinin-Wert im Gesamtkollektiv betrug 3 Monate vor der stationären Aufnahme 0,99 mg/dl (MW 1,17 mg/dl). Bis zur stationären Aufnahme hatte sich der Wert im Median um 0,86 mg/dl (MW: 1,15 mg/dl) signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). In den ersten 48 h des stationären Aufenthalts war ein weiterer Anstieg von im Median 0,06 mg/dl (MW 0,18 mg/dl) ( $p = 0,002$ ) bis auf 2,18 mg/dl (MW 2,48 mg/dl) zu verzeichnen. Die Therapie wurde bei einem

medianen Serumkreatinin-Wert von 2,5 mg/dl eingeleitet (MW 2,85 mg/dl). Zwischen der stationären Aufnahme und der Therapieeinleitung stieg der Serumkreatinin-Wert im Median um 0,33 mg/dl (MW 0,53 mg/dl;  $p < 0,001$ ). 48h nach stationärer Aufnahme bis zur Therapieeinleitung stieg das Serumkreatinin im Median um 0,37mg/dl an (MW 0,89 mg/dl;  $p < 0,001$ ). Die Serumkreatinin-Dynamik ist in Abbildung 25 dargestellt.

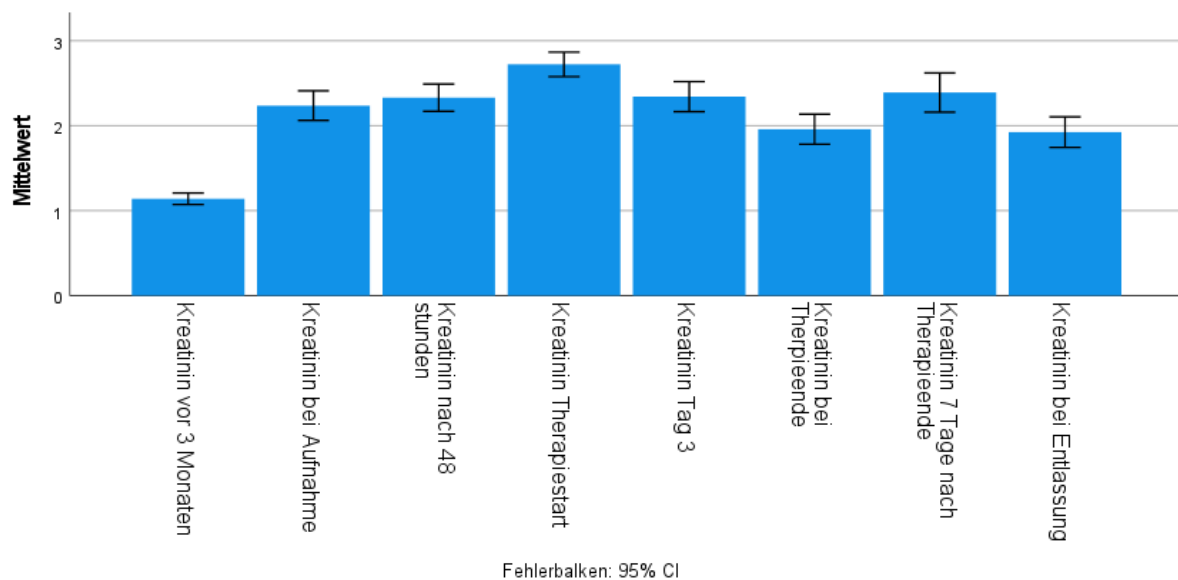


Abbildung 25: Serumkreatinin-Dynamik in mg/dl im Zeitverlauf im Gesamtkollektiv  
CI = Konfidenzintervall.

Die Therapie mit Terlipressin und Humanalbumin wurde im Median für das Gesamtkollektiv 4 d nach der stationären Aufnahme eingeleitet (MW 6,39 d) und dauerte 6 d (MW 6,63 d). 323 PatientInnen (95,8 %) erhielten vor Therapiestart mit Terlipressin eine zweitägige Humanalbumin-Therapie zur Volumenexpansion.

### HRS-Typ-1 vs. HRS-AKI

Bei PatientInnen mit HRS-Typ-1 und HRS-AKI lag der Serumkreatinin-Wert 3 Monate vor der stationären Aufnahme im Median jeweils bei 0,93 mg/dl (MW 1,2 mg/dl und 1,06 mg/dl). Bis zur stationären Aufnahme stieg der Wert in der HRS-Typ-1-Gruppe um 1,22 mg/dl (MW 1,46 mg/dl) auf 2,35 mg/dl an (MW 2,65 mg/dl). In der HRS-AKI-Gruppe war der Anstieg in diesem Zeitraum mit 1,22 mg/dl (MW 1,43 mg/dl) auf 2,08 mg/dl (MW 2,46 mg/dl) etwas geringer (s. Abbildung 26 und Tabelle 32).

48 h nach der stationären Aufnahme war der Serumkreatinin-Wert in der HRS-Typ-1-Gruppe weiter um 0,29 mg/dl (MW 0,31 mg/dl) angestiegen und lag nun bei 2,75 mg/dl

(MW 2,97 mg/dl). In der HRS-AKI-Gruppe betrug der Anstieg in diesem Zeitraum 0,39 mg/dl (MW 0,40 mg/dl) auf 2,58 mg/dl (MW 2,86 mg/dl).

Tabelle 32: Serumkreatinin-Dynamik 3 Monate vor der stationären Aufnahme bis zum Therapiebeginn – HRS-Typ-1 vs. HRS-AKI

Serumkreatinin-Werte (mg/dl)	HRS-Typ-1			HRS-AKI		
	Median	MW	SD	Median	MW	SD
3 Monate vor stationärer Aufnahme	0,93	1,2	0,48	0,93	1,06	0,38
Anstieg bis Aufnahme	1,22	1,46	1,33	1,22	1,43	1,34
Stationäre Aufnahme	2,35	2,65	1,54	2,08	2,46	1,51
Anstieg (Aufnahme – 48 h)	0,29	0,31	0,91	0,39	0,40	0,86
48 h nach Aufnahme	2,75	2,97	1,54	2,58	2,86	1,52
Therapiebeginn	3,1	3,9	1,26	2,9	3,15	1,3
Anstieg (Aufnahme – Therapiebeginn)	0,6	0,72	1,26	0,61	0,69	1,13
Anstieg (48 h – Therapiebeginn)	0,32	0,41	1,00	0,17	0,29	0,97

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

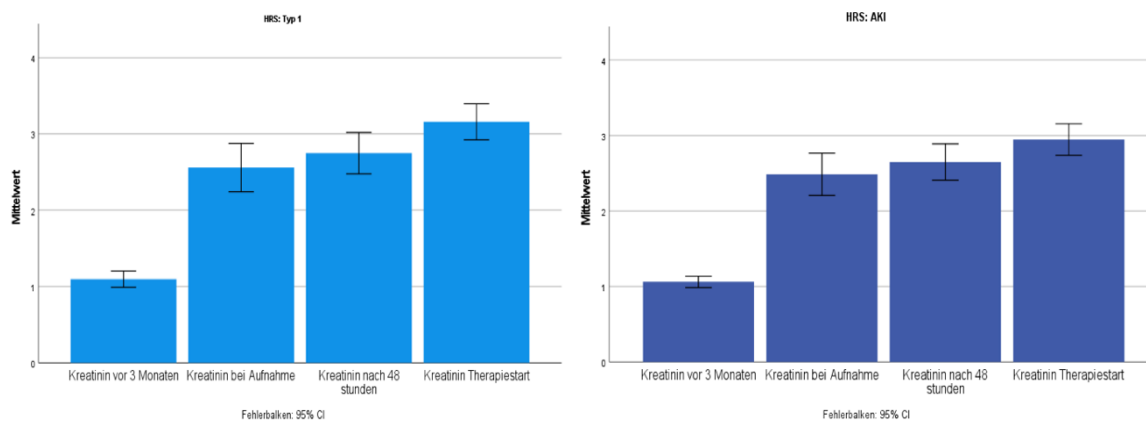


Abbildung 26: Serumkreatinin-Dynamik in mg/dl im Zeitverlauf – HRS-Typ-1 vs. HRS-AKI  
CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Der Serumkreatinin-Wert 48 h nach der stationären Aufnahme war in der HRS-Typ-1- und HRS-AKI-Gruppe vergleichbar, jedoch wiesen die PatientInnen mit HRS-AKI zwischen der stationären Aufnahme und 48 h nach der Aufnahme einen größeren Anstieg des Serumkreatinin-Wertes (0,39 mg/dl vs. 0,29 mg/dl) auf (s. Abbildung 27).

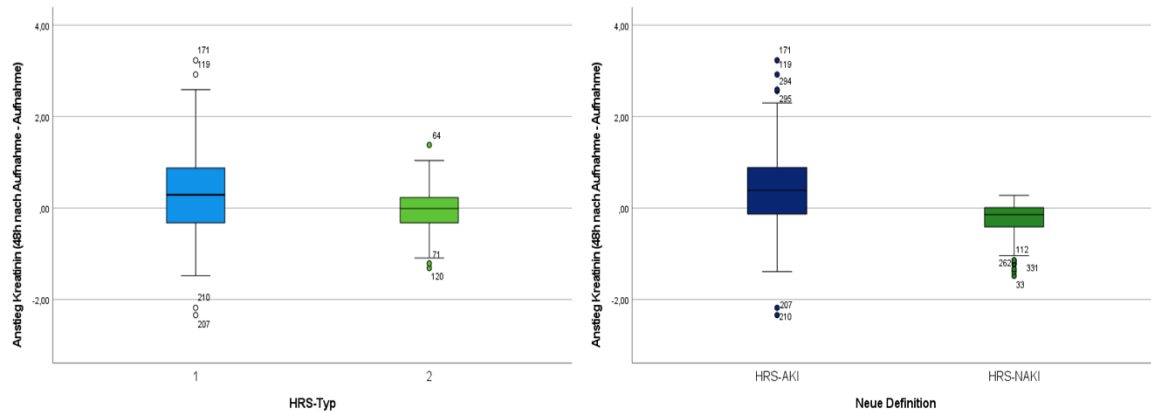


Abbildung 27: Anstieg der Serumkreatinin-Werte von der stationären Aufnahme bis 48 h nach der stationären Aufnahme – HRS-Typ-1/2 vs. HRS-AKI/non-AKI

CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn vergingen in der HRS-Typ-1-Gruppe im Median 3 d (MW 6,57 d) und bei HRS-AKI-PatientInnen 4 d (MW 6,64 d). In dieser Zeit stieg der Serumkreatinin-Wert bei HRS-Typ-1-PatientInnen im Median um 0,6 mg/dl an (MW 0,72 mg/dl) auf 2,5 mg/dl an (MW 3,38 mg/dl) (s. Tabelle 32). In der HRS-AKI-Gruppe betrug der Serumkreatinin-Wert bei Therapieeinleitung im Median 2,9 mg/dl (MW: 3,15 mg/dl) und war seit der Aufnahme um 0,71 mg/dl (MW 0,69 mg/dl) angestiegen. Der Anstieg zwischen 48 h nach der Aufnahme und dem Therapiebeginn betrug in der HRS-Typ-1-Gruppe 0,32 mg/dl (MW 0,41 mg/dl) und in der HRS-AKI-Gruppe 0,17 mg/dl (MW 9,76 mg/dl). Der Anstieg der Serumkreatinin-Werte zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn verhielt sich in beiden Gruppen ähnlich. Zwischen 48 h nach der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn zeigte die HRS-Typ-1-Gruppe im Vergleich zur HRS-AKI-Gruppe einen steileren Anstieg (0,32 mg/dl vs. 0,29 mg/dl; s. Tabelle 32 und Abbildung 24). Der Anstieg der Serumkreatinin-Werte zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn verhielt sich in beiden Gruppen ähnlich. Zwischen 48 h nach der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn zeigte die HRS-Typ-1-Gruppe im Vergleich zur HRS-AKI-Gruppe einen steileren Anstieg (0,32 mg/dl vs. 0,29 mg/dl; s. Tabelle 32 und Abbildung 28).

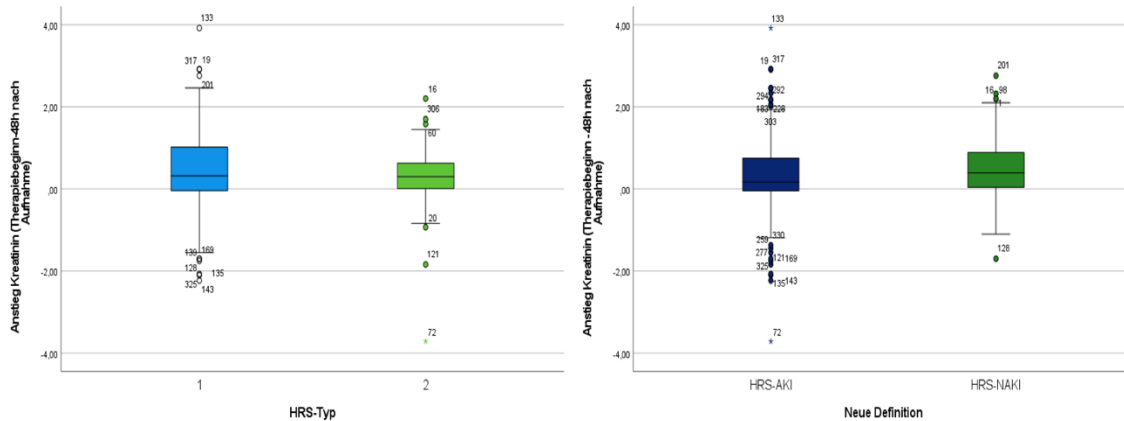


Abbildung 28: Anstieg der Serumkreatinin-Werte von 48 h nach der stationären Aufnahme bis zur Therapieeinleitung – HRS-Typ-1/2 vs. HRS-AKI/non-AKI  
 CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Bei 128 PatientInnen (59,6 %) stieg der Serumkreatinin-Wert innerhalb der ersten 48 h auf der Station um  $> 0,3$  /dl an. Diese PatientInnen erfüllten somit die AKI-Diagnose-Kriterien. 29 PatientInnen (21,6 %) mit HRS-Typ-2 waren von einem Serumkreatinin-Anstieg innerhalb von 48 h um  $> 0,3$  mg/dl betroffen. Bei diesen PatientInnen wurde die rapide Abnahme der Nierenfunktion durch die alte Einteilung in HRS-Typen nicht erkannt, da sie den absoluten Serumkreatinin-Grenzwert von 2,5 mg/dl noch nicht erreicht hatten. Ein Großteil der PatientInnen mit HRS-Typ-1 (104 PatientInnen, 51,2 %) zeigten keinen Serumkreatinin-Anstieg von  $> 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h und wurden aufgrund der Überschreitung des absoluten Grenzwertes dem HRS-Typ-1 zugeordnet (s. Abbildung 29).

Bei der neuen Einteilung zeigten 128 PatientInnen ein Serumkreatinin-Anstieg  $> 0,3$  mg/dl innerhalb 48 h nach der stationären Aufnahme und wurden daher der HRS-AKI-Gruppe zugeteilt (s. Abbildung 29). 87 PatientInnen (40,5 %) wurden ohne einen Anstieg von  $> 0,3$  mg/dl zwischen dem Serumkreatinin-Ausgangswert und dem Therapiebeginn der HRS-AKI-Gruppe zugeteilt, da sie eine Steigerung des Serumkreatinin-Wertes in den 3 Monaten vor der stationären Aufnahme um  $> 50$  % aufwiesen. Der Serumkreatinin-Wert 3 Monate vor der stationären Aufnahme stand nur von 138 PatientInnen zur Verfügung.

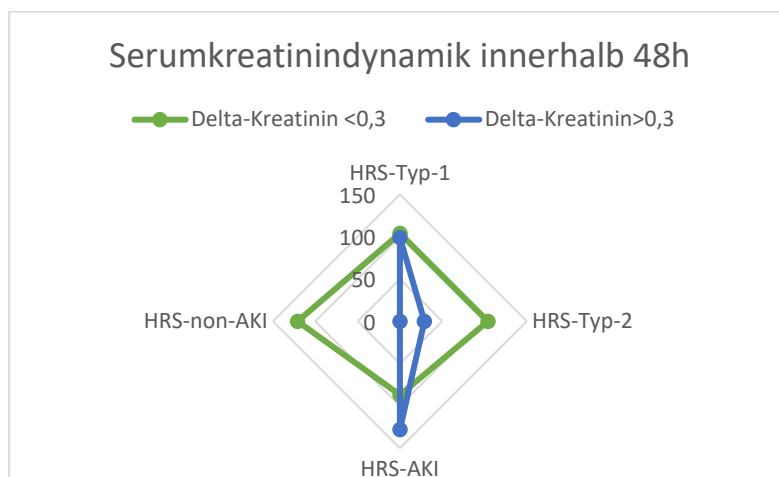


Abbildung 29: Anstieg der Serumkreatinin-Werte innerhalb 48 h nach der stationären Aufnahme um < 0,3 mg/dl bzw. > 0,3 mg/dl bei PatientInnen mit HRS-Typ-1/2 und um < 0,3 mg/dl bzw. > 0,3 mg/dl zwischen Serumkreatinin-Ausgangswert und Therapiebeginn bei PatientInnen mit HRS-AKI/nonAKI  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

### HRS-Typ-2 vs. HRS-non-AKI

Der Serumkreatinin-Wert der HRS-Typ-2-PatientInnen lag 3 Monate vor der stationären Aufnahme mit einem Median von 1,21 mg/dl (MW 1,27 mg/dl) unterhalb des Wertes in der HRS-non-AKI-Gruppe (Median 1,29 mg/dl, MW 1,50 mg/dl). Bis zur stationären Aufnahme stieg der Serumkreatinin-Wert in der HRS-Typ-2-Gruppe stärker an (Median 0,62 mg/dl, MW 0,71 mg/dl) als in der HRS-non-AKI-Gruppe (Median 0,32 mg/dl, MW 0,29 mg/dl). Bei der stationären Aufnahme lagen die Serumkreatinin-Werte in beiden Gruppen in einem ähnlichen Bereich (HRS-Typ-2: Median 1,72 mg/dl, MW 1,82 mg/dl; HRS-non-AKI-Gruppe: 1,90 mg/dl, MW 2,08 mg/dl; s. Tabelle 32).

Tabelle 33: Serumkreatinin-Dynamik 3 Monate vor der stationären Aufnahme bis zum Therapiebeginn – HRS-Typ-2 vs. HRS-non-AKI

Serumkreatinin-Werte (mg/dl)	HRS-Typ-2			HRS-non-AKI		
	Median	MW	SD	Median	MW	SD
3 Monate vor stationärer Aufnahme	1,21	1,27	0,48	1,29	1,50	0,68
Anstieg bis Aufnahme	0,62	0,71	1,07	0,32	0,29	0,47
Stationäre Aufnahme	1,72	1,82	0,92	1,90	2,08	1,11
Anstieg (Aufnahme – 48 h)	0,025	0,07	0,90	0,16	0,25	0,40
48 h nach Aufnahme	1,70	1,75	0,91	1,65	1,82	1,05
Therapiebeginn	2,0	2,05	0,69	2,2	2,32	0,98
Anstieg (Aufnahme – Therapiebeginn)	0,20	0,23	0,69	0,15	0,25	0,71
Anstieg (48 h – Therapiebeginn)	0,30	0,30	0,66	0,39	0,50	0,70

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Nach der stationären Aufnahme stieg der Serumkreatinin-Wert in der HRS-non-AKI-Gruppe innerhalb von 48 h im Median um 0,16 mg/dl (MW 0,25 mg/dl) und damit erheblich mehr an als in der HRS-Typ-2-Gruppe (Median 0,025 mg/dl, MW 0,07 mg/dl).

Zwischen der stationären Aufnahme und dem Therapiebeginn lagen bei PatientInnen mit HRS-Typ-2 im Median 4 d (MW 6,13 d). Bei HRS-non-AKI-PatientInnen wurde die Therapie im Median einen Tag früher (MW 5,95 d) begonnen. Bei Therapiebeginn lag der Serumkreatinin-Wert in der HRS-non-AKI-Gruppe mit 2,20 mg/dl (MW 2,32 mg/dl) höher als in der HRS-Typ-2-Gruppe (s. Tabelle 33). Zwischen 48 h nach stationärer Aufnahme und dem Therapiebeginn ist das Serumkreatinin bei der HRS-non-AKI Gruppe mit im Median 0,39 mg/dl deutlich angestiegen.

Die Serumkreatinin-Dynamik in der HRS-Typ-2- und HRS-non-AKI-Gruppe ist in Abbildung 30 dargestellt.

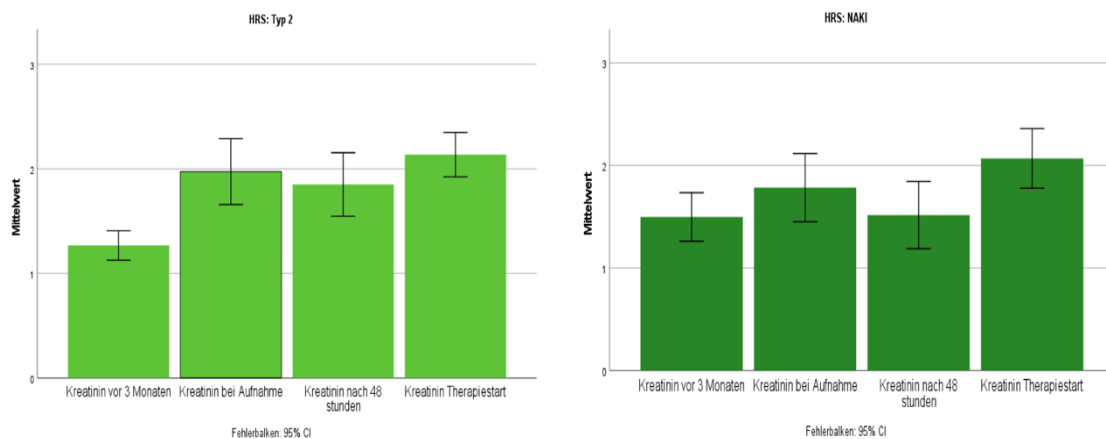


Abbildung 30: Serumkreatinin-Dynamik bis zum Therapiestart – HRS-Typ-2 vs. HRS-non-AKI  
CI = Konfidenzintervall; AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

## 4.3 Überlebenszeitanalysen

### 4.3.1 Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit (s. Abbildung 31) betrug laut Kaplan-Meier-Schätzer im Median für HRS-Typ-1-PatientInnen 2 Monate (95 % CI 1,4–2,5, Standardfehler (SE) 0,282) und für HRS-Typ-2-PatientInnen 5 Monate (95 % CI 0–12,6, SE 3,90). Laut Log-Rank-Test war der Unterschied zwischen dem Überleben in der HRS-Typ-1- und HRS-Typ-2-Gruppe signifikant ( $p=0,002$ ). In der Kaplan-Meier-Kurve war bereits nach 12 Monaten die Mehrzahl der PatientInnen verstorben oder zensiert (s. Abbildung 31 oben).

Die neue Einteilung zeigte ähnliche Gesamtüberlebensdaten (s. Abbildung 31 unten). HRS-AKI-PatientInnen überlebten laut Kaplan-Meier-Schätzer im Median 2 Monate (95 % CI 1,3–2,6, SE 0,347) und HRS-non-AKI-PatientInnen 5 Monate (95 %-CI 1,2–8,8, SE 1,95). Das

Gesamtüberleben war laut Log-Rank-Test in den HRS-AKI- und HRS-non-AKI-Gruppen nicht signifikant verschieden ( $p= 0,126$ ).

Der Vergleich der PatientInnen-Gruppen der alten und neuen Klassifikation ergab für HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen ein ähnliches Gesamtüberleben. Dagegen wiesen HRS-non-AKI-PatientInnen ein geringeres Gesamtüberleben auf als HRS-Typ-2-PatientInnen auf. Die Graphen für HRS-non-AKI und HRS-AKI lagen deutlich näher zusammen.

Die 12-Monats-Überlebensraten betragen für HRS-Typ-1-PatientInnen 29,2 %, HRS-AKI-PatientInnen 34 %, HRS-Typ-2-PatientInnen 45,9 % und für HRS-non-AKI-PatientInnen 39,5 %.

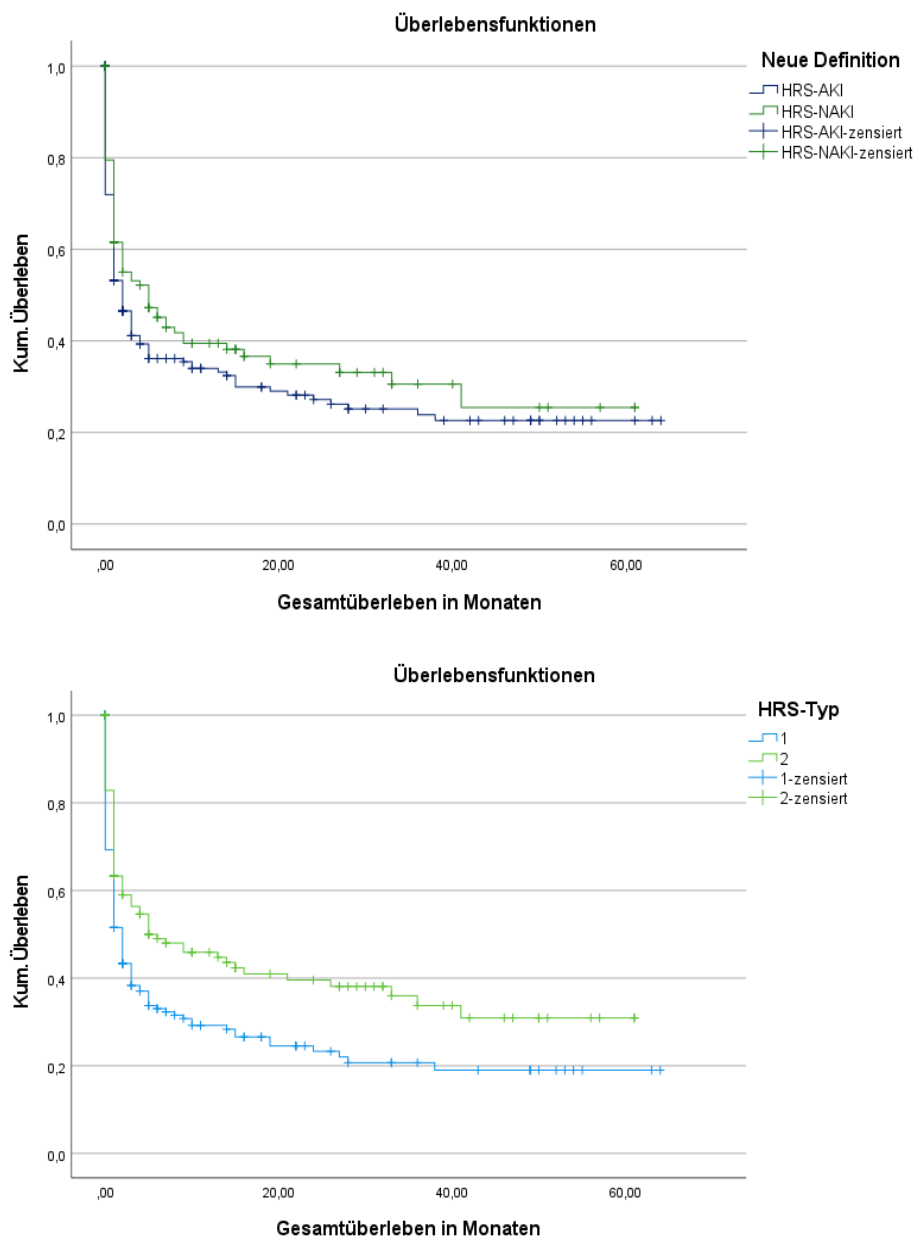


Abbildung 31: Gesamtüberleben in Monaten (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

#### 4.3.2 Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (RRT)

Ein RRT wurde während des ersten stationären Aufenthaltes bei insgesamt 96 PatientInnen (28,5 %) eingeleitet. Bei HRS-Typ-1-PatientInnen erfolgte die RRT-Einleitung laut Kaplan-Meier-Schätzer im Median nach 10 d (95 % CI 6,5–13,7, SE 1,909) und bei HRS-Typ-2-PatientInnen 26 d (95 % CI 14,6–37,3 d, SE 5,82). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,006$ , s. Abbildung 32 oben). Bei der neuen Einteilung betrug der Zeitraum von der stationären Aufnahme bis zur Einleitung eines RRT laut Kaplan-Meier-Schätzer für HRS-AKI-PatientInnen im Median 12 d (95 % CI 8,3–15,7, SE 1,91) und für HRS-non-AKI-PatientInnen 15 d (95 % CI 3,8–26,2, SE 5,74). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,026$ , s. Abbildung 32 unten). Laut Kaplan-Meier-Kurven machte es in den ersten 100 Tagen keinen Unterschied, ob die PatientInnen der HRS-AKI oder -non-AKI-Gruppe zugeteilt wurden. Danach benötigten die HRS-non-AKI-PatientInnen aber deutlich seltener ein RRT.

Beim Vergleich des RRT-freien-Überlebens zeigten HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen ähnliche Werte (Median 10 d vs. 12 d). Dagegen wiesen HRS-Typ-2-PatientInnen ein deutlich längeres medianes RRT-freies-Überleben auf als HRS-non-AKI-PatientInnen (26 vs. 15 d).

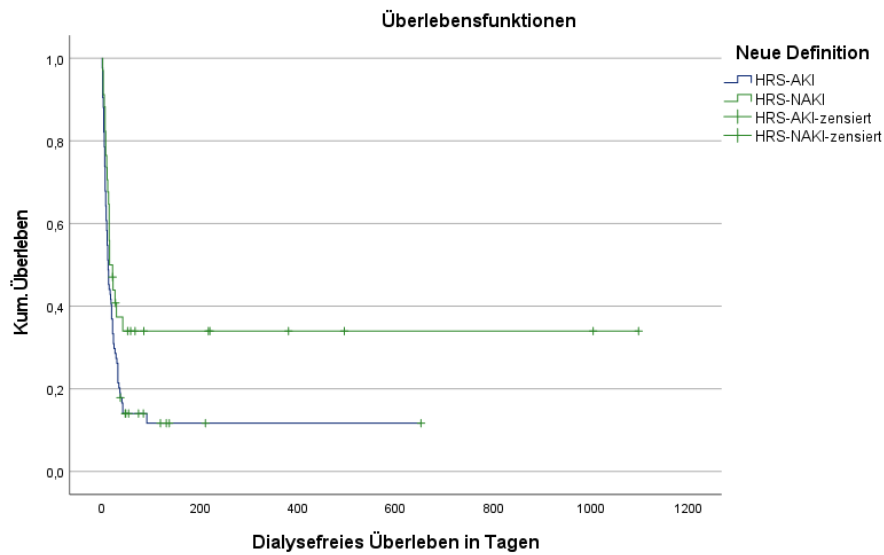
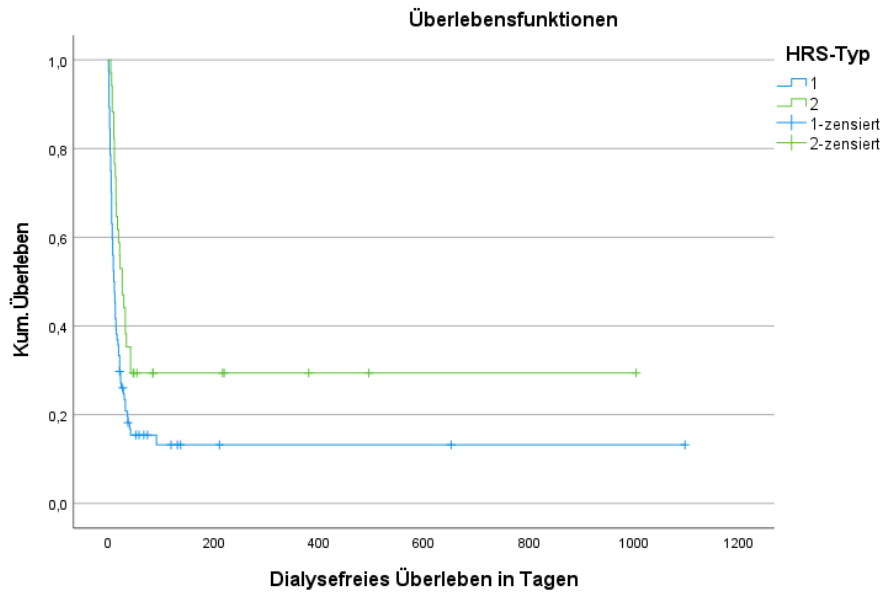


Abbildung 32: Dialysefreies Überleben in Tagen (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

### 4.3.3 TIPS-Anlage

Insgesamt erhielten 60 PatientInnen (17,8 %) während ihres ersten stationären Aufenthalts eine TIPS-Anlage. Eine TIPS-Anlage wurde laut Kaplan-Meier-Schätzer bei HRS-Typ-1-PatientInnen im Median nach 21 d (95 % CI 0–48,8, SE 14,17) und bei HRS-Typ-2-PatientInnen nach 42 d (95 % CI 8–45,8, SE 9,18) durchgeführt. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,813$ , s. Abbildung 33 oben). Bei der neuen Einteilung erhielten die HRS-AKI-PatientInnen eine TIPS-Anlage nach 38 d (95 % CI 21,8–54,1, SE 8,23) und die HRS-non-AKI-PatientInnen nach 24 d (95 % CI 6,3–41,6, SE 8,99). Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,466$ , s. Abbildung 33 unten).

HRS-AKI-PatientInnen erhielten später eine TIPS-Anlage als HRS-Typ-1-PatientInnen (Median 38 d vs. 21 d). Dagegen erfolgte die TIPS-Anlage bei HRS-non-AKI-PatientInnen früher als bei HRS-Typ-2-PatientInnen (Median 24 d vs. 42 d).

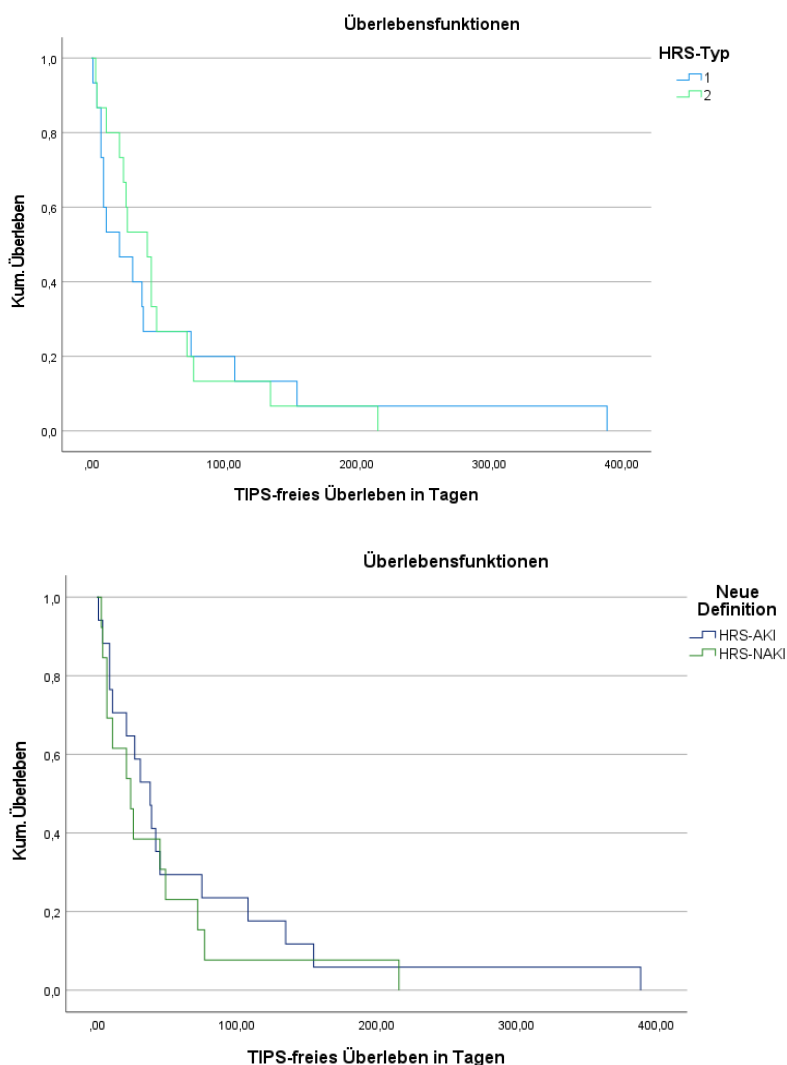


Abbildung 33: TIPS-freies Überleben in Tagen (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom; TIPS = Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

#### 4.3.4 Zeitpunkt der Lebertransplantation

Insgesamt wurden während des ersten stationären Aufenthaltes 62 PatientInnen (18,4 %) lebertransplantiert. Bei HRS-Typ-PatientInnen erfolgte die Lebertransplantation laut Kaplan-Meier-Schätzer im Median nach 27 d (92 % CI 11,7–42,2, SE 7,78) und bei HRS-Typ-2-PatientInnen nach 41 d (95 % CI 32,2–49,8, SE 4,48). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,646$ , s. Abbildung 34 oben). Bei der neuen Einteilung betrug die Dauer bis zur Lebertransplantation bei HRS-AKI-Gruppe-PatientInnen im Median 32 d (95 % CI 7,6 d bis 56,3 d SE 12,42 d) und bei HRS-non-AKI-PatientInnen 40 d (95 % CI 26,26–53,74, SE 7,01). Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,382$ , s. Abbildung 34 unten). Vergleicht man die alte und die neue HRS-Klassifikation bestanden weder für HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen noch für HRS-Typ-2- und HRS-non-AKI-PatientInnen relevante Unterschiede beim Zeitpunkt der Lebertransplantation.

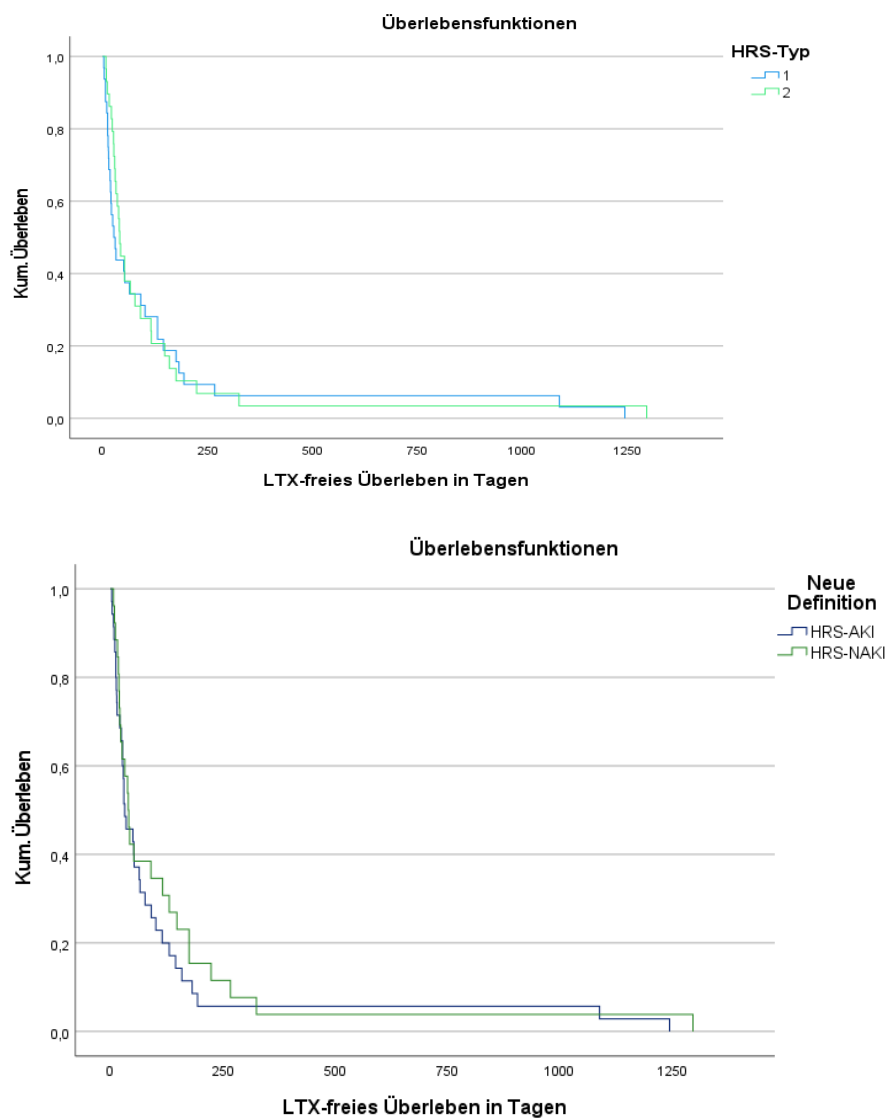


Abbildung 34: Lebertransplantation-freies Überleben in Tagen (Kaplan-Maier-Kurve) – HRS-Typ-1- vs. HRS-Typ-2-PatientInnen (oben) und HRS-AKI- und HRS-non-AK-PatientInnen  
AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

## 5 Diskussion

Verschiedene Studien haben gezeigt (65), dass die Höhe des Serumkreatinin-Wertes, aber auch die Dynamik des Anstieges, sowohl Therapieansprechen als auch Gesamtüberleben der PatientInnen mit HRS entscheidend beeinflusst.

Auf der Basis der vorliegenden Arbeit, welche sich mit dem Vergleich der alten und neuen HRS-Klassifikation beschäftigt hat, lassen sich zwei Hauptergebnisse festhalten:

- (E1) Durch die HRS-AKI-Klassifikation werden mehr PatientInnen mit einem akuten Nierenversagen diagnostiziert als durch die Einteilung in HRS-Subtypen.
- (E2) Die Therapieeinleitung könnte bei HRS-AKI-PatientInnen bereits bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten beginnen als bei HRS-Typ-1-PatientInnen nach der alten Einteilung. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch die Re-Klassifikation ein früherer Therapiebeginn ermöglicht wird, der in Folge auch einen Überlebensvorteil für die PatientInnen darstellen könnte.

### 5.1 Vergleich der PatientInnen-Kollektive bei Aufnahme

In der vorliegenden Studie wurde die Einteilung in HRS-Typ-1 und -Typ-2 einer neuen Einteilung in HRS-AKI und -non-AKI gegenübergestellt. Insgesamt wurden 337 PatientInnen untersucht. 203 PatientInnen (60,2 %) wurden in die HRS-Typ-1- und 215 PatientInnen (63,8 %) in die HRS-AKI-Gruppe klassifiziert. 122 PatientInnen (36,2 %), für die die HRS-AKI-Kriterien nicht zutrafen, wurden als HRS-non-AKI-Gruppe klassifiziert und 134 PatientInnen (39,8 %) als HRS-Typ-2. Nach der neuen HRS-AKI-Definition wurde somit bei mehr PatientInnen ein AKI diagnostiziert.

Die PatientInnen-Subgruppen (HRS-Typ-1/2; HRS-AKI/-non-AKI) unterschieden sich nicht hinsichtlich der Genese des HRS, der Alters- und Geschlechterverteilung, der Dekompensation der Leberzirrhose in Form einer overten hepatischen Enzephalopathie, des Aszites-Grades und des Child-Pugh-Scores. Dagegen bestanden beim MELD-Score sowie bei den Serumbilirubin- und Serumkreatinin-Werten bei der stationären Aufnahme nennenswerte Unterschiede.

Der mediane MELD-Score war bei HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen (25 vs. 24 Punkte) vergleichbar. Auch Jindal et al. bezifferten den mittleren MELD-Score für HRS-AKI-PatientInnen mit 25,23 Punkten, was mit unseren Daten vergleichbar ist (70). In anderen Studien lagen die MELD-Scores dagegen deutlich höher (Boyer et al. / HRS-AKI-PatientInnen 33,5 Punkte (71), Arora et al. / HRS-AKI-PatientInnen 33,5 Punkte (72), Wong et al. / HRS-Typ-1-PatientInnen 32,7 Punkte (54)). In der vorliegenden Studien betragen die medianen MELD-Scores für HRS-Typ-2- und HRS-non-AKI-PatientInnen 21 bzw. 22 Punkte. Mit 21,3 Punkten fanden Gosh et al. für die HRS-Typ-2 PatientInnen ähnliche Werte (73).

Der Serumbilirubin-Wert bei der Aufnahme lag bei HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen (Median 5,05 mg/dl und 4,74 mg/dl) höher als bei HRS-Typ-2 und HRS-non-AKI-PatientInnen (Median 1,90 mg/dl und 2,90 mg/dl). In der Literatur werden für HRS-Typ-1/HRS-AKI-PatientInnen ebenfalls deutlich höhere durchschnittliche Serumbilirubin-Werte beschrieben (Nguyen-Tat et al. / HRS-Typ-1-PatientInnen 6,6mg/dl (57), Boyer et al. / HRS-AKI-PatientInnen 11,2 mg/dl (71), Jindal et al. / HRS-AKI-PatientInnen 20,7 mg/dl (70), Arora et al. / HRS-AKI-PatientInnen 22,15 mg/dl (72)). Nguyen-Tat et al. fanden für HRS-Typ-2-PatientInnen mittlere Serumbilirubin-Werte von 3,0mg/dl (57), Ghosh et al. von 2,38 mg/dl (73) und Alessandria et al. von 4,84 mg/dl (74).

Hinsichtlich des Serumkreatinin-Wertes bestanden in der vorliegenden Analyse ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen (s. Kapitel 5.4).

Die HRS-AKI-PatientInnen wurden im median mit einem Serumkreatinin-Wert von 2,05mg/dl stationär aufgenommen. Bei den HRS-Typ-1 PatientInnen lag der Serumkreatinin-Wert bei 2,05mg/dl. In der Literatur werden höhere Werte beschreiben. Laut Nguyen-Tat et al. (57) liegt das Serumkreatinin bei stationärer Aufnahme für das HRS-Typ-1-PatientInnen bei 3,0mg/dl. Laut Wong et al. (65) werden HRS-AKI-PatientInnen Stadium 1 mit einem Serumkreatinin von 2,7mg/dl stationär aufgenommen. Bei einem AKI-Stadium 2 mit einem Serumkreatinin von 3,4mg/dl und bei Stadium 3 bereits mit einem Serumkreatinin-Wert von 4,7mg/dl.

In unserer Studie kann nach der neuen Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI das AKI bereits bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten bei der stationären Aufnahme diagnostiziert werden. Allerdings erfolgte in unserer Studie keine Einteilung der HRS-AKI-Stadien.

Die HRS-non-AKI PatientInnen wurden im Median mit einem Serumkreatinin-Wert von 1,90mg/dl stationär aufgenommen, bei den HRS-Typ-2-PatientInnen lag der Serumkreatinin-Wert niedriger bei 1,72mg/dl. Laut Nguyen-Tat et al. (57) liegt das Serumkreatinin bei stationärer Aufnahme der HRS-Typ-2-PatientInnen bei 2,3 mg/dl. Alessandria et al. (74) beschreiben ebenfalls ein Serumkreatinin von 2,4mg/dl der HRS-Typ-2-PatientInnen bei stationärer Aufnahme. Vergleichbare Werte liegen für die HRS-non-AKI-PatientInnen zum jetzigen Forschungsstand nicht vor.

Zusammenfassend waren in der vorliegenden Studie Unterschiede zwischen HRS-Typ-1/2 bzw. HRS-AKI/non-AKI für den MELD-Score sowie für die Serumbilirubin- und Serumkreatinin-Werte bei der Aufnahme nachweisbar. Die Subgruppenunterschiede zwischen HRS-Typ-1/Typ-2 bleiben demnach bei der neuen Einteilung in HRS-AKI/non-AKI erhalten. Bemerkenswert war, dass für den MELD-Score und den Serumbilirubin-Wert bei der stationären Aufnahme keine deutlichen Unterschiede zwischen HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen sowie zwischen HRS-Typ-2- und HRS-non-AKI-PatientInnen identifiziert werden

konnten. Die Serumkreatinin-Werte unterschieden sich dagegen deutlich zwischen HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen (siehe Kapitel 5.4).

## 5.2 Therapieverlauf

Die Therapiedauer im vorliegenden PatientInnenkollektiv betrug im Median 6 d – unabhängig davon, ob die PatientInnen nach der alten oder neuen Einteilung klassifiziert wurden. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch andere Studien. Boyer et al. (71) und Moore et al. (75) therapierten HRS-AKI-PatientInnen durchschnittlich 5,7 und 6 d. Jindal et al. behandelten HRS-AKI-PatientInnen im Mittel 4 d (70) und Gosh et al. HRS-Typ-2-PatientInnen 8,6 +- 3,2 d (73).

Kumulativ erhielten die PatientInnen in der vorliegenden Studie im Median 20 mg Terlipressin (MW 25,84 mg) sowie 220 g Albumin (MW 246,45 mg). Weder bezüglich der Therapiedauer noch bezüglich der kumulativen Therapiedosierung bestanden Unterschiede zwischen HRS-Typ-1/2- und HRS-AKI/non-AKI-PatientInnen. Dies lässt sich am ehesten dadurch begründen, dass die Einteilung der PatientInnen in HRS-AKI und -non-AKI retrospektiv erfolgte und die Therapie sich ausschließlich nach der Einteilung in HRS-Typ-1 und -Typ-2 richtete.

Wie zu erwarten, kam es im Verlauf der Therapie zu einer stetigen Abnahme der Serumkreatinin-Werte, der Serumharnstoff-Werte, der laborchemischen Entzündungsparameter sowie zu einer Zunahme der Serumnatrium-Werte und zu einem Anstieg des Blutdruckes. Diese Befunde reflektieren die gewünschte Erholung der Nierenfunktion der PatientInnen unter der Therapie mit Vasopressin-Analoga. Ein Unterschied zwischen der alten und neuen Einteilung war bei den Serumkreatinin- und Serumharnstoff-Werten erkennbar. Bis zum Therapieende sank die Serumkreatinin-Konzentration bei den HRS-AKI-PatientInnen im Median auf <2 mg/dl (1,91 mg/dl) ab. Bei HRS-Typ-1-PatientInnen blieb der Serumkreatinin-Wert trotz eines relevanten Abfalls bei > 2 mg/dl (2,1 mg/dl). Dieser Befund legt nahe, dass durch die neue Einteilung das AKI bereits bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten erkannt wird und daher ggf. zu einer stärker ausgeprägten Erholung führen können. Da die Serumkreatinin-Konzentration das Outcome der PatientInnen entscheidend beeinflusst und auch weniger stark ausgeprägte Serumkreatinin-Veränderungen das Überleben verbessern (3), lässt sich für HRS-AKI-PatientInnen ggf. ein besseres Outcome prognostizieren. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass durch die retrospektive Einteilung der Patienten in dieser Studie nicht durchgehend frühzeitig eine Einleitung der Therapie nach den neuen Kriterien erfolgen konnte. Dies gilt es in prospektiven Studien genauer zu erfassen, um die Effekte besser bewerten zu können (siehe auch 5.3.).

Im Verlauf der Therapie nahmen die Serumharnstoff-Werte bei HRS-Typ-1-PatientInnen im Median von 59 mg/dl auf 51,5 mg/dl bis zum Therapieende ab. Bei HRS-AKI-PatientInnen sank der Wert von 53 mg/dl auf 46,50 mg/dl. Da der Serumharnstoff-Wert ähnlich wie der Serumkreatinin-Wert einen Retentionsparameter darstellt, belegt die Serumharnstoff-

Abnahme während der Therapie die stärkere Regeneration der Nierenfunktion bei HRS-AKI-PatientInnen. HRS-non-AKI- und HRS-Typ-2-PatientInnen zeigten deutlich niedrigere Serumharnstoff-Werte mit einem Abfall von im Median 40 mg/dl auf 30 mg/dl (HRS-Typ-2) und von 47 mg/dl auf 32 mg/dl (HRS-non-AKI).

### 5.3 Therapiefreies Intervall

Die Rationale für die Einführung der neuen Klassifikation war die Hypothese, dass mit der Abschaffung des absoluten Serumkreatinin-Grenzwertes für eine Einteilung in HRS-Typ-1/2 sich ein AKI früher diagnostizieren lässt. Der dadurch mögliche frühere Therapiebeginn könnte das Outcome der PatientInnen verbessern (14, 4).

Für die vorliegende Untersuchung wurden die PatientInnen bei der stationären Aufnahme nach der alten Definition in HRS-Typen eingeteilt und danach die Therapie eingeleitet. Im Median vergingen zwischen der stationären Aufnahme und der Therapieeinleitung 4 d (MW 6,39 d). Die neue Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI erfolgte retrospektiv, sodass die Möglichkeit einer früheren Therapieeinleitung nur hypothetisch untersucht werden konnte.

Die Therapieeinleitung erfolgte bei HRS-Typ-1-PatientInnen im Median 3 d nach der stationären Aufnahme (MW 6,57 d). Zu diesem Zeitpunkt lag der mediane Serumkreatinin-Wert bei 2,35 mg/dl. Nach 48 h stieg der Serumkreatinin-Wert auf im Median 2,75 mg/dl an und überschritt damit den absoluten Serumkreatinin-Grenzwert von 2,5 mg/dl. Eine frühzeitige Therapieeinleitung 3 d nach der stationären Aufnahme war bei den HRS-Typ1-PatientInnen möglich, die diesen Serumkreatinin-Grenzwert bereits bei der stationären Aufnahme überschritten, so dass zeitnah mit der zweitägigen Volumensubstitution zum Ausschluss eines prärenal Nierenversagens begonnen werden konnte.

Die Therapieeinleitung erfolgte bei HRS-AKI-PatientInnen im Median 4 d nach der stationären Aufnahme (MW 6,65 d). Bei diesen PatientInnen war der Serumkreatinin-Wert 48 h nach der stationären Aufnahme bereits um 0,4 mg/dl angestiegen. In diesen Fällen war eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion feststellbar, ohne dass der absolute Serumkreatinin-Wert den für die Einstufung als HRS-Typ-1 notwendigen Wert erreicht hatte. Hypothetisch ließe sich nach der Einteilung in HRS-AKI/non-AKI durch einen Serumkreatinin-Anstieg von  $> 0,3$  mg/dl bereits nach 48 h eine Terlipressin-Therapie einleiten. Allerdings sollte gemäß den Leitlinien vor Diagnosestellung und Therapie des HRS-AKI zum Ausschluss einer prärenal Genese des Nierenversagens eine zweitägige Volumensubstitution erfolgen (4). Zwischen dem Nachweis einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung und der Therapieeinleitung liegen somit immer mindestens zwei Tage, was eine vorzeitige Therapieeinleitung durch die neue Einteilung im klinischen Alltag verhindert. Die Verzögerung ließe sich entsprechend nur beim Vorliegen eines Serumkreatinin-Ausgangswert der letzten 3 Monate umgehen, da bei einem Anstieg des Serumkreatinin-Wertes bei der Aufnahme im Vergleich zum Ausgangswert direkt

die Volumensubstitution eingeleitet werden könnte. Auf diese Weise wäre eine Therapieeinleitung 2 d nach der stationären Aufnahme möglich und ggf. mit höheren Ansprechraten assoziiert. In der vorliegenden Studie lagen jedoch nur von 105 der 215 HRS-AKI-PatientInnen Serumkreatinin-Werte aus den letzten 3 Monaten vor der stationären Aufnahme vor. Fehlt ein solcher Serumkreatinin-Ausgangswert könnte bei PatientInnen mit einem Anstieg um  $> 0,3$  mg/dl innerhalb von 24 h bzw. 48 h die Therapie frühestens nach 3 d bzw. 4 d begonnen werden. Aufgrund der Vorgabe der zweitägigen Volumensubstitution ist eine Therapieeinleitung  $< 3$  d nach der stationären Aufnahme im klinischen Alltag selten möglich, auch wenn zur HRS-Diagnostik kein Erreichen eines absoluten Serumkreatinin-Grenzwertes erforderlich ist. Auch in der klinische Observationsstudie von Moore et al. erfolgte die Therapieeinleitung bei HRS-AKI-PatientInnen erst 4 d nach der stationären Aufnahme (75). Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass die neuen Definitionskriterien ohne das Vorhandensein von ambulant erhobenen Serumkreatinin-Ausgangswerten nur selten zur früheren Therapieeinleitung führen können. Durch regelmäßige Serumkreatinin-Bestimmungen im ambulanten Setting ließen sich Veränderungen der Serumkreatinin-Werte frühzeitig erkennen. So könnte bereits bei kleineren Veränderungen eine stationäre Einweisung erfolgen.

#### **5.4 Serumkreatinin-Dynamik**

Die Serumkreatinin-Dynamik ist nach der neuen Einteilung in HRS-AKI/non-AKI essenziell, um ein AKI zu diagnostizieren. In der vorliegenden Studie wurden HRS-AKI-PatientInnen mit einem medianen Serumkreatinin-Wert von 2,08 mg/dl stationär aufgenommen und HRS-Typ-1-PatientInnen mit 2,45 mg/dl. Nach der neuen Einteilung in HRS-AKI/non-AKI kann das AKI bereits bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten bei der stationären Aufnahme diagnostiziert werden.

Auch Fede und D'Aminico fanden in einem systematischen Review von 79 Studien abweichende Serumkreatinin-Werte bei der Aufnahme in Abhängigkeit von der Definition des AKI. Bei einem Cut-Off von 1,5 mg/dl betrug der mediane Serumkreatinin-Wert 2,2 mg/dl und bei einem Serumkreatinin-Grenzwert von 2,5 mg/dl (entspricht Definition HRS-Typ-1) 2,9 mg/dl (76). Vermutlich wird daher bei einem Teil der PatientInnen ein AKI aufgrund des Grenzwertes nicht detektiert und es erfolgt eine spätere Therapieeinleitung.

Laut ICA beeinflussen bereits kleine Serumkreatinin-Veränderungen das Outcome der PatientInnen maßgeblich (4, 41, 14). In der vorliegenden Studie wäre mit der neuen Einteilung in HRS-AKI/non-AKI auch im realen klinischen Alltag bei PatientInnen mit niedrigeren Serumkreatinin-Werten bei der stationären Aufnahme, aber vorhandener Serumkreatinin-Dynamik ein AKI erkannt worden.

Weiter wiesen in der vorliegenden Studie HRS-non-AKI-PatientInnen höhere mediane Serumkreatinin-Werte auf als HRS-Typ-2-PatientInnen (1,90 mg/dl vs. 1,72 mg/dl). Ursächlich hierfür könnte sein, dass sich die HRS-non-AKI Gruppe aus HRS-AKD- und HRS-CKD-PatientInnen zusammensetzte. HRS-CKD-PatientInnen zeigen eine reduzierte GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 >$  3 Monate. Laut Angeli et al. ist davon auszugehen, dass auch PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose (z. B. durch Diabetes, arterielle Hypertension) an CKD leiden. Aktuell ist die Prävalenz der CKD bei Leberzirrhose jedoch unbekannt (37).

Durch die Abschaffung des absoluten Serumkreatinin-Grenzwertes von 2,5 mg/dl als Definitionskriterium für ein AKI fallen PatientInnen mit chronisch erniedrigter GFR und folglich chronisch erhöhten Serumkreatinin-Werten oberhalb dieses Grenzwertes und ohne Serumkreatinin-Dynamik in die Definition HRS-CKD und damit HRS-non-AKI-Gruppe.

Bei den HRS-AKI-PatientInnen betrug der Serumkreatinin-Anstieg in den ersten 48 h des stationären Aufenthalts im Median 0,39 mg/dl. Die HRS-Typ-1-PatientInnen wiesen in diesem Zeitraum eine geringere Dynamik mit einem Serumkreatinin-Anstieg von 0,29 mg/dl auf. Dieser Unterschied beruht vermutlich darauf, dass zu der HRS-AKI-Gruppe auch HRS-Typ-2-PatientInnen gehörten, die zwar den absoluten Serumkreatinin-Grenzwert von 2,5 mg/dl noch nicht erreicht hatten, aber eine Serumkreatinin-Dynamik aufwiesen.

Zwischen 48 h nach der stationären Aufnahme und dem Therapiestart stieg in der HRS-AKI-Gruppe der Serumkreatinin-Wert im Median weniger stark an in der HRS-Typ-1-Gruppe (0,17 mg/dl vs. 0,32 mg/dl). Beim Therapiestart lag der Serumkreatinin-Wert in der HRS-AKI-Gruppe bei 2,9 mg/dl und in der HRS-Typ-1-Gruppe bei 3,1 mg/dl. Unter der Annahme, dass ein Therapiebeginn bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten zu einem besseren Outcome für die PatientInnen führt (77), ist ein Überlebensvorteil für die HRS-AKI-Gruppe durchaus möglich.

## 5.5 Therapieansprechen

In den folgenden Abschnitten wird das Therapieansprechen der PatientInnen mit HRS-Typ-1/2 bzw. HRS-AKI/non-AKI beschrieben. Nach der Erläuterung der Definition des Therapieansprechens werden die Response-Raten miteinander verglichen und die Entwicklung prädiktiver Faktoren (insbesondere Serumkreatinin) beschrieben.

### 5.5.1 Definitionen des Therapieansprechens

Die PatientInnen der vorliegenden Studie wurden stringent nach ICA-Leitlinien klassifiziert. Die Einteilung in die HRS-Typ-1/2-Gruppen und die Definition des Therapieansprechens bei dieser Einteilung entsprach der ICA-Leitlinie aus dem Jahr 2007. Die Einteilung in HRS-AKI/non-AKI erfolgte nach der Definition aus dem Jahr 2015, wobei für die Einteilung in Responder/Non-Responder ebenfalls die Definition aus dem Jahre 2007 verwendet wurde. Ein Complete

Response entsprach einem Abfall des Serumkreatinin-Wertes  $< 1,5$  mg/dl innerhalb von 14 d und ein Partial Response einer Reduktion des Serumkreatinin-Wertes  $\geq 50$  % mit absoluten Werten  $> 1,5$  mg/dl. Als Nicht-Ansprechen galt eine Reduktion des Serumkreatinin-Wertes um  $< 50$  % bei einem absoluten Serumkreatinin-Wert  $> 1,5$  mg/dl (1). 2015 wurde diese Definition vom ICA angepasst. Demnach liegt ein Complete Response vor, wenn der Serumkreatinin-Wert auf den Ausgangswert  $+ 0,3$  mg/dl absinkt. Kommt es zu einer Reduktion des AKI-Stadiums, ohne einen Abfall des Serumkreatinin-Wertes auf den Ausgangswert  $+ 0,3$  mg/dl handelt es sich um ein Partial Response (4). Da für die HRS-AKI/non-AKI-Gruppen in der vorliegenden Studie die Kriterien aus dem Jahr 2007 verwendet wurden, ist ein Vergleich des Therapieansprechens nach der alten und neuen Einteilung nicht möglich. Es lässt sich lediglich beurteilen, welchen Effekt die Verwendung unterschiedlicher AKI-Definitionen auf die Verteilung der Responder (nach der Definition von 2007) in den HRS-Subgruppen hat.

Der Vergleich der Ansprechraten auf eine Terlipressin- und Humanalbumin-Therapie in verschiedenen Studien wird dadurch erschwert, dass die Definition des Therapieansprechens und der Klassifikationen nicht einheitlich und oftmals nicht stringent nach den ICA-Leitlinien erfolgt. (54, 65, 78, 71)

Die meisten Studien zum Therapieansprechen bei HRS teilen die PatientInnen immer noch in HRS-Typ-1/2 ein, wobei verschiedene Definitionen für die HRS-Typen verwendet werden. Auch dies erschwert die Interpretation und Vergleich zu unseren Daten. Beispielsweise definieren Boyer et al. und Sanyal et al. den HRS-Typ-1 ebenfalls nach den ICA-Leitlinien von 2007. Demnach liegt bei einer Serumkreatinin-Wert-Verdopplung innerhalb von 14 d auf  $\geq 2,5$  mg/dl ohne Verbesserung der Nierenfunktion innerhalb von 48 h nach Absetzen der Diuretika-Therapie und Albumin-Gabe ein HRS-Typ-1 vor (71, 78). Alessandria et al. untersuchten zusätzlich das Therapieansprechen der HRS-Typ-2-PatientInnen, die sie nach den ICA-Leitlinien von 2007 klassifizierten (74, 56).

Auch in der aktuellsten Studie zum Therapieansprechen, der CONFIRM-Studie von Wong et al. (54), werden die PatientInnen weiter nach HRS-Typen klassifiziert. Die Autoren ordnen alle PatientInnen mit Zirrhose, Aszites und schnell voranschreitender Nierenfunktionsstörung und einer Verdopplung des Serumkreatinin-Wertes auf  $\geq 2,25$  mg/dl innerhalb von 14 d dem HRS-Typ-1 zu. Arora et al. und Moore et al. teilen dagegen die PatientInnen anhand der neuen ICA-Leitlinie von 2015 in HRS-AKI/non-AKI ein (72, 75) Jindal et al. verwenden ebenfalls die neue Klassifizierung in HRS-AKI, teilen PatientInnen mit absoluten Serumkreatinin-Werten  $> 1,5$  mg/dl ohne Dynamik jedoch ebenfalls dieser Gruppe zu (70).

Die Literaturrecherche ergab keine Studien zum Therapieansprechen von HRS-non-AKI-PatientInnen. Lediglich Alessandria et al. untersuchen das Therapieansprechen auf Terlipressin- und Humanalbumin-Gabe bei fünf PatientInnen mit chronischer Nierenfunktionsstörung (74).

### 5.5.2 Responses-Raten-Vergleich

In der vorliegenden Studie sprachen 170 PatientInnen (50,4 %) auf die Kombinationstherapie aus Terlipressin und Humanalbumin an (Complete + Partial Response). Diese Ansprechraten waren mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar. Bei Heidemann et al. betrug die Ansprechrate auf die Terlipressin- und Humanalbumin-Therapie für das Gesamtkollektiv aus HRS-Typ-1- und -Typ-2-PatientInnen 50 % (79) und bei Hinz et al. 57 % (80).

Des Weiteren wurden in dieser Studie die HRS-Einteilungen in Typ-1 und Typ-2 sowie AKI und non-AKI nochmals gesondert auf das Therapieansprechen der Subgruppen untersucht und verglichen.

Nach der alten Klassifikation sprachen 83 HRS-Typ-1-PatientInnen (40,9 % dieser Gruppe) und 87 HRS-Typ-2-PatientInnen (64,9 % dieser Gruppe) auf die Therapie an. Nach der neuen Klassifikation gehörten 96 HRS-AKI-PatientInnen (44,6 % dieser Gruppe) und 74 HRS-non-AKI-PatientInnen (60,0 % dieser Gruppe) zu den Respondern (Complete und Partial-Response). Demnach sprachen HRS-AKI-PatientInnen besser auf die Therapie an als HRS-Typ-1-PatientInnen (44,6 % vs. 40,9 %), während sich das Therapieansprechen in der HRS-non-AKI-Gruppe gegenüber der HRS-Typ-2-Gruppe verschlechterte (60 % vs. 64,9 %).

Ursächlich für die veränderten Therapieansprechraten durch die Einteilung der PatientInnen könnte sein, dass für die Klassifizierung in HRS-AKI der absolute Serumkreatinin-Wert keine Rolle spielt. In die HRS-AKI-Gruppe wurden auch PatientInnen mit einer Serumkreatinin-Dynamik von  $> 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h nach der stationären Aufnahme aufgenommen, die den Serumkreatinin-Grenzwert von 2,5 mg/dl nicht überschritten hatten. In der HRS-non-AKI-Gruppe fanden sich dagegen auch PatientInnen mit Serumkreatinin-Werten  $> 2,5$  mg/dl innerhalb der letzten 3 Monate vor der stationären Aufnahme, jedoch ohne Dynamik. Hier lagen vermutlich chronische Nierenschädigungen (z. B. durch einen Diabetes mellitus oder eine IgA-Nephropathie) vor (14). Nach der alten HRS-Definition sind chronische Nierenschädigungen zur Diagnosestellung des HRS jedoch auszuschließen. Diese Thematik wird in der aktuellen Forschung kontrovers diskutiert. Laut Angeli et al. (13) sollte das HRS als ein Kontinuum aus funktionellen und strukturellen Nierenschäden verstanden werden. Aufgrund der unzureichenden Studienlage sehen Solé et al. (40) diese These kritisch. Die Autoren fordern entsprechende prospektive Untersuchungen, die anhand von Nierenparenchym-Biopsien mögliche strukturelle Nierenschädigungen bei HRS untersucht. Das Vorhandensein von PatientInnen mit chronisch erhöhten Serumkreatinin-Werten ohne Dynamik aufgrund chronischer Nierenschädigungen in der HRS-non-AKI-Gruppe könnte aber die schlechtere Therapieansprechraten in der HRS-non-AKI-Gruppe im Vergleich zur HRS-Typ-2-Gruppe erklären. Ungeklärt bleibt jedoch, warum in der vorliegenden Studie HRS-non-AKI-PatientInnen eine höhere Therapieansprechraten aufwiesen als HRS-AKI-PatientInnen.

Chronische Nierenschädigungen sind durch eine Vasokonstriktor-Therapie nicht reversibel, was eine relevante Verbesserung der Nierenfunktion und damit ein Therapieansprechen ausschließt. Der Befund unterstützt aber möglicherweise die These von Angeli et al. (13), bei der das HRS als ein Kontinuum von strukturellen und funktionellen Nierenschädigungen zu verstehen ist. Bei HRS-non-AKI-Patientinnen mit kombinierter funktioneller und struktureller Schädigung könnte die Therapie zu einer Nierenfunktionsbesserung führen.

Die Therapieansprechraten in der vorliegenden Studie sind mit Befunden aus der Literatur vergleichbar. Bei Sanyal et al. betrug die Therapieansprechrates der HRS-Typ-1-PatientInnen 38,95 % (78). Wong und Pappas et al. (54) verglichen in ihrer randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten CONFIRM-Studie das Ansprechen auf eine Terlipressin-Therapie mit einer Placebo-Therapie bei > 300 HRS-Typ-1-PatientInnen. Ein HRS-Reversal wurde bei 63 PatientInnen (32 %) der Terlipressin-Gruppe beobachtet. Ein HRS-Reversal ohne Einleitung eines RRT bis 30 d nach der Therapie erreichten 68 PatientInnen der Terlipressin-Gruppe (34 %) (54). Die in der vorliegenden Studie ermittelte Therapieansprechrates bei HRS-Typ-1-PatientInnen war mit 40 % vergleichbar.

Bei Arora et al. betrug die Therapieansprechrates bei HRS-AKI-PatientInnen mit ACKD nach 14 d 40 %. Die Autoren definierten das Therapieansprechen sowie die Einteilung der PatientInnen in HRS-AKI/non-AKI stringent nach den neuen ICA-Leitlinien von 2015 (72). Bei einer vergleichbaren Therapieansprechrates der HRS-AKI-PatientInnen von 44 % in der vorliegenden Studie muss berücksichtigt werden, dass das Therapieansprechen anders als bei Arora et al. nach den alten Kriterien von 2006 definiert wurde. In einer retrospektiven Studie von Moore et al., die 225 PatientInnen mit der Diagnose HRS-AKI und Terlipressin-Therapie auswertete, lag die Therapieansprechrates mit 73 % deutlich höher als in den randomisierten, klinischen Studien (75).

Bei Alessandria et al. sprachen sieben der acht HRS-Typ-2-PatientInnen (88 %) auf die Therapie an (74). Bei der Interpretation der Befunde ist das kleine PatientInnenkollektiv zu berücksichtigen. Aber auch in der vorliegenden Studie wiesen HRS-Typ-2-PatientInnen eine höhere Therapieansprechrates auf als HRS-Typ-1-PatientInnen (64,9 % vs. 40,9 %). Auch Gosh et al. bestätigten mit 73,9 % die hohen Therapieansprechrates von HRS-Typ-2-PatientInnen (73) in ihrer randomisierten Pilot-Studie. Dagegen lag bei Testro et al. die Therapieansprechrates bei HRS-Typ-2-PatientInnen nur bei 20 %, wohingegen die HRS-Typ-1-PatientInnen eine Rate von 75,5 % aufwiesen (81).

Aktuell fehlen Studien zum Therapieansprechen von HRS-non-AKI-PatientInnen. Bei Alessandria et al. betrug die Ansprechrates auf eine Terlipressin- und Humanalbumin-Gabe bei fünf PatientInnen mit einem CKD (Ursache Diabetes mellitus, Hepatitis C, Kryoglobulinämie, chronische Pyelonephritis) 20 %. Das Vorliegen einer CKD erklärt die niedrigere Therapieansprechrates im Vergleich zu HRS-Typ-2-PatientInnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in Abhängigkeit von den verschiedenen Definitionskriterien für das Therapieansprechen und die HRS-Klassifizierung sowie von der Größe des PatientInnenkollektivs die Ansprechraten auf die Terlipressin- und Humanalbumin-Therapie divergieren. HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen zeigen ein geringeres Therapieansprechen als HRS-Typ-2- und HRS-non-AKI-PatientInnen und HRS-AKI-PatientInnen ein besseres Therapieansprechen als HRS-Typ-1-PatientInnen. Eine valide Erklärung für diese Befunde ist auf der Basis des aktuellen Forschungsstands nicht möglich, auf die Rolle des Serumkreatinins wird in Kapitel 5.5.3 genauer eingegangen.

### *5.5.3 Einfluss der Höhe des Serumkreatinin-Wertes auf das Therapieansprechen*

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung der unterschiedlichen Therapieansprechraten ist die Höhe der Serumkreatinin-Werte zum Therapiebeginn. Bei der stationären Aufnahme betrug der mediane Serumkreatinin-Wert bei HRS-Typ-1-PatientInnen 2,35 mg/dl und bei HRS-AKI-PatientInnen 2,08 mg/dl. Beim Therapiestart war der Serumkreatinin-Wert der HRS-Typ-1-PatientInnen um 0,6 mg/dl auf 3,1 mg/dl angestiegen und bei den HRS-AKI-PatientInnen um 0,8 mg/dl auf 2,9 mg/dl. HRS-AKI-PatientInnen zeigten im Vergleich zu HRS-Typ-1-PatientInnen ein besseres Therapieansprechen (44,6 % vs. 40,9%).

Schon in früheren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumkreatinin-Wertes und dem Therapieansprechen nachgewiesen. In der Studie von Sanyal et al. sprachen keine PatientInnen mit Serumkreatinin-Werten > 7 mg/dl auf die Therapie an (78). Bei Moore et al. war ein niedriger Serumkreatinin-Wert bei Therapiebeginn mit einer höheren Complete-Response-Rate nach Terlipressin-Gabe assoziiert. 79 % der PatientInnen mit mildem AKI (Serumkreatinin-Wert vor Therapiebeginn < 2,25 mg/dl), 55 % der PatientInnen mit moderatem AKI (Serumkreatinin-Wert vor Therapiebeginn > 2,25 mg/dl) und 14 % der PatientInnen mit schwerem AKI (Serumkreatinin-Wert vor Therapiebeginn > 3,5 mg/dl) erreichten eine Complete-Response ( $p < 0,001$ ) (75). Auch Nguyen-Tat et al. beobachteten einen höheren Serumkreatinin-Ausgangswert bei Non-Respondern (3,0mg/dl) als bei Respondern (2,3mg/dl). (57)

Weiter belegen mehrere randomisierte Studien den Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Überleben (82, 53, 78, 71). Laut Tsien et al. sind bereits kleinere Serumkreatinin-Veränderungen auch im Normalbereich klinisch relevant und beeinflussen das Überleben der PatientInnen (15). Auch Wong et al. berichteten, dass PatientInnen im AKI-Stadium 1 ein besseres Überleben aufweisen als PatientInnen im AKI-Stadium 3. Die Autoren identifizierten große Serumkreatinin-Veränderungen als stärksten Indikator für ein schlechteres Outcome. Deshalb sollte so früh wie möglich und bei niedrigen Serumkreatinin-Werten die Therapie erfolgen (65). Bei Boyer et al. zeigten PatientInnen mit einer

Serumkreatinin-Abnahme um 20 % durch die Therapie ein verbessertes Überleben, auch dann wenn per Definition kein HRS-Reversal erreicht wurde.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Therapieeinleitung in der HRS-AKI-Gruppe bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten als in der HRS-Typ-1-Gruppe. Auf der Basis der aktuellen Datenlage ist davon auszugehen, dass die frühere Behandlung bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten das Outcome der HRS-AKI-PatientInnen möglicherweise positiv beeinflussen kann und somit die neue Klassifikation verglichen mit der alten Klassifikation einen Vorteil für die PatientInnen bieten könnte. Weiter könnte diese These erklären, wieso HRS-non-AKI- und HRS-Typ-2-PatientInnen ein höheres Therapieansprechen aufwiesen als HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen. Die Therapieeinleitung der HRS-non-AKI-PatientInnen erfolgte im Median bei einem Serumkreatinin-Wert von 2,2 mg/dl und bei den HRS-Typ-2-PatientInnen bei 2,0 mg/dl.

## 5.6 Überlebenszeitanalysen

Ein AKI tritt bei 20–50 % der hospitalisierten PatientInnen mit akut dekompensierter Leberzirrhose auf und schränkt das Kurz- und Langzeitüberleben dieser PatientInnen stark ein (83). Daher wurde das Überleben der Subgruppen nach der alten und neuen HRS-Definition verglichen. Weiter wurde untersucht, ob bei der neuen Einleitung eine interventionelle Therapie oder Lebertransplantation schneller eingeleitet werden konnte bzw. musste.

### 5.6.1 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der HRS-Typ-1- und HRS-AKI-PatientInnen war in der vorliegenden Studie vergleichbar (s. Abbildung 31). Beide Gruppen überlebten im Median 2 Monate nach der Hospitalisierung. Bei der Analyse des 12-Monats-Überlebens lag die Rate bei HRS-AKI-PatientInnen jedoch höher als bei HRS-Typ-1-PatientInnen (34,0 % vs. 29,2 %). Auch die HRS-non-AKI- und HRS-Typ-2-PatientInnen zeigten ein ähnliches medianes Überleben von 5 Monaten. HRS-Typ-2-PatientInnen wiesen aber im Vergleich zu HRS-non-AKI-PatientInnen eine höhere 12-Monats-Überlebensrate auf (45,9 % vs. 39,5 %). Zur Einordnung dieser Daten werden diese im Folgenden mit Befunden aus der Literatur verglichen.

Fede et al. (76) bezifferten die 12-Monats-Gesamtmortalität für HRS-PatientInnen mit 68 %; mehr als die Hälfte der PatientInnen waren nach einem Monat verstorben. HRS-Typ-1-PatientInnen zeigten eine 12-Monats-Mortalität von 80 % und HRS-Typ-2-PatientInnen von 50 %. Der HRS-Typ-1 wurde als unabhängiger prädiktiver Faktor für die Mortalität identifiziert (76). In der vorliegenden Studie zeigten HRS-Typ-1-PatientInnen ebenfalls ein deutlich schlechteres Überleben im Vergleich zu HRS-Typ-2-PatientInnen. Ausgehend von den

ermittelten Überlebensraten betrug die 12-Monats-Mortalitätsrate bei HRS-Typ-1-PatientInnen rund 70 % und bei HRS-Typ-2-PatientInnen 60 %.

Tsien et al. bestimmten ein Gesamtüberleben der HRS-AKI-PatientInnen von im Median 211 d (13–546 d), was etwa 7 Monaten entspricht (15). Moore et al. fanden ein 3-Monats-Überlebensrate von 85 % (75) und Jindal et al. von 77,6 % (70). Bislang fehlen jedoch Studien zum Überleben der HRS-non-AKI-PatientInnen.

Auch Wong et al. untersuchten HRS-AKI-PatientInnen und ermittelten ein Gesamtüberleben von 53–65 % (65). In ihrer Studie unterschieden die Autoren verschiedene AKI-Stadien. In der vorliegenden Studie wurden die HRS-AKI-PatientInnen unabhängig von der Höhe ihres Serumkreatinin-Wertes bei der stationären Aufnahme ausgewertet. Laut Wong et al. verbessert eine Reduktion des AKI-Stadiums die 90-Tages-Überlebensrate um 18 %. PatientInnen im AKI-Stadium 3 zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben als PatientInnen mit einem AKI-Stadium 1/2 (65). Diese Beobachtung wird auch durch die Meta-Analyse von Jiang et al. unterstützt, wonach die 3-Monats-Mortalitätsrate bei einem AKI-Stadium  $\geq 2$  im Vergleich zu einem AKI-Stadium 1 signifikant höher liegt ( $p < 0,001$ ) (77).

Die Assoziation erhöhter Serumkreatinin-Werte mit einem schlechteren Überleben ist eine mögliche Erklärung dafür, warum in der vorliegenden Studie HRS-AKI-PatientInnen eine höhere 12-Monats-Überlebensrate aufwiesen als HRS-Typ-1-PatientInnen. Der niedrigere Serumkreatinin-Wert zu Beginn der Therapie bei HRS-AKI-PatientInnen im Vergleich zu HRS-Typ-1-PatientInnen (Median 2,9 mg/dl vs. 3,1 mg/dl) dürfte ihr Überleben begünstigt haben. HRS-non-AKI-PatientInnen wiesen bei Therapieeinleitung höhere Serumkreatinin-Werte auf als HRS-Typ-2-PatientInnen (Median 2,2 mg/dl vs. 2,0 mg/dl). Weiter zeigten HRS-non-AKI-PatientInnen schon innerhalb der letzten 3 Monate vor der stationären Aufnahme einen erhöhten Serumkreatinin-Wert oder keine Dynamik von  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h. Die höheren Serumkreatinin-Werte bei Therapiestart könnten auch bei diesem Gruppenvergleich ursächlich für die niedrigere Überlebensrate der HRS-non-AKI-PatientInnen sein. Weitere Studien zur Evaluierung des Einflusses des Serumkreatinin-Wertes auf das Überleben der PatientInnen sind erforderlich.

### *5.6.2 Einleitung eines Nierenersatzverfahrens (RRT)*

In der vorliegenden Studie wurde bei 96 PatientInnen (28,5 %) während des ersten stationären Aufenthaltes ein RRT (Hämodialyse) eingeleitet. Im Vergleich zu anderen Studien erhielten vergleichsweise wenig PatientInnen eine Hämodialyse. Bei Arora et al. betrug die Dialyserate bei HRS-PatientInnen 56,6 % (72) und bei Keller et al. 46 % (84). Bei kritisch kranken HRS-AKI-PatientInnen mit intensivmedizinischer Betreuung lag die Dialyserate bei Staufer et al. bei 40 % (85).

Die Einleitung eines RRT bei HRS-PatientInnen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Sourianarayanan et al. konnten bei HRS-Typ-1-PatientInnen durch ein RRT keinen Überlebensvorteil nachweisen (86). Dagegen lag bei Keller et al. die Mortalität bei HRS-PatientInnen ohne RRT im Vergleich zu PatientInnen mit RRT deutlich höher (85 % vs. 50 %) (84). HRS-PatientInnen mit intensivmedizinischer Behandlung erhielten laut Stauffer et al. im Median einen Tag früher eine Dialyse als PatientInnen auf der Normalstation. PatientInnen, die dialysiert werden mussten, wiesen ebenfalls eine höhere Mortalität auf (83 % vs. 30 %;  $p < 0,001$ ) (85). Von einer Hämodialyse scheinen insbesondere intensivmedizinisch therapierte PatientInnen ohne respiratorische Insuffizienz zu profitieren. Nützlich ist die Hämodialyse insbesondere zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation. (87)

In der vorliegenden Studie wurde sowohl bei HRS-Typ-1- als auch bei HRS-AKI-PatientInnen bereits nach wenigen Tagen (Median 10–12 d) ein RRT eingeleitet, sofern kein Therapieansprechen vorlag. Bei einem Gesamtüberleben von 2 Monaten in diesen Gruppen scheint eine frühestmögliche RRT-Einleitung bzw. eine Überbrückung der Zeit bis zur Lebertransplantation mit einem RRT sinnvoll. HRS-non-AKI-PatientInnen erhielten im Median ebenfalls bereits nach 15 d ein RRT, HRS-Typ-2-PatientInnen dagegen erst nach 26 d. Im Hinblick auf die Wartezeit bis zur Lebertransplantation (Median HRS-non-AKI 40 d, HRS-Typ-2 41 d) scheint es sinnvoll, das RRT so früh wie nötig einzuleiten, um die Zeitspanne bis zur Durchführbarkeit einer Lebertransplantation zu überbrücken.

### 5.6.3 TIPS-Anlage

In der vorliegenden Studie erfolgte eine TIPS-Anlage bei 60 PatientInnen (17,8 %). Dieser Wert lag im Vergleich zu dem Anteil in der retrospektiven Observationsstudie von Charilaou et al. mit 79.354 PatientInnen, von denen 918 (1,2 %) PatientInnen eine TIPS-Anlage erhielten, deutlich höher (87). Beim Vergleich der alten und neuen HRS-Klassifikation in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass HRS-non-AKI-PatientInnen früher eine TIPS-Anlage erhielten als HRS-Typ-2-PatientInnen. Dies könnte auf die neue Einteilung in HRS-AKI/non-AKI zurückzuführen sein.

Eine TIPS-Anlage wird insbesondere für PatientInnen mit refraktärem Aszites, der nicht auf eine medikamentöse Therapie anspricht, empfohlen. Die erste Wahl bei der Behandlung großer Mengen intraabdominellen Aszites ist die großvolumige Parazentese und intravenöse Volumensubstitution mit Albumin (60). Die häufigste Nebenwirkung der großvolumigen Parazentese ist die Nierenfunktionsstörung (88).

Laut Piano et al. verringert eine TIPS-Anlage die portale Hypertension, steigert das HZV, verbessert die Nierendurchblutung sowie die Natrium- und Wasser-Retention und senkt den Serumkreatinin-Wert (89). Diese Effekte sorgen für eine verbesserte Nierenfunktion, wodurch der Aszites mobilisiert wird und sich das Überleben der PatientInnen verlängert (32). Auch

Charilaou et al. beobachteten ein verlängertes Überleben bei TIPS-PatientInnen im Vergleich zu PatientInnen ohne TIPS-Anlage. Die TIPS-Anlage erwies sich hinsichtlich der Verlängerung des Überleben sogar effektiver als eine Dialyseeinleitung (87). Wenn eine TIPS-Anlage die Nierenfunktion und damit das Überleben verbessern kann, scheint die frühzeitige Versorgung von HRS-PatientInnen bei einem refraktären Aszites mit einem TIPS sinnvoll.

Laut Gines et al. ist eine TIPS-Anlage für PatientInnen mit refraktären Aszites von Vorteil, da hierdurch das Auftreten eines HRS vorgebeugt kann (90). Allerdings zeigte sich in dieser Studie ebenfalls kein Überlebensvorteil durch TIPS-Anlage. Laut Boyer (58) ist eine TIPS-Anlage für PatientInnen mit refraktärem Aszites, HRS-Typ 2 und niedrigen Serumbilirubin-Werten sinnvoll. Dagegen ist ein solcher Eingriff bei HRS-Typ-1-PatientInnen mit erhöhten Serumbilirubin-Werten nicht indiziert, da es bei diesen PatientInnen postinterventionell häufiger zu Multiorganversagen kommen kann. Allerdings zeigten Wong et al. (91), dass eine Vasokonstriktor-Therapie mit nachfolgender TIPS-Anlage für HRS-Typ-1-PatientInnen sinnvoller als keine Therapie oder eine solitäre medikamentöse Therapie ist, jedoch bleibt bei diesen PatientInnen die Mortalität auch mit TIPS-Anlage erhöht.

Bislang fehlen Studien zu den Auswirkungen einer TIPS-Anlage bei nach der neuen Klassifikation eingeteilten HRS-PatientInnen. Bezieht man jedoch die bisherigen Erkenntnisse auf das vorliegende Ergebnis – dass HRS-non-AKI-PatientInnen früher eine TIPS-Anlage erhalten als HRS-Typ-2-PatientInnen – stützt dies die Hypothese, dass es anhand der neuen Einteilung besser gelingt, PatientInnen mit Leberzirrhose und einem AKI von PatientInnen mit Leberzirrhose und AKD oder CKD zu unterscheiden, wodurch eine schnellere Therapieeinleitung möglich wird.

#### *5.6.4 Zeitpunkt der Lebertransplantation*

Die Lebertransplantation ist aktuell die einzige potenziell kurative Therapie des HRS (32). In der Studie von Testro et al. (81) überlebten keine HRS-Typ-2-PatientInnen ohne Lebertransplantation. Aufgrund der geringen Größe des Studienkollektivs mit Lebertransplantation (n=69 PatientInnen) ist dieses Ergebnis insgesamt kritisch zu werten. Die Lebertransplantation sollte bei jedem/jeder geeigneten HRS-Patienten/in angestrebt werden (32).

In der vorliegenden Studie bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunkts einer Lebertransplantation zwischen den Subgruppen der HRS-Definitionen. HRS-Typ-1-PatientInnen erhielten im Median nach 27 d eine Lebertransplantation und HRS-AKI-PatientInnen nach 32 d. Bei HRS-Typ-2-PatientInnen wurde die Lebertransplantation im Median nach 41 d und bei HRS-non-AKI-PatientInnen nach 40 d durchgeführt und war somit vergleichbar.

## 5.7 Klinische Praktikabilität der neuen Einteilung

Für die klinische Anwendbarkeit der neuen HRS-AKI-Kriterien ist eine häufige Serumkreatinin-Wert-Kontrolle essenziell. Nach der stationären Aufnahme sollten die Werte täglich, oder mindestens alle 2 d erfasst werden, um die Serumkreatinin-Dynamik zuverlässig abzubilden. Weiter ist es notwendig, mit den niedergelassenen Behandlern in Kontakt zu treten, um einen möglichen Serumkreatinin-Ausgangswert ermitteln zu können, der idealerweise in den letzten 7 d erfasst wurde (4). Ein solcher Wert ist derzeit nur in seltenen Fällen vorhanden. Alternativ kann ein Serumkreatinin-Wert auch aus den letzten 3 Monaten verwendet werden. Daher sollten externe Behandler für die Gefahr eines HRS-AKI sensibilisiert werden und idealerweise sollte alle 3 Monate eine Serumkreatinin-Wert Bestimmung erfolgen, um einen möglichst aktuellen Ausgangswert im Falle einer stationären Aufnahme zur Verfügung zu haben.

## 5.8 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Observationsstudie.

Die Aufnahme der PatientInnen in die Studie erfolgte nach Auskunft und Aufklärung durch hepatologisch-geschulten Ärztinnen und Ärzten. Es ist davon auszugehen, dass nahezu alle PatientInnen im Studienzeitraum von 2013–2019 mit Terlipressin-Behandlung erfasst wurden. Jedoch können vereinzelte Lücken durch fehlende Dokumentation oder Einwilligung nicht ausgeschlossen werden. Die Daten der PatientInnen wurden zudem aus den Akten händisch erfasst und übertragen. Übertragungsfehler sind daher ebenfalls nicht auszuschließen, aber erscheinen im Kontext der Arbeit als weniger relevant.

Die vorliegende Studie ist nicht-standardisiert und nicht-randomisiert. Die Studie bildete vielmehr die reale, stationäre Situation im klinischen Alltag ab, wo die Daten durch äußere Umstände (z. B. Frequenz der Blutabnahmen, subjektive Entscheidungen der behandelnden ÄrztInnen und des Pflegepersonals) beeinflusst werden.

Eine wichtige Limitation der Arbeit ist es, dass die Einteilung der PatientInnen in HRS-AKI/non-AKI retrospektiv vorgenommen wurde. Daher musste die Einleitung der Therapie in diesen PatientInnen-Gruppen weiterhin nach der alten Klassifikation in HRS-Typ-1/-Typ-2 erfolgen. Erkenntnisse hinsichtlich Veränderungen des Therapieansprechens und des Überlebens bei HRS-AKI- und HRS-non-AKI-PatientInnen beruhen daher nur auf eine veränderte Einteilung und nicht aber auf eine Therapiemodifikation. Die Interpretation dieser Erkenntnisse sollte daher in Kenntnis dieser Grundlage kritisch erfolgen. Da die Daten auf denselben PatientInnen basierten, die entweder in die HRS-AKI/non-AKI- oder HRS-Typ-1/2-Gruppen aufgeteilt wurden, waren Tests auf eine statistische Signifikanz potenzieller

Gruppenunterschiede nicht uneingeschränkt möglich. Daher wurden die Mediane lediglich deskriptiv auf Unterschiede oder Gemeinsamkeiten überprüft.

Weiter wurden die HRS-AKI-PatientInnen nicht in Stadien eingeteilt, wodurch der Effekt der Schwere des AKI auf das Outcome nicht berücksichtigt werden konnte.

Auch das Therapieansprechen wurde nicht nach den ICA-Leitlinien von 2015 definiert, sondern richtete sich für alle Gruppen nach den absoluten Serumkreatinin-Werten zu den bei Beginn der Studie gängigen Leitlinien (den ICA-Leitlinien von 2006 folgend). Das Therapieansprechen den HRS-AKI und -non-AKI-Gruppen könnte insofern in einigen Fällen mit der neuen Definition anders beurteilt werden. Diese Limitationen begrenzen die Aussagekraft der Befunde beim Vergleich der alten und neuen Klassifikation.

Eine weitere Limitation der Arbeit stellt die Selektionsbias dar. PatientInnen, die nach den neuen Definitionskriterien des HRS-AKI einen Serumkreatininanstieg von 0,3mg/dl innerhalb 48 Stunden aufwiesen, deren Serumkreatinin jedoch unter 2,5mg/dl lag, wurden zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht als HRS-Typ-1 bzw. HRS-AKI diagnostiziert. Dementsprechend wurde keine Terlipressin-Therapie begonnen und die PatientInnen wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

## **5.9 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie bestätigt, dass mit der HRS-AKI-Klassifikation ein AKI potenziell schneller erkannt werden kann als durch die Einteilung in HRS-Subtypen. 49 HRS-Typ-2-PatientInnen (36,5 %) wurden aufgrund ihrer Serumkreatinin-Dynamik dem HRS-AKI zugeordnet. 37 HRS-Typ-1-PatientInnen (18,2 %) wurden durch die neue Definition dem HRS-non-AKI zugeordnet, da unter anderem zwar hohe Serumkreatinin-Werte vorlagen, aber keine Dynamik zu verzeichnen war. Bei diesen PatientInnen kann z.B. auch ein CKD zugrunde liegen. Die Therapieeinleitung lässt sich nach der neuen Einteilung bei HRS-AKI-PatientInnen bereits bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten beginnen. Aufgrund der Erkenntnisse von Ginès et al. (4) ist davon auszugehen, dass der Therapiebeginn bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten einen Überlebensvorteil für die PatientInnen darstellt. Nichtsdestotrotz erfordert vor Therapieeinleitung im Alltag der Ausschluss eines akuten Nierenversagens prärenal Genese durch Volumensubstitution mit Albumin und kann entsprechend nicht früher als zwei Tage nach stationärer Aufnahme begonnen werden. Auch wenn hierdurch eine Verkürzung der Zeit bis zur Therapieeinleitung nicht drastisch ist, kann dies in der Praxis möglicherweise ein verbessertes Outcome bedingen und erscheint somit gerechtfertigt.

Aufgrund der retrospektiven Einteilung in HRS-AKI und -non-AKI lässt sich über die potenziellen Überlebensvorteile nur approximieren. In der vorliegenden Studie zeigten HRS-AKI-PatientInnen im Vergleich zu HRS-Typ-1-PatientInnen eine höhere 1-Jahres-Überlebensrate. Dieser Befund lässt darauf schließen, dass durch die Einteilung PatientInnen

in die HRS-AKI Gruppe integriert werden, die ein besseres Therapieansprechen aufweisen als HRS-Typ-1-PatientInnen. Dieser Befund ist mutmaßlich auf die niedrigeren Serumkreatinin-Werte zurückzuführen (12).

Zur Validierung der vorliegenden Befunde sind Folgestudien erforderlich, bei denen die PatientInnen prospektiv in HRS-AKI/-non-AKI-Gruppen klassifiziert werden. Weiter sollte die Therapieeinleitung an diese Klassifikation angepasst, die drei HRS-AKI-Stadien unterschieden und die Definition des Therapieansprechens nach den ICA-Kriterien von 2015 verwendet werden. Zur Optimierung der Diagnostik wäre es hilfreich, wenn bei Leberzirrhose-PatientInnen in der ambulanten Betreuung eine regelmäßige Serumkreatinin-Evaluierung erfolgt, um ein AKI möglichst frühzeitig zu erkennen, sodass die Therapie idealerweise bereits genau 48 h nach der stationären Aufnahme eingeleitet werden kann, sofern keine andere Ursache zugrunde liegt. Mit einem derartig angepassten, prospektiven Studiendesign ließen sich Therapieansprech- und Überlebensraten in den HRS-AKI/-non-AKI-Gruppen valide bestimmen und die Daten mit den vorliegenden Daten verglichen werden.

## 6 Zusammenfassung

Bei dem Hepatorenalen Syndrom (HRS) handelt es sich um eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose mit schwerwiegenden, potenziell fatalen Folgen für die betroffenen PatientInnen. Dem HRS liegt per Definition eine Leberzirrhose in Kombination mit einem akuten, funktionellem Nierenversagen zugrunde, nachdem andere Ursachen eines akuten Nierenversagens (prärenal, intrarenal und postrenal) ausgeschlossen wurden. Mit der Einführung einer neuen Definition des akuten Nierenversagens (engl. acute kidney injury AKI) erfolgte in den vergangenen Jahren auch eine neue Einteilung des HRS in HRS-AKI und HRS-non-AKI, um die Diagnosestellung und Therapieeinleitung des HRS zu optimieren und die komplexe Pathophysiologie besser zu berücksichtigen. In der vorliegenden Studie wurde die alte Klassifikation in HRS-Typen und die neue Klassifikation in HRS-AKI/-non-AKI hinsichtlich der Umverteilung der PatientInnen-Charakteristika, der Entwicklung der laborchemischen Parameter, des Therapieansprechens und der Überlebensraten verglichen. Die Zielsetzung dabei war es zu untersuchen, ob mit der neuen Einteilung mehr PatientInnen mit einem AKI erkannt werden, die Diagnosefindung und Therapieeinleitung entsprechend früher erfolgen und sich somit die Prognose der PatientInnen verbessern lässt.

Die Studie basiert auf Daten der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, die von 2013 bis 2019 eine prospektive Überwachungsstudie stationärer PatientInnen mit HRS durchgeführt hat. Im Rahmen dieser Erhebung wurden der stationäre Aufenthalt, der Therapieverlauf inklusive wichtige Laborparameter und das Überleben dokumentiert. Die Erkrankung der PatientInnen wurde initial in HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2 prospektiv eingeteilt. Diese Einteilung bildete anschließend die Basis für das individuelle Therapiemanagement. Für den Vergleich der alten und neuen HRS-Einteilung wurden die PatientInnen von der Autorin der vorliegenden Arbeit anhand ihrer Serumkreatinin-Werte und -Dynamik retrospektiv in die Gruppen HRS-AKI und -non-AKI eingeteilt. Eine Anpassung der Therapie konnte aufgrund des retrospektiven Designs nicht erfolgen.

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 337 PatientInnen mit HRS. Hiervon waren 203 als HRS-Typ-1 und 134 als HRS-Typ-2 klassifiziert. Nach der retrospektiven Re-Klassifizierung des Kollektivs wurden mehr PatientInnen der HRS-AKI-Gruppe (n=215) als der HRS-Typ-1-Gruppe (n=203) zugeteilt. HRS-AKI-PatientInnen wiesen im Vergleich zu HRS-Typ-1-PatientInnen einen niedrigeren medianen Serumkreatinin-Wert bei stationärer Aufnahme auf (2,03 mg/dl vs. 2,35 mg/dl) und die Therapieeinleitung erfolgte bei niedrigeren medianen Serumkreatinin-Werten (2,9 mg/dl vs. 3,1 mg/dl). Der Anteil der Responder war in der HRS-AKI-Gruppe insgesamt höher als in der HRS-Typ-1-Gruppe (44,6 % vs. 40,9 %). HRS-non-AKI-PatientInnen zeigten verglichen mit HRS-Typ-2-PatientInnen zudem ein geringeres Therapieansprechen (Responder 60,0 % vs. 64,9 %) und ein verringertes Gesamtüberleben. Das therapiefreie Intervall zwischen der stationären Aufnahme und der Therapieeinleitung war

hingegen unabhängig von der Gruppeneinteilung. Aufgrund der leitlinien-gerechten zweitägigen Volumensubstitution mit Humanalbumin zum Ausschluss eines prärenalen Nierenversagens als AKI-Genese ist es durch einen Wechsel der HRS-Einteilung allerdings nicht möglich, die Therapieeinleitung früher als 2 d nach der stationären Aufnahme zu beginnen, außer ambulante Serumkreatinin-Werte liegen vor.

Nach den vorliegenden Ergebnissen wäre durch die neue Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI eine Therapieeinleitung auch potenziell bei niedrigeren Serumkreatinin-Werten möglich. Da nach aktueller Studienlage der Serumkreatinin-Wert bei der Therapieeinleitung das Therapieansprechen und das Kurzzeitüberleben der PatientInnen erheblich beeinflusst, könnte durch die neue Einteilung in HRS-AKI/-non-AKI ein Überlebensvorteil für die PatientInnen möglicherweise aus der neuen Einteilung resultieren. Da in der vorliegenden Studie jedoch keine Therapieanpassung an die neue Einteilung möglich war, sollte in weiterführenden, prospektiven Studien mit in HRS-AKI und -non-AKI eingeteilten und therapierten PatientInnen ein möglicher Benefit der neuen Einteilung hinsichtlich der Therapieansprech- und Überlebensraten überprüft und validiert werden. Weiter unterstreichen die vorliegenden Befunde die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle der Serumkreatinine-Werte von Leberzirrhose-PatientInnen im ambulanten Setting, um im Falle eines HRS eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung zu ermöglichen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56(9):1310–8.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4):R204-12
3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4):c179-84
4. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62(4):968–74.
5. 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.
6. Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis [zitiert 08.10.21]. Available from: URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1633694532271&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23211-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
7. Herold G. Innere Medizin 2019: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold Gerd; 2019.
8. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100(12):759–70
9. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, Sarin SK, Bernardi M. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013; 33(1):16–23.
10. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, Jalan R. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int* 2015; 87(3):509–15.
11. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23(1):164–76.
12. Piano S, Brocca A, Angeli P. Renal Function in Cirrhosis: A Critical Review of Available Tools. *Semin Liver Dis* 2018; 38(3):230–41
13. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019; 71(4):811–22.
14. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, Angeli P, Moreau R, Davenport A, Jalan R, Ronco C, Genyk Y, Arroyo V. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60(5):702–9.
15. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62(1):131–7.
16. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020; 370:m2687.

17. Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 53(6):1135-45.
18. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1:S93-103..
19. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56(9):1310–8
20. Yoon KT, Liu H, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22(9):45.
21. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; 59(1):105–10.
22. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(7):539–49.
23. Solé C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U, Mas JM, Graupera I, Pose E, Napoleone L, dePrada G, Juanola A, Fabrellas N, Torres F, Morales-Ruiz M, Farrés J, Jiménez W, Ginès P. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int* 2019; 39(7):1246–55.
24. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60(1):197–209.
25. Lange CM, Moreau R. Immunodysfunction in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Visc Med* 2018; 34(4):276–82.
26. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Semin Nephrol* 2019; 39(1):17–30
27. Flint A. Clinical Report on Hydro-Peritoneum, based on an analysis of forty-six cases. *Am J Sci* 1863; 45(90):306–39.
28. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forn X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20(6):1495–501.
29. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal Failure in Patients With Cirrhosis and Sepsis Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis: Value of MELD Score. *Gastroenterology* 2005; 129(6):1944–53
30. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27(1):35–41..
31. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47(2):288–95.
32. Kofent D. Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. AWMF online 2018; (AWMF-Nr.: 021-017). [zitiert am 15.08.2020] Available from: URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-017l\\_S2k\\_Komplikationen-der-Leberzirrhose\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017l_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf)
33. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52(4):605–13.

34. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, Teuber P, Terlipressin Study Group. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011; 55(2):315–21.
35. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5(2):127–37.
36. Trawalé J-M, Paradis V, Rautou P-E, Francoz C, Escolano S, Sallée M, Durand F, Valla D; Lebrec D, Moreau R. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010; 30(5):725–32.
37. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, Krag A, Laleman W, Ginés P. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2):406–60.
38. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(6):935–44.
39. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin M-N, Marinelli M, Solá E, Baccaro ME, Terra C, Arroyo V, Ginès P. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51(1):219–26.
40. Solé C, Solà E, Kamath PS, Ginès P. Lack of evidence for a continuum between hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *J Hepatol* 2020; 72(3):581–2.
41. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31.
42. Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, Morando F; Gola E, Frigo AC, Gatta A, Angeli P. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; 59(3):482–9.
43. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, Graupera I, Ariza X, Pereira G, Alfaro I, Cárdenas A, Fernández J, Poch E, Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59(3):474–81.
44. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Goca SG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57(2):753–62.
45. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, Kellum JA. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66(5):1592–600.
46. Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(5):710–9.
47. Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(6):930–40.
48. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, Ansari N; Coca SG, Garcia-Tsao G, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014; 60(2):622–32.
49. Fagundes C, Pépin M-N, Guevara M, Barreto R, Casals G, Solà E, Pereira G, Rodriguez E, Garcia E, Prado V, Poch E, Jiménez W, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57(2):267–73.

50. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, Carol M, Fabrellas N, Bassegoda O, Juanola A, de Prada G, Albertos S, Piano S, Graupera I, Ariza X, Napoleone L, Elisa P, Filella X, Morales-Ruiz M, Rios J, Fernández J, Jiménez W, Poch E, Torres F, Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 2019; 70(1):319–33.
51. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62(6):2223–9.
52. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(5):774–81.
53. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, Stanco M, Rosi S, Sticca A, Cillo U, Angeli P. 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.
54. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, Gonzaez SA, Mumtaz K, Lim N, Simonetto DA, Sharma P, Ssanyal AJ, Mayo MJ, Frederick RT, Escalante S, Jamil K. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2021; 384(9):818–28.
55. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Roberto G, Colletta C, Salinas F, Di Giacomo A, Ridola L, Fornasiere E, Caraceni P, Morando F, Piano S, Gatta A, Angeli P. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015; 62(2):567–74..
56. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, Balzola F, Morgando A, Rizzetto M, Marzano A. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47(4):499–505.
57. Nguyen-Tat M, Jäger J, Rey JW, Nagel M, Labenz C, Wörns M-A, Galle PR, Marquardt JU. Terlipressin and albumin combination treatment in patients with hepatorenal syndrome type 2. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(4):529–37.
58. Grandt D, Sauerbruch T, Fleig W, Rössle M. Therapie der portalen Hypertension: Stellenwert des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(7): A-416 / B-349 / C-341. [zitiert am 11.09.23]. Available from: URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/40568/Therapie-der-portalen-Hypertension-Stellenwert-des-transjugulaeren-intrahepatischen-portosystemischen-Shunts>.
59. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Gastroenterology* 2003; 124(6):1700–10.
60. Rajesh S, George T, Philips CA, Ahamed R, Kumbar S, Mohan N, Mohanan M, Augustine P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: An exhaustive critical update. *World J Gastroenterol* 2020; 26(37):5561–96.
61. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 68(1):362–70.
62. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünner T, Kramer L, Mathruin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmit HHJ, Mitzer S, Williams R, Arroyo V. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57(3):1153–62

63. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl* 2016; 22(8):1136–42.
64. Nguyen-Tat M, Götz E, Scholz-Kreisel P, Ahrens J, Sivanathan V, Schattenberg J, Rey JW, Wörns MA, Galle PR, Marquardt JU. Leberzirrhose und hepatorenales Syndrom: Das Ansprechen auf Terlipressin und Albumin ist mit besserem Überleben assoziiert. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(2):e21-6.
65. Wong F, Boyer TD, Sanyal AJ, Pappas SC, Escalante S, Jamil K. Reduction in acute kidney injury stage predicts survival in patients with type-1 hepatorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(9):1554–61.
66. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, Laventesi F, Airoldi A, Boccia S, Svegliati-Baroni G, Fagioli S, Romanelli RG, Cozzolongo R, Di Marco V, Sangiovanni V, Morisco F, Toniutto P, Tortora A, De Marco R, Angelico M, Cacciola I, Elia G, Federico A, Massironi S, Guarisco R, Galioto A, Ballardini G, Rendina M, Nardelli S, Piano S, Elia C, Prestianni L, Cappa FM, Cesarini L, Simone L, Pasquale C, Cavvalin M, Andrealli A, Fidone F, Ruggeri M, Roncadori A, Baldassarre M, Tufoni M, Zaccherini G, Bernardi M. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10138):2417–29.
67. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, Acevedo J, Duran-Güell M, Nunez L, Costa M, Torres M, Horrillo R, Ruiz-del-Árbol L, Villanueva C, Prado V, Arteaga M, Trebicka J, Angeli P, Merli M, Alessandria C, Aagaard NK, Soriano G, Durand F, Gerbes A, Gustot T, Welzel TM, Salerno F, Banares R, Vargaas V, Albillos A, Silva A, Morales-Ruiz M, García-Pagán JC, Pavesi M, Jalan R, Bernardi M, Moreau R, Páez A, Arroyo V. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157(1):149–62.
68. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease 2022 [zitiert am 15.01.23]. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194448/>.
69. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007 45(3):797–805
70. Jindal A, Bhadoria AS, Maiwall R, Sarin SK. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2016; 36(1):59–67.
71. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger C, Jamil K, Pappas SC. 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):1579-1589.e2.
72. Arora V, Maiwall R, Rajan V, Jindal A, Muralikrishna Shasthy S, Kumar G, Jain P, Sarin SK. Terlipressin Is Superior to Noradrenaline in the Management of Acute Kidney Injury in Acute on Chronic Liver Failure. *Hepatology* 2020; 71(2):600–10.
73. Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, Singh B, Kumar P, Agarwal R, Sharma N, Bhalla A, Chawla YK, Singh V. Noradrenaline vs terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. *Liver Int* 2013; 33(8):1187–93.
74. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(12):1363–8.
75. Moore K, Jamil K, Verleger K, Luo L, Kebede N, Heisen M, Corman S, Leonardi R, Bakker R, Mai C, Shamseddine N, Huang X, Allegretti A. Real-world treatment patterns and outcomes using terlipressin in 203 patients with the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(2):351–8.

76. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56(4):810–8.
77. Jiang W, Hu Y, Sun Y, Shen Y, Xun Y. Prevalence and short-term outcome of acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis. *J Viral Hepat* 2020; 27(8):810–7.
78. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134(5):1360–8.
79. Heidemann J, Bartels C, Berssenbrügge C, Schmidt H, Meister T. Hepatorenal syndrome: outcome of response to therapy and predictors of survival. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015:457613.
80. Hinz M, Wree A, Jochum C, Bechmann LP, Saner F, Gerbes AL, Gerken G, Canbay A. High age and low sodium urine concentration are associated with poor survival in patients with hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol* 2013; 12(1):92–9.
81. 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.
82. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Fallon MB, Biggins SW, Subramanian RM, THuluvath PJ, Kamath PS, Patton H, Maliakkal B, Tandon P, Vargas H, Thaker L, Bajaj JS. Acute Kidney Injury in Cirrhosis: Baseline Serum Creatinine Predicts Patient Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(7):1103–10.
83. Juanola A, Solé C, Toapanta D, Ginès P, Solà E. Monitoring Renal Function and Therapy of Hepatorenal Syndrome Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2021; 25(2):441–60.8
4. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995; 17(2):135–46.
85. Stauffer K, Roedl K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, Rasoul-Rockenschaub S, Zauner C, Trauner M, Fuhrmann V. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients—outcome and clinical implications. *Liver Int* 2017; 37(6):843–50.
86. Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O'Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(4):793–800.
87. Charilaou P, Devani K, Petrosyan R, Reddy C, Pyrsopoulos N. Inpatient Mortality Benefit with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Hospitalized Hepatorenal Syndrome Patients. *Dig Dis Sci* 2020; 65(11):3378–88.
88. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38(1):258–66.
89. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):122–34.
90. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123(6):1839–47.
91. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40(1):55–64.

## 8 Anhang

Tabelle 34: Kategoriale PatientInnen-Charakteristika bei der stationären Aufnahme

Parameter	HRS-Typ-1 n=203 (60,2 %)		HRS-Typ-2 n=134 (39,8 %)		HRS-AKI n=215 (63,8 %)		HRS-non-AKI n=122 (36,2 %)		Gesamtkollektiv n=337	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Geschlecht</b>										
männlich	142	70	91	67,9	144	67,0	89	73,0	233	69,1
weiblich	61	30	43	32,1	71	33,0	33	27,0	104	30,9
<b>Aszites</b>										
Keiner	9	4,4	4	3,0	7	3,3	6	4,9	12	3,6
Sono-positiv *	17	8,4	13	9,7	19	8,8	11	9,0	30	8,9
punktabel	177	87,2	117	87,3	189	87,9	105	86,1	294	87,2
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>										
Stadium 0	36	17,7	18	13,4	40	18,6	14	11,5	54	16,0
Stadium 1	101	49,8	71	53,0	105	48,8	67	54,9	172	51,0
Stadium 2	50	24,6	35	26,1	53	24,7	32	26,6	85	25,2
Stadium 3	16	7,9	9	6,7	17	7,9	8	6,6	25	7,4
Stadium 4	0	0	1	0,7	0	0	1	0,8	1	0,3
<b>Hepatozelluläres Karzinom (HCC)</b>										
vorhanden	46	22,7	22	16,4	51	23,7	17	13,9	68	20,2
fehlend	157	77,3	112	83,6	161	74,9	103	84,4	269	79,8
<b>Ätiologie</b>										
Ethyltoxisch	144	70,9	86	64,2	143	66,5	87	71,3	230	68,2
HCV	14	6,0	15	11,2	10	4,7	13	10,7	29	8,6
HBV	9	4,4	2	1,5	10	4,7	1	0,8	11	3,3
PBC	2	1,0	8	6,0	7	3,3	3	2,5	10	3,0
kryptogen	21	10,3	15	11,2	26	12,1	10	8,2	36	10,7
sonstige	13	6,4	8	6,0	13	6,0	8	6,6	21	6,2
<b>Auslöser</b>										
Parazentese	99	48,8	67	50,0	101	47,0	65	53,5	166	49,3
SBP	38	18,7	30	22,4	42	19,5	26	21,3	68	20,2
GI-Blutung	12	5,9	9	22,4	13	6,0	8	6,6	21	6,2
SBP/GI-Blutung	7	3,4	2	1,5	6	2,8	3	2,5	9	2,7
Alkoholhepatitis	4	2,0	0	0	3	1,4	1	0,8	4	1,2
Sonstige	38	18,7	25	18,7	49	22,8	19	15,6	61	18,1
<b>Florde</b>										
positiv	53	26,1	22	16,4	52	24,2	23	18,9	75	22,3
negativ	150	73,9	112	83,6	156	72,6	92	75,4	248	73,6
<b>Child-Pugh-Score</b>										
A	1	0,5	0	0	1	0,5	0	0	1	0,3
B	46	22,7	36	26,9	48	22,3	34	27,9	82	24,3
C	156	76,8	98	73,1	166	77,2	88	72,1	254	75,4

AKI = Acute Kidney Injury; HRS = Hepatorenales Syndrom

Tabelle 35: Nominale PatientInnen-Charakteristika bei der stationären Aufnahme der Subgruppen HRS-Typ-1 und HRS-Typ-2

Parameter	Einheit	HRS-Typ-1 (n=203)						HRS-Typ-2 (n=134)						p-Werte
		Median	Quartile		MW	SD	R	Median	Quartile		MW	SD	R	
			25 %	75 %					25 %	75 %				
<b>Alter</b>	Jahre	60,10	52,30	67,80	59,73	11,32	61,40	60,95	52,83	67,25	59,40	10,19	47,60	0,271
<b>Serumkreatinin</b>	mg/dl	2,35	1,34	3,54	2,65	1,54	6,64	1,72	1,25	2,26	1,82	0,92	8,18	<0,001
<b>Bilirubin</b>	mg/dl	5,08	2,42	15,66	10,54	11,72	49,69	2,90	1,52	6,93	6,79	9,22	52,14	<0,001
<b>Albumin</b>	mg/dl	22,00	18,00	28,00	23,17	6,51	33,00	23,00	18,75	26,25	22,94	6,4	33	0,948
<b>INR</b>		1,60	1,30	1,90	1,77	0,87	9,1	1,50	1,3	1,8	1,63	0,45	2,5	0,252
<b>Child-Pugh-Score</b>	Punkte	11,0	10,00	12,00	11,02	1,76	8	11	9	12	10,80	1,76	8	0,190
<b>MELD-Score</b>	Punkte	25,00	20,00	33,00	26,26	8,30	33,00	21,00	16	26	21,48	6,09	30,00	<0,001
<b>CRP</b>	mg/dl	32,00	17,00	64,00	45,72	41,41	217,03	29,50	12,75	29,50	43,75	43,83	240	0,304
<b>Leukozyten</b>	/nl	8,95	6,18	13,40	10,60	5,91	1,26	8,39	5,89	12,00	9,50	5,50	30,04	0,114

AKI = Acute Kidney Injury; CRP = C-reaktives Protein; HRS = Hepatorenales Syndrom; INR = International Normalized Ratio; MELD = Model of End Stage Liver Disease; MW = Mittelwert; R = Spannweite SD = Standardabweichung

Tabelle 36: Nominale PatientInnen-Charakteristika bei der stationären Aufnahme der Subgruppen HRS-AKI und HRS-non-AKI

Parameter	Einheit	HRS-AKI (n=215)						HRS-non-AKI (n=122)						p-Werte
		Median	Quartile		MW	SD	R	Median	Quartile		MW	SD	R	
			25 %	75 %					25 %	75 %				
<b>Alter</b>	Jahre	59,58	52,30	66,60	59,58	10,69	60,60	61,30	52,58	68,15	59,63	11,24	54,30	0,038
<b>Serumkreatinin</b>	mg/dl	2,08	1,28	3,22	2,46	1,51	8,16	1,90	1,37	2,53	2,08	1,11	5,99	0,101
<b>Bilirubin</b>	mg/dl	4,74	2,40	12,18	9,64	11,37	52,12	2,90	1,60	10,05	8,00	10,11	40,59	0,018
<b>Albumin</b>	mg/dl	23,00	18,00	27,00	23,27	6,55	34,00	22,00	19,00	27,00	22,75	6,33	33,00	0,614
<b>INR</b>		1,60	1,40	1,90	1,75	0,84	9,00	1,50	1,30	1,90	1,66	0,50	2,2	0,461
<b>Child-Pugh-Score</b>	Punkte	11,00	10,00	12,00	10,99	1,73	9,00	11,00	9,00	12,00	10,84	1,81	8,00	0,328
<b>MELD-Score</b>	Punkte	24,00	20,00	31,00	25,15	7,91	33,00	22,00	17,00	28,00	22,98	7,57	31,00	0,012
<b>CRP</b>	mg/dl	32,00	17,00	64,00	46,66	42,70	241,03	29,00	12,00	56,25	41,90	41,70	198,00	0,121
<b>Leukozyten</b>	/nl	8,70	5,99	12,80	10,06	5,62	31,84	9,26	6,13	13,18	10,33	6,03	29,59	0,774

AKI = Acute Kidney Injury; CRP = C-reaktives Protein; HRS = Hepatorenales Syndrom; INR = International Normalized Ratio; MELD = Model of End Stage Liver Disease; MW = Mittelwert; R = Spannweite; SD = Standardabweichung

## 9 Danksagung

Der Weg bis zur fertigen Dissertation ist oft lang und anstrengend. An dieser Stelle möchte ich daher denjenigen danken, die mich während meiner Arbeit an dieser Dissertation besonders unterstützt haben. Allen voran danke ich meinem Betreuer, der mir das Vertrauen geschenkt hat, als Doktorandin Teil dieser Studie zu sein und mir mit seiner Expertise zur Seite stand. Außerdem danke ich für seine Unterstützung und Übernahme der Betreuung meiner Dissertation.

Meiner Vorgängerin danke ich für die gute Einarbeitung und den hervorragenden Austausch. Dank gebührt auch den Stationsteams der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz, die mich immer freundlich auf den Stationen empfangen und alle nötigen Unterlagen bereitgestellt haben. Mein statistischer Berater beim IMBEI, hat mich mit geduldigen Skype-Meetings und hilfreichen Tipps bei der Auswertung der statistischen Daten unterstützt – vielen Dank. Ich danke meiner Lektorin für die vielen stilistischen Hinweise und die ausführliche Korrektur des Manuskripts.

Auch möchte ich meinem Schwager danken, der mir jede Frage bei der statistischen Auswertung der Dissertation beantworten konnte.

Eine besonders wichtige Unterstützung beim Schreiben dieser Dissertation war meine Schwester, die mir immer und zu jeder Zeit mit Rat zur Seite stand. Unsere Schreibverabredungen waren mir eine große Hilfe. Ohne Dich hätte ich diese Dissertation wahrscheinlich nicht schreiben können. Ich danke dir für deine große und unermüdliche Unterstützung, für das Korrekturlesen, die vielen hilfreichen Tipps und dass du so manchen deiner Motivationsschübe mit mir geteilt hast.

Besonders großer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein gesamtes Studium inklusive dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Insbesondere ermöglichten sie es, dass ich nach meinem M3 mehrere Monate lang in Vollzeit an dieser Studie arbeiten konnte. Ich danke Euch sehr für die unermüdliche Unterstützung.

Ohne Euch hätte ich die Kraft zum Schreiben dieser Arbeit nicht gehabt.

## **10 Tabellarischer Lebenslauf**

Der tabellarische Lebenslauf ist aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht frei zugänglich.