

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

Terlipressin in der Behandlung des Hepatorenalen Syndroms -
Eine klinische Evaluation

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

vorgelegt von
Fabian Glowa
aus Buchholz in der Nordheide

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 23.08.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. U. Denzer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. S. Lüth

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Schramm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Leberzirrhose.....	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2	Symptomatik und klinische Zeichen.....	2
1.1.3	Diagnostik.....	3
1.1.4	Komplikationen der Leberzirrhose.....	4
1.1.5	Prognose.....	6
1.2	Hepatorenales Syndrom.....	7
1.2.1	Definition.....	7
1.2.2	Pathophysiologie.....	8
1.2.3	Risikofaktoren und Auslöser.....	14
1.2.4	Klinisches Bild und Diagnostik.....	14
1.2.5	Therapie.....	19
1.3	Zielsetzung und Fragestellung.....	22
2	Methoden.....	23
2.1	Patienten.....	23
2.2	Diagnostik des HRS.....	23
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
2.4	Therapie.....	25
2.5	Studienaufbau und Datenerhebung.....	27
2.6	Statistik.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Charakterisierung der Gruppe.....	31
3.1.1	Patientencharakteristik in der Übersicht.....	36
3.2	Therapieergebnisse.....	38
3.2.1	Therapieansprechen: Erfolgreiche Behandlungen und Rezidive.....	38
3.2.1.1	Therapieansprechen bezogen auf die Patienten.....	38
3.2.1.2	Therapieansprechen bezogen auf die Behandlungszyklen.....	39
3.2.2	Behandlungsdauer.....	40
3.2.3	Dosen.....	43
3.2.4	Prädiktive Faktoren.....	46

3.2.5	Komplikationen	47
3.3	Klinischer Verlauf.....	49
3.3.1	Überleben und Todesursachen.....	49
3.3.2	Dialyse	51
3.3.3	Lebertransplantation	51
3.3.4	Klinischer Verlauf im Überblick	52
4	Diskussion	53
4.1	Therapieergebnisse.....	53
4.1.1	Therapieansprechen	53
4.1.2	Behandlungsdauer.....	58
4.1.3	Dosen.....	60
4.1.4	Prädiktive Faktoren	62
4.2	Klinischer Verlauf.....	65
4.2.1	Überleben	65
4.2.2	Lebertransplantation	66
4.3	Fehlerdiskussion.....	68
5	Zusammenfassung	69
6	Literatur.....	71
7	Abkürzungsverzeichnis.....	82
8	Publikation	83
9	Danksagung.....	84
10	Lebenslauf	85

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist eine chronisch verlaufende, irreversible Erkrankung der gesamten Leber. Die Zirrhose ist die pathologische Endstrecke ätiologisch verschiedener Lebererkrankungen oder chronisch einwirkender Noxen. Dabei kommt es zur Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, Ausbildung bindegewebiger Septen in den periportalen und zentralen Zonen der Leberläppchen, sowie zur Ausbildung von Regeneratknoten.

Aus pathologischer Sicht unterteilt man die Zirrhose nach der Größe der Regeneratknoten in mikronodulär (Regeneratknoten bis 3 mm Ø), makronodulär (Regeneratknoten bis 3 cm Ø), und gemischt knotig. Diese pathologische Einteilung lässt keinen Rückschluss auf die Ätiologie zu. Generell gilt, dass die klinische Symptomatik bei Leberzirrhose durch die Schwere der morphologischen Veränderungen, und nicht durch die Ätiologie bestimmt wird.

In der Praxis gilt folgende klinische Einteilung der Leberzirrhose:

- Alkoholisch
- Viral
- Kryptogen oder posthepatisch
- Biliär
- Kardial
- Metabolisch, genetisch, toxisch/medikamentös

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der Leberzirrhose wird in Europa und USA mit 250/100.000/Jahr angegeben (Preuss 2004). Dabei ist das Verhältnis m:w = 2:1. Die Ursachen der Leberzirrhose können chronisch einwirkende

toxische Noxen, chronische virale Infektionen, oder aber bestimmte autoimmune, metabolische oder genetisch bedingte Lebererkrankungen sein. Zu den in Europa und USA häufigsten Ursachen zählen chronischer Alkoholabusus (60 %) und die viralen Hepatitiden B, C, D (30 %). In Afrika und asiatischen Entwicklungsländern machen die viralen Hepatitiden einen Anteil von bis zu 90 % aus (Preuss 2004).

Die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist eine Form der Hepatitis, in der weder eine Alkoholanamnese, noch eine infektiöse Ursache vorliegt. Hier führt die Fetteinlagerung in das Lebergewebe zur Auslösung und Unterhaltung einer Leberentzündung. Mit steigender Häufigkeit des metabolischen Syndroms in den westlichen Industrienationen nimmt die Bedeutung der NASH zu.

Weitere Ursachen sind die autoimmunen Lebererkrankungen. Hierzu zählen die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Desweiteren kann es bei hepatovenösen Abflussbehinderungen zu einer Leberzirrhose kommen. Hier sind das Budd-Chiari-Syndrom (Verschluss der Lebervenen), sowie die Rechtsherzinsuffizienz mit konsekutiver Stauungsleber zu nennen. Auch bestimmte Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, α 1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose u.a.), sowie hepatotoxische Medikamente (Methotrexat) und Chemikalien können eine Leberschädigung bewirken und über einen längeren Zeitraum zu einer Zirrhose führen.

1.1.2 Symptomatik und klinische Zeichen

Die frühe Symptomatik ist eher uncharakteristisch. Sie äußert sich oft in abdominalen Beschwerden, Ikterus, Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Appetitlosigkeit mit konsekutiver Mangelernährung, Gewichtsverlust und Verlust von Muskelmasse.

In der klinischen Untersuchung zeigen sich häufig Leberhautzeichen wie Spider naevi, Palmar- und Plantarerythem, „Lacklippe, Lackzunge“, sowie atrophische Haut und Teleangiektasien. Hormonelle Störungen äußern sich

beim Mann durch Verlust der Sekundärbehaarung und Potenzstörungen, bei der Frau durch Menstruationsstörungen. Die Leber ist je nach Stadium vergrößert, bei fortgeschrittener Zirrhose verkleinert.

Im fortgeschrittenen Krankheitszustand wird die Symptomatik hauptsächlich durch die portale Hypertension und die verminderte Syntheseleistung der Leber bestimmt. Hier treten Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, Hypersplenomegalie, hepatische Enzephalopathie, sowie Gerinnungsstörungen und Folgen der zunehmenden Malnutrition in den Vordergrund.

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt üblicherweise anhand der körperlichen Untersuchung, der Laborbefunde und der Sonographie des Organs.

Laborchemisch erfasst man Parameter zur Beurteilung der Entzündungsreaktion und der Syntheseleistung der Leber. Im Einzelnen sind dies:

- Bilirubin (direkt/indirekt)
- Alkalische Phosphatase
- γ -GT
- Transaminasen (GOT, GPT)

Besonders die Indikatoren verminderter Syntheseleistung zeigen das Ausmaß der Leberschädigung bzw. der Leberinsuffizienz. Dies sind:

- Cholinesterase (CHE)
- Albumin
- Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren, objektivierbar anhand des Quick-Wertes

Zusätzlich kann anhand des Blutbildes bei vorliegendem Hypersplenismus eine Thrombozytopenie diagnostiziert werden.

Im sonographischen Bild zeigt sich ein inhomogenes Echomuster des Parenchyms mit Regeneratknoten und Rarefizierung der Lebervenen. Die Oberfläche der Leber ist meist wellig und/oder knotig. Sonographische Zeichen der portalen Hypertension sind Splenomegalie und Aszites. Anhand der Duplex-Sonographie können ein verminderter Fluss durch die Pfortader und evtl. Kollateralen dargestellt werden. Mithilfe einer Ösophagogastroduodenoskopie können Ösophagus- bzw. Magenfundusvarizen dargestellt und behandelt werden.

Eine Diagnose kann bei fortgeschrittenem Umbau mit portaler Hypertension meistens schon mit Hilfe der genannten Verfahren gestellt werden, sodass eine Leberbiopsie in diesen Fällen nicht erforderlich ist. Allerdings kann die Leberbiopsie zur Differentialdiagnose der Leberzirrhose bei unklarer Ätiologie oder zur Diagnostik in frühem Krankheitsstadium entscheidend beitragen.

1.1.4 Komplikationen der Leberzirrhose

Der klinische Verlauf und die Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose werden zum großen Teil durch die Komplikationen bestimmt. Pathogenetisch beruhen die Komplikationen auf einer Dekompensation der synthetischen und metabolischen Leberfunktion und der Entwicklung einer portalen Hypertonie. Ebenso gehört das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zu den Komplikationen.

Portale Hypertension und Folgekomplikationen

Bedingt durch die fibrotische Umwandlung des Leberparenchyms und der Zerstörung der Gefäßstruktur, kommt es zu einer Abnahme des Gesamtdurchmessers des Pfortadersystems und Verringerung des Blutflusses durch die portalvenösen Gefäße. Die Folge ist eine portalvenöse Druckerhöhung. Während der normale Druck im Pfortadersystem 7 bis 13 mmHg beträgt, steigt er bei Leberzirrhose bis auf Werte über 13 mmHg an. Der Druckgradient zwischen Pfortader und unterer Hohlvene

(transhepatischer Druckgradient) liegt beim Gesunden bei 3 bis 6 mmHg. Ein transhepatischer Druckgradient > 10 mmHg gilt als valider Vorhersageparameter für die Dekompensation einer Leberzirrhose und Komplikationen wie Aszites, Varizenblutung und hepatische Enzephalopathie (Ripoll 2007).

Von großer klinischer Bedeutung ist die akute Ösophagusvarizenblutung, da sie eine erhebliche Gefährdung für den Patienten darstellt und mit einer hohen Mortalität einhergeht (D'Amico 2006). Sie ist die häufigste Blutungskomplikation bei Pfortaderhochdruck und tritt bei ca. 30 % aller Patienten mit Leberzirrhose auf. Im dekompensierten Krankheitszustand wird der Anteil mit 60 % angegeben (D'Amico 1995). Die Letalität der akuten Varizenblutung ist mit mehr als 25 % sehr hoch (Schlichting 1982).

Eine weitere Komplikation der portalen Hypertonie ist Aszites. Es handelt sich dabei um die pathologische Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Ursächlich sind der erhöhte orthostatische portalvenöse Druck, sowie die verminderte Syntheseleistung der Leber. Bei reduzierter Albuminsynthese kommt es zu einer Abnahme des kolloidosmotischen Druckes, sodass die Gefäßpermeabilität zunimmt und Wasser nach extrazellulär austreten kann. Weiterhin spielen in der Pathogenese des Aszites die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und der gleichzeitig verminderte hepatische Aldosteron-Abbau mit konsekutiv vermehrter Retention von Natrium und Wasser, eine Rolle (Ginès 1997). Ca. 50 % der Patienten mit kompensierter Leberzirrhose entwickeln innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose Aszites. Dabei gilt das erstmalige Auftreten als prognostisch ungünstiger Faktor, da es mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 2 Jahren verknüpft ist (Fernandez-Esparrach 2001). Eine schwere Komplikation des Aszites ist die spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Sie tritt meist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf und hat eine schlechte Prognose, da sich sekundär ein hepatorenales Syndrom entwickeln kann (Fernández 2007).

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine potentiell reversible Komplikation der Leberzirrhose. Sie stellt ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom dar und ist charakterisiert durch Bewusstseinsstörungen, Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen, eine

fluktuierende neurologische Symptomatik, „flapping tremor“ und deutlichen Veränderungen im Elektroenzephalogramm. Pathogenetisch kommt es zu einer vermehrten systemischen Anreicherung neurotoxischer Stoffe, welche über den Darm resorbiert, aber nicht über den hepatischen Weg abgebaut werden. Eine besondere Bedeutung in der Pathogenese haben Ammoniak (NH_3), Mercaptane, γ -Aminobuttersäure (GABA) und andere Stoffe. Häufig wird die hepatische Enzephalopathie durch ein akutes Ereignis wie z.B. einer gastrointestinalen Blutung getriggert. Hierbei kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von NH_3 aus dem Darm.

1.1.5 Prognose

Die Prognose der Patienten ist sehr unterschiedlich und hängt von der Ätiologie der Leberzirrhose, dem Ausmaß der synthetischen und metabolischen Funktionseinschränkung, bereits eingetretenen Komplikationen und der Verhaltensweise des Patienten (z.B. Alkoholabstinenz) ab. Zur Einteilung des Schweregrads einer Zirrhose werden die Child-Pugh-Kriterien verwendet (Tabelle 1.1), mit deren Hilfe sich anhand eines Punktesystems der Child Score und das entsprechende Child Stadium berechnen lässt. Nach Addition der Punktzahlen entspricht eine Gesamtpunktzahl von 5-6 dem Child-Stadium A, 7-9 Punkte dem Stadium B und 10-15 Punkte dem Stadium C (Pugh 1973). Diese Stadieneinteilung korreliert eng mit dem Überleben: Im Stadium A liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 100 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 85 %; die Überlebensraten im Stadium B liegen bei 80 % bzw. 60 %; im Stadium C liegen sie bei 45 % bzw. 35 % (Pugh 1973).

Seit 2002 existiert ein weiterer Parameter zur Bestimmung des Schweregrades fortgeschrittener Lebererkrankungen: Der MELD Score (Model for End-Stage Liver Disease) wurde eingeführt, um die Prognose der Patienten noch zuverlässiger zu bestimmen, und Patienten mit schweren Leberschäden bevorzugt ein Spenderorgan zukommen zu lassen. Der MELD

Score basiert auf den Laborparametern Bilirubin, Kreatinin und der Blutgerinnung (INR). Er berechnet sich folgendermaßen:

$$10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$$

Der Score liegt zwischen 6 und 40 Punkten. Es konnte gezeigt werden, dass der MELD Score ein zuverlässiger Parameter zur Bestimmung der 3 Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit ist (Wiesner 2003).

Tabelle 1.1 Child-Pugh-Kriterien, Klassifikation zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick-Wert (%)	>70	40-70	<40
Aszites	fehlend	gering-mäßig	ausgeprägt
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV

1.2 Hepatorenales Syndrom

1.2.1 Definition

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine lebensbedrohliche Komplikation der dekompensierten Leberzirrhose. Es ist gekennzeichnet durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion, welche sich durch Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), Anstieg der Retentionsparameter wie Kreatinin und Harnstoff, sowie durch Oligurie und eine ausgeprägte Natriumretention äußert (Ginès A 1993). Die Inzidenz des HRS beträgt etwa 10 % bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. Ansonsten

wird die Inzidenz bei Leberzirrhose mit 18 % im ersten Jahr, und 39 % innerhalb von 5 Jahren angegeben (Ginès A 1993).

Beim HRS handelt es sich um eine funktionelle Nierenschädigung, welche potentiell reversibel ist. Der funktionelle Charakter des HRS wird dadurch bestätigt, dass die Nieren der Patienten morphologisch und strukturell meist intakt sind (Moreau 2003). Auch Harnuntersuchung, Pyelographie oder Nierenbiopsie ergeben keinen pathologischen Befund. Es konnte gezeigt werden, dass die Nieren von Patienten mit HRS nach allogener Transplantation auf dialysepflichtige Patienten eine normale Funktion annahmen (Koppel 1969). Ebenso stellte sich eine normale Nierenfunktion nach Lebertransplantation ein, was dafür spricht, dass es sich beim HRS um ein reversibles, funktionelles Geschehen handelt (Iwatsuki 1973).

Der Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und Nierenversagen ist schon länger bekannt und wurde bereits im Jahre 1863 von Flint beschrieben. Der Begriff des hepatorenenalen Syndroms wurde erstmals 1932 erwähnt. Helwig und Schutz beschrieben es bei Patienten mit Lebertrauma oder nach Gallengangsoperation. Sie prägten den Begriff des „liver kidney syndrom“ (Helwig und Schutz 1932). Der funktionelle Charakter wurde 1956 von Hecker und Sherlock entdeckt, indem sie bei Patienten mit HRS eine progressive Oligurie, Hypotonie, sowie geringe Natriumausscheidung und Hyponatriämie, jedoch keine Proteinurie oder histologische Auffälligkeiten der Nieren feststellten konnten (Hecker und Sherlock 1956).

1.2.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des HRS ist bis heute noch nicht gänzlich geklärt. Das HRS tritt in Zusammenhang mit einer schweren, dekompensierten Leberzirrhose auf. Hierbei kommt es zu einer ausgeprägten Vasodilatation im mesenterialen Splanchnikusgebiet mit konsekutiver Abnahme des effektiven Blutvolumens und peripherer Hypotonie. Über verschiedene Gegenregulationsmechanismen kommt es am Ende einer komplexen Kaskade zu einem Ungleichgewicht vasoaktiver, neurohumeraler Systeme

mit dem finalen Ergebnis einer renalen Vasokonstriktion und Hypoperfusion. Diese wird letztlich als Hauptgrund für die Entstehung einer renalen Funktionseinschränkung bis hin zum HRS angesehen. Eine Zusammenfassung zeigt Abbildung 1.1.

Arterielle Vasodilatation

Die portale Hypertension hat eine Vasodilatation im mesenterialen Splanchnikusgebiet zur Folge (Schrier 1988). Als Erklärung dient die übermäßige Produktion von Vasodilatoren im Magen-Darm-Bereich. In der Literatur wird besonders die Rolle des Stickoxids (NO) hervorgehoben (Martin 1998). NO ist als eine potente vasodilatierende Substanz bekannt, welche in den Endothelzellen der Gefäße durch das Enzym NO-Synthetase entsteht. Eine besonders hohe Ausschüttung von NO kann z.B. im Rahmen von Infektionen wie der spontan bakteriellen Peritonitis beobachtet werden. Hierbei kommt es zur Freisetzung von Endotoxinen wie z.B. dem bakteriellen Lipopolisaccharid (LPS). Während der Entzündungsphase bewirken Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und verschiedene Interleukine dann eine vermehrte Induktion von NO-Synthetasen (Wiest 1999). Weiter wird NO bei arteriellem „shear stress“, wie z.B. bei portaler Hypertonie gebildet (Hecker 1993). Im Tierversuch mit Ratten konnte gezeigt werden, dass Tiere mit Leberzirrhose und portaler Hypertension deutlich höhere Konzentrationen an NO aufwiesen als gesunde Versuchstiere (Wiest 1999, Passavanti 1987). Neben NO werden auch anderen Substanzen wie z.B. calcitonine gene-related peptide, Plasma Substanz P, Kohlenmonoxid (CO) und endogenen Cannabinoiden eine Bedeutung in der Entstehung der arteriellen Vasodilatation zugesprochen.

Arterielle Vasokonstriktion als Gegenregulation

Die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt zu einer Verschiebung der effektiven Blutvolumina. Das ausgeprägte „Pooling“ im Splanchnikusgebiet führt zu einer Verminderung der effektiven Blutvolumina im Herz- und Lungenkreislauf. Die Folge ist eine periphere arterielle Hypotonie. Um diese zirkulatorische Dysfunktion zu kompensieren, werden vasoaktive, neurohumorale Systeme aktiviert. Die wichtigsten Regulationsmechanismen

sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), sowie das sympathische Nervensystem (SNS), die über arterielle Vasokonstriktion und Retention von Natrium und Wasser zu einer Anhebung des Blutdrucks führen (Ginès P 2003). In der Literatur wird ebenfalls über einen hepatorenenalen Reflex (Lang 1991), sowie über ein komplexes Zusammenspiel weiterer vasoaktiver Substanzen diskutiert. Auch eine häufig eingeschränkte Herzfunktion mit verminderter Ejektionsfraktion wird für das HRS mitverantwortlich gemacht (Ruiz-del-Arbol 2005, Moller 2002).

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Sinkt der mittlere arterielle Blutdruck, wird über renale Barosensoren die systemische Reninausschüttung erhöht. Renin bewirkt über eine Enzymkaskade die Produktion des Hormons Angiotensin II, einem potenten Vasokonstriktor. Die Haupteffektoren dieses Systems sind das AT II und das Nebennierenrinden-Hormon Aldosteron.

Wirkung von Angiotensin II:

- Stimuliert Ausschüttung von Aldosteron aus NNR
- Stimuliert Ausschüttung von ADH aus Hypophyse
- Arterielle Vasokonstriktion (via Endothelin)
- Niere: renale Vasokonstriktion → Verminderung des renalen Blutflusses → Verminderung der GFR

Wirkung von Aldosteron:

- Na⁺-Retention
- K⁺-Ausscheidung

Hervorzuheben ist hier das Angiotensin II, welches an den präglomerulären Gefäßen konstriktiv wirkt und somit die Durchblutung der Niere herabsetzt. Die funktionelle Einschränkung der Niere zeigt sich in einer Verminderung der GFR, einem Anstieg der Retentionsparameter und vermehrter Retention von Na⁺ und K⁺. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei ca. 80 % der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine deutliche Aktivierung des RAAS vorliegt (Bernardi 1990). Bei Patienten mit HRS liegt

die Zahl noch deutlich höher. Aber auch bei Leberzirrhose im Anfangsstadium konnte eine vermehrte Aktivität des RAAS festgestellt werden.

Dem anti-diuretischen Hormon (ADH) wird in diesem Zusammenhang weniger Bedeutung für die renale Perfusion zugesprochen. ADH (Vasopressin) bewirkt über V1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion im splanchnischen Gefäßsystem. Dieser Zustand erbrachte erste therapeutische Ansätze zur Antagonisierung der hyperdynamen Kreislaufsituation bei Leberzirrhose, da eine Senkung der AT II- und Katecholamin-Level gezeigt werden konnte (Lenz 1991). Die systemische und renale vasokonstriktive Wirkung wird jedoch als gering eingeschätzt und hat für die Pathophysiologie des Nierenversagens praktisch keine Bedeutung. Über V2-Rezeptoren bewirkt Vasopressin eine massive Wasserretention im proximalen und distalen Tubulus. Die Wirkung von ADH erklärt somit auch die Hyponatriämie bei Patienten mit HRS, welche als eine „Verdünnungshyponatriämie“ angesehen werden muss.

Sympathisches Nervensystem (SNS)

Die arterielle Hypotension führt zu einer Stimulation der Barorezeptoren der Aorta und des Carotissinus. Die Aktivierung des SNS bewirkt einen Anstieg der Plasmakonzentrationen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, welche über eine α -adrenerge Stimulation zu einer Konstriktion der präglomerulären Gefäße führen (Arroyo 2005). Weiter wird über β -Rezeptoren die lokale Renin-Ausschüttung erhöht.

In Zusammenhang mit dem SNS wird auch über direkte hepatorenale Reflexe diskutiert. Es wird angenommen, dass ein erhöhter intrahepatischer Druck über Reflexbahnen zu einer Steigerung der renalen Sympathikusaktivität führt (Kostreva 1980). Dies konnte bereits in Versuchen bewiesen werden, in denen Patienten mit HRS nach lumbaler Sympathikus-Denervierung eine verbesserte Nierenfunktion aufwiesen (Arroyo 2002, Solis-Herruzo 1987).

Andere renal wirksame vasoaktive Substanzen

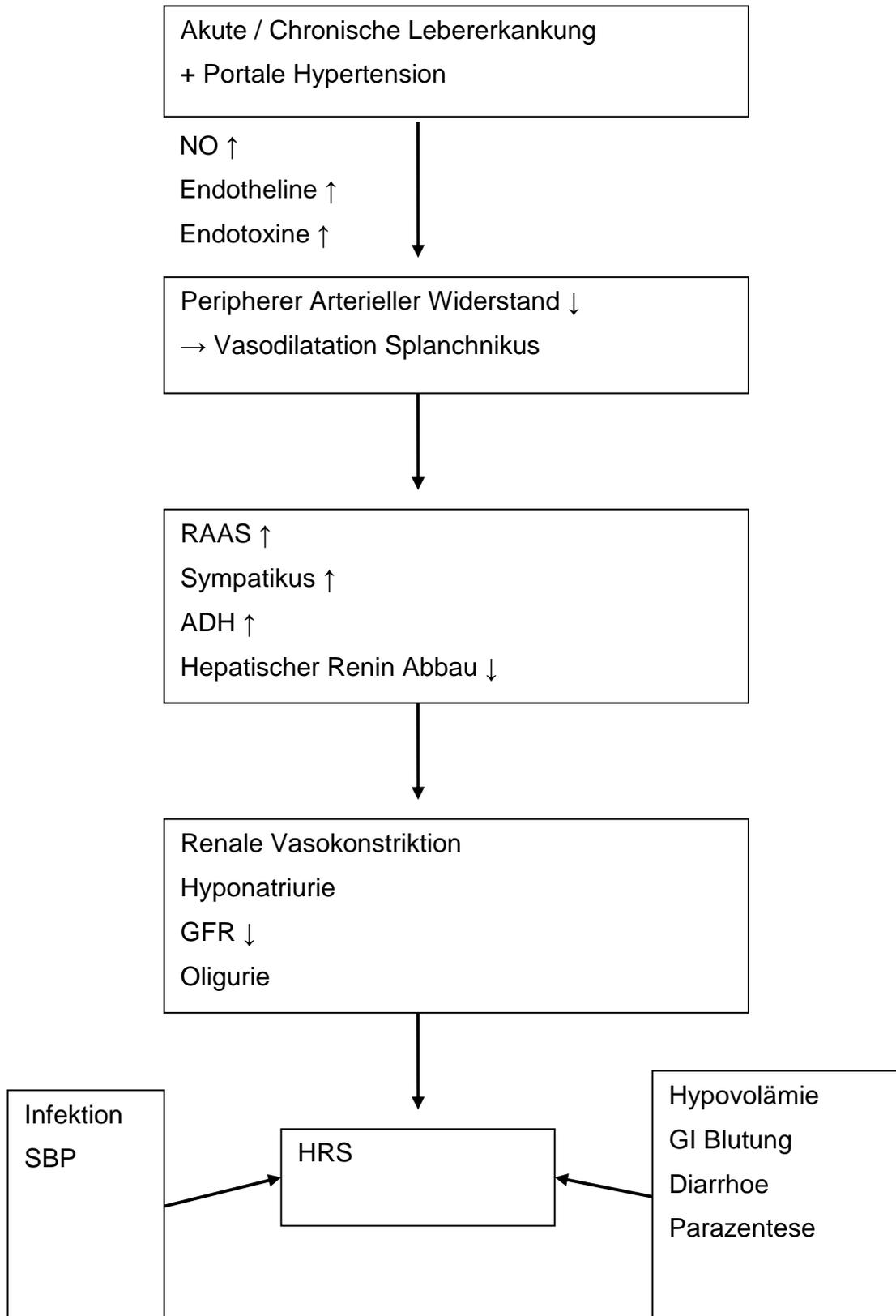
Man weiß heute, dass weitere vasoaktive Substanzen beim Entstehen des HRS beteiligt sind. So wird angenommen, dass lokal wirksame Vasodilatoren wie Prostaglandine (z.B. Prostaglandin E₂ und Prostacycline), das atriale natriuretische Peptid (ANP), sowie Bradykinine die Perfusion der Niere initial aufrechterhalten (Møller 2005). In Versuchen wurden erhöhte Konzentrationen dieser Vasodilatoren in Personen mit Leberzirrhose festgestellt. Vermutlich kommt es beim Fortschreiten der Erkrankung mit Komplikationen wie Blutungen oder SBP zu einem Überwiegen der Vasokonstriktion und somit zur Verschlechterung der Nierenfunktion (Ruiz-del-Arbol 2003, O'Beirne 2005). So muss die Indikation zur Einnahme von NSAID, welche die Prostaglandinsynthese hemmen und ein HRS triggern können, stets vorsichtig gestellt werden.

Weiter wurde festgestellt, dass bei Patienten, die ein HRS entwickelten, die Konzentrationen an Endothelin-1 erhöht waren. Endothelin-1 bewirkt über ET-a Rezeptoren eine renale Vasokonstriktion (Møller 1993).

Kardiale Dysfunktion

Eine bei Leberzirrhose häufig beschriebene Kardiomyopathie („zirrhose Kardiomyopathie“) mit eingeschränkter Auswurfraction führt über verringerte Perfusion zu einem Anstieg der Plasmaaktivität von o.g. Vasokonstriktoren und verschlimmert die renale Hypoperfusion. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die ein HRS entwickelten, eine deutlich verringerte kardiale Ejektionsfraction hatten. Die Kontrollgruppe ohne HRS zeigte eine geringere Einschränkung der kardialen Funktion (Ruiz-del-Arbol 2005, Møller 2002).

Abbildung 1.1 Pathophysiologie des hepatorenenalen Syndroms



1.2.3 Risikofaktoren und Auslöser

Es werden gewisse Risikofaktoren, die für die Entstehung eines HRS prädisponieren, beschrieben. In einer größeren Untersuchung durch Ginès und Mitarbeiter galten Patienten mit hoher Plasmanreninaktivität ($> 3,5$ ng/ml*h), ausgeprägter Hyponatriämie (< 133 mmol/l) und kleiner Leber als Hochrisikogruppe (Ginès A 1993).

Zu den Auslösern oder Triggern eines HRS zählen bakterielle Infektionen, gastrointestinale Blutungen, großvolumige Parazentese oder andere akute Ereignisse, bei denen es zu Volumenverschiebungen und Hypotonie kommt (Arroyo 2002, Salerno 2007). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist besonders die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) gefürchtet. Etwa 25 % der Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis entwickeln ein HRS. Als ursächlich wird die vermehrte Ausschwemmung von Endotoxinen während der Entzündungsphase angenommen (Follo 1994).

Ein weiterer Auslöser des HRS sind großvolumige Parazentese ohne entsprechende Substitution, wie sie bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites durchgeführt werden. Der rasche Volumenverlust führt in 80 % der Fälle zu Hypovolämie mit konsekutiver Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität (Moore 2003). Man spricht auch von PICD (Paracentesis induced circulatory dysfunction). Weiter können gastrointestinale Blutungen (v.a. Ösophagusvarizenblutung), starkes Erbrechen, Diarrhö und eine forcierte Diuretikatherapie zu einem HRS führen. Eine zu rasche Flüssigkeitsausschwemmung gilt daher bei Patienten mit Leberzirrhose als kontraindiziert. Klinisch häufig verwendete Medikamente wie NSAID und aminoglykosidhaltige Antibiotika können ebenfalls ein HRS auslösen (Ginès P 1987).

1.2.4 Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose des HRS wird klinisch anhand des Nierenversagens mit Oligurie (< 500 ml/Tag) und einem Anstieg der Retentionsparameter Kreatinin ($> 1,5$ mg/dl) und Harnstoff gestellt. Dabei gilt das HRS als

Ausschlussdiagnose und wird in den Hauptkriterien folgendermaßen definiert:

Tabelle 1.2 Diagnostische Hauptkriterien des HRS (Salerno 2007)

- Vorliegen einer chronischen oder akuten Lebererkrankung mit fortgeschrittenem Leberversagen und portaler Hypertension
- Anstieg des Serumkreatinins auf $\geq 1,5$ mg/dl über mehrere Tage oder Wochen
- Keine Verbesserung der Nierenfunktion (Abfall des Kreatinins $\leq 1,5$ mg/dl) nach Absetzen der Diuretika und Gabe von Albumin zur Plasmaexpansion
- Abwesenheit von Schock
- Keine nephrotoxische Medikation
- Keine parenchymatösen renalen Veränderungen:
 - Proteinurie ≤ 500 mg/Tag
 - Normale sonographische Nierendarstellung
 - Keine Mikrohämaturie (> 50 Erythrozyten)

Die diagnostischen Hauptkriterien des HRS wurden zuletzt 2007 vom International Ascites Club aktualisiert: Im Gegensatz zu den Diagnosekriterien von 1996 findet die GFR keine Verwendung mehr als Diagnosekriterium. Im klinischen Alltag gilt die Bestimmung häufig als zu kompliziert, desweiteren bringt sie keinen zusätzlichen Gewinn in der Abschätzung der Nierenfunktion von Zirrhosepatienten. Weiter sollte zur Plasmaexpansion neuerdings Albumin anstelle von Kochsalzlösung verwendet werden. Zuletzt kann das akute Nierenversagen während bestehender bakterieller Infektionen zum HRS gerechnet werden, solange kein septischer Schock vorliegt (Salerno 2007).

Neben den Hauptkriterien wurden 1996 im International Ascites Club die Nebenkriterien festgelegt. Zwar werden sie nach neuestem Stand definitionsgemäß nicht mehr mit angeführt, dennoch können sie im klinischen Alltag zur Differentialdiagnostik des HRS nützlich sein.

Tabelle 1.3 Diagnostische Nebenkriterien des HRS von 1996 (Arroyo 1996)

- Urinvolumen < 500 ml/Tag
- Urinnatrium < 10 mmol/l
- Urinosmolalität < Plasmaosmolalität
- Hyponatriämie (Serumnatrium < 130 mmol/l)
- Urinsediment ohne Hinweis auf glomeruläre Erkrankung

Besonders wichtig ist die differentialdiagnostische Trennung zwischen einem HRS und anderen Ursachen eines Nierenversagens bei Leberzirrhose (Tabelle 1.4). So muss differentialdiagnostisch ein prärenales Nierenversagen, also eine Nierenschädigung durch primär renale Hypoperfusion, aber ohne Beeinträchtigung des Nierenparenchyms, ausgeschlossen werden. Auslösende Faktoren für ein prärenales Nierenversagen sind z.B. starker Flüssigkeitsverlust, hochdosierte Diuretikatherapie, ein vermindertes Herzzeitvolumen und Schock. Im Gegensatz zum HRS lässt sich die Nierenfunktion jedoch durch Volumenexpansion verbessern. Der Ausschluss des prärenalen Nierenversagens wird also in gewissem Maße durch die diagnostischen Hauptkriterien aufgefangen.

Ebenso muss das HRS von einem intrinsischen (renalen) Nierenversagen abgegrenzt werden. Hier kommen differentialdiagnostisch Erkrankungen vaskulärer sowie entzündlicher Genese in Betracht. So findet sich bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose nicht selten eine IgA-Nephropathie, und bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C eine membranproliferative Glomerulonephritis als Begleiterkrankung (Lhotta 2002).

Gerade die Differenzierung zur akuten Tubulusnekrose (ATN) fällt nicht immer leicht. Eine persistierende renale Hypoperfusion wie beim HRS kann bei entsprechender Minderversorgung und Schädigung der Tubulusepithelzellen zu einer akuten Tubulusnekrose (ATN) führen. Das HRS ist damit als präischämischer Zustand zu verstehen (Thadhani 1996). Auslöser der ATN sind Nephrotoxine wie z.B. Röntgenkontrastmittel,

Ciclosporin, Aminoglykoside und andere Chemotherapeutika. Diese Medikamente bewirken über den Mechanismus einer renalen Vasokonstriktion eine Minderdurchblutung des Parenchyms. Das klinische Bild kann dem des HRS sehr ähnlich sehen. Zur Diagnose eines tubulären Schadens dient die Bestimmung des β 2-Mikroglobulins im Urin. Bei Werten $> 1,5$ mg/l kann von einer ATN ausgegangen werden. Im Gegensatz zum HRS ist die ATN ein irreversibles Geschehen, dass sich durch eine vasokonstriktive Therapie nicht verbessern lässt (Moreau 2006). Tabelle 1.4 zeigt noch einmal die Differentialdiagnostik des HRS.

Tabelle 1.4 Differentialdiagnostik des HRS

	Prärenales Nierenversagen	HRS	ATN
Serumkreatinin (mg/dl)	$> 1,5$	$> 1,5 \uparrow$	$> 1,5$
Na ⁺ -Konzentration i.U. (mg/dl)	< 19	< 10	< 30
Kreatininclearance (ml/min)	< 40	$< 40 \downarrow$	< 40
Harnsediment	normal	normal	pathologisch
Harn/Plasma-Osmolarität	$> 1,8$	> 1	1
Besserung durch Volumen- Expansion	ja	nein	nein

Klinische Typen des HRS

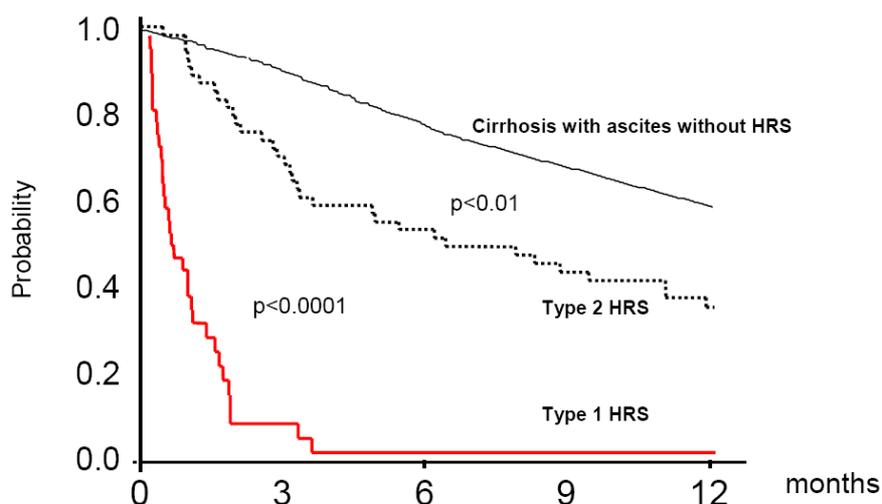
Das HRS kann nach Intensität und Verlauf in zwei Typen unterteilt werden (Arroyo 1996). Das HRS Typ 1 ist durch einen rapid progressiven Verlauf gekennzeichnet und geht mit einer sehr schlechten Prognose einher. Klinisch wird das HRS Typ 1 definiert als eine Verdoppelung des Serumkreatinins

über einen Wert $\geq 2,5$ mg/dl innerhalb von zwei Wochen. Typische Auslöser eines HRS Typ 1 sind die spontan bakterielle Peritonitis, gastrointestinale Blutungen und großvolumige Parazentese ohne suffizienten Volumenersatz (PICD). Die Prognose des HRS Typ 1 wird mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa zwei Wochen angegeben (Ginès A 1993).

Das HRS Typ 2 ist durch einen chronischen Verlauf gekennzeichnet. Die Einschränkung der Nierenfunktion verläuft langsamer und übersteigt einen Kreatinin-Wert von 2,5 mg/dl nicht. Klinisch wird das HRS Typ 2 mit ausgeprägtem, meist therapierefraktärem Aszites in Verbindung gebracht. Aus einem HRS Typ 2 kann sich unter den o.g. Komplikationen ein HRS Typ 1 entwickeln. Die Prognose ist mit einer mittleren Lebenserwartung von ca. sechs Monaten deutlich eingeschränkt (Ginès A 1993).

Abbildung 1.2 zeigt die Prognosen von Patienten mit Leberzirrhose ohne HRS, mit HRS Typ 1 und HRS Typ 2 (Alessandria 2005).

Abbildung 1.2 Prognose HRS Typ 1 und Typ 2 (Alessandria 2005)



1.2.5 Therapie

Die Behandlung des hepatorenenalen Syndroms stellt eine schwierige Aufgabe in der klinischen Praxis dar. Eine dauernde Heilung kann nur durch die Heilung der Lebererkrankung selbst, also durch eine Lebertransplantation (LTX) erfolgen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit bestehendem HRS schlechtere postoperative Verläufe und ein insgesamt schlechteres Überleben hatten als Patienten ohne HRS (Rimola 1987, Nair 2002). Nach erfolgter Lebertransplantation (LTX) wird eine Verbesserung der gestörten Nieren- und Kreislauffunktion in der Regel einige Wochen postoperativ beobachtet, auch wenn ein mildes Nierenversagen aufgrund der Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus) bestehen bleiben kann (Navasa 1993).

Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Spenderorganen und der damit verbundenen Wartezeit auf ein Organ, besteht die Gefahr, dass der Patient aufgrund der schlechten Prognose des HRS frühzeitig verstirbt. Aus diesem Grund ist eine effiziente Therapie von besonderer klinischer Bedeutung, um die Zeit bis zur Lebertransplantation zu überbrücken („bridging therapy“).

TIPS

Gute Erfolge in der Behandlung und Prävention des HRS zeigte die frühzeitige Implantation eines TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt). Es konnte ein positiver Effekt auf die Nierenfunktion bei Patienten mit HRS gezeigt werden (Guevara 1998 A). Auch auf das Langzeitüberleben hatte TIPS einen positiven Effekt (Brensing 2000). Die Implantation eines TIPS ist jedoch auch mit Komplikationen wie Stenosen und hepatischer Enzephalopathie behaftet. Desweiteren bestehen bei Patienten mit schweren Leberfunktionseinschränkungen häufig Kontraindikationen für die TIPS-Implantation, was vor allem der medikamentösen Therapie des HRS eine besondere klinische Bedeutung zukommen lässt.

Pharmakotherapie

Der gemeinsame Ansatz der medikamentösen Therapie ist die Antagonisierung der gestörten, hyperdynamen Kreislaufsituation. Durch gezielte Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet wird der portalvenöse Druck gesenkt, Umgehungskreisläufe werden entlastet, und es kommt zu einer Normalisierung des verminderten effektiven Blutvolumens im Herz-Lungenbereich. Die Konsequenz ist eine Dämpfung der überaktivierten vasokonstriktiven Systeme (RAAS und SNS), und folglich eine bessere Durchblutung der Organe wie Niere und Leber.

In der Vergangenheit haben sich mehrere vasoaktive Substanzen in der Therapie bewährt. Darunter Vasopressin, Terlipressin, Ornipressin, Noradrenalin, Midodrine und Octreotid. Vasopressin ist eine der ältesten Substanzen und wurde schon frühzeitig zur Therapie der portalen Hypertonie und der Ösophagusvarizenblutung eingesetzt (Kehne 1956). Aufgrund seiner Nebenwirkungen wie arterieller Hypertonie, Angina pectoris und peripheren arteriellen Ischämien (Spech 1982) kommt Vasopressin heute nur noch wenig zum Einsatz.

Ornipressin ist ein Vasopressin-Analogon. In Kombination mit Albumin oder Dopamin konnte bei vielen Patienten mit einem HRS Typ 1 eine deutliche Senkung der Kreatinin-Werte erreicht werden. Jedoch führten auch hier die Nebenwirkungen - hauptsächlich ischämische Ereignisse - zu einem geringeren Einsatz der Substanz (Guevara 1998 und Gülberg 1999).

Eine weitere Wirkstoffklasse stellen die α -adrenergen Agonisten wie z.B. Midodrine oder Noradrenalin dar. Die kombinierte Gabe von Midodrine und Octreotid - einem Somatostatin Analogon - zeigte einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion von Patienten mit HRS. Dabei wurden nur wenige Nebenwirkungen beobachtet (Angeli 1999 und Wong 2004). Ebenso konnten für den Einsatz von Noradrenalin positive Ergebnisse gezeigt werden. Noradrenalin gilt hierbei als kostengünstige Alternative zu den Vasokonstriktoren Midodrine und Terlipressin. In bisherigen Studien konnten Erfolgsraten zwischen 50 % und 70 % erreicht werden (Alessandria 2007, Sharma 2008).

Terlipressin und Albumin in der Behandlung des HRS

Die meisten Erfahrungen konnten bislang mit dem Wirkstoff Terlipressin gesammelt werden. Terlipressin ist das synthetisch hergestellte Analogon zum Hypothalamus-Hormon Vasopressin. Die chemische Bezeichnung lautet Triglycyl-Lysin-Vasopressin. Nach Aktivierung in die biologisch aktive Form Lysin-Vasopressin hat es eine Halbwertszeit von 2-10 h, weshalb Terlipressin eine lang anhaltende vasokonstriktive Wirkung hat und daher auch als Bolus gegeben werden kann (Moller 2000). Die pharmakologische Wirkung beruht auf einer präferentiellen Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet über V1-Rezeptoren.

Terlipressin hat in der klinischen Praxis vor allem in der Behandlung von Sepsis, Ösophagusvarizenblutungen und dem HRS eine bedeutende Rolle. In der Behandlung des HRS gilt es bislang als „off-label use“.

Albumin ist ein großmolekulares Protein und wird in der Leber synthetisiert. Die Substitution von Albumin bei Patienten mit Leberzirrhose führt zu einer Besserung der Kreislaufsituation und der Prävention des HRS (Brinch 2003, Sort 1999). Bei der Therapie des HRS stellte sich die alleinige Albumingabe als unzureichend dar, während vor allem in der Kombination mit Terlipressin gute Ergebnisse erzielt werden konnten. Albumin gilt daher als wichtiges Adjuvans in der vasokonstriktiven Therapie mit Terlipressin (Ortega 2002, Salerno 2007).

Die Therapie mit Terlipressin und Albumin gilt heute als Therapie der ersten Wahl. Die Studien der letzten Jahre zeigen Erfolgsraten von ca. 60 %. Dabei wird Terlipressin in der Regel in einer Dosis von 2-10 mg/Tag, Albumin in einer Dosis von 20-40 mg/Tag verabreicht (Salerno 2007). Neben den positiven Effekten auf die Nieren- und Kreislauffunktion konnte in einigen Studien auch ein verbessertes Überleben gezeigt werden (Moreau 2003, Solanki 2003, Neri 2008). Die Frequenz ischämischer Nebenwirkungen ist bei Terlipressin deutlich geringer als bei anderen Vasokonstriktoren und wird mit 5-10 % angegeben (Salerno 2007). Nachteile der Terlipressin Therapie ergeben sich aus den vergleichsweise hohen Kosten und der mangelnden Verfügbarkeit in Nordamerika, da Terlipressin hier nicht zugelassen ist.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Die Therapie des HRS mit Terlipressin konnte in ersten Studien bereits gute Erfolge erzielen. Die hier vorliegende retrospektive Studie hatte das Ziel, den beschriebenen positiven Einfluss von Terlipressin zu verifizieren und dabei folgende Fragen zu klären:

- Wie wirksam ist Terlipressin? Wie hoch liegen die Remissionsraten?
- Gibt es Therapierезидиве?
- Wie hoch fallen die Dosierungen bzw. die Therapiedauer aus?
- Wie lange sollte Terlipressin verabreicht werden?
- Gibt es prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Therapie?
- Wie hoch ist das Überleben, wie hoch die Anzahl der Transplantierten?

2 Methoden

2.1 Patienten

Diese klinische Studie umfasst eine retrospektive Analyse des Therapieansprechens von Terlipressin in Kombination mit Albumin bei Patienten mit HRS. Dazu wurden die klinischen und laborchemischen Verläufe aller Patienten, die mit der Diagnose eines HRS in der Zeit von Januar 2005 bis Dezember 2006 in der 1. Med. Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, analysiert.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem HRS, bei denen keine Kontraindikationen gegen die empfohlene Therapie und die angewendeten Medikamente bestand.

2.2 Diagnostik des HRS

Die Sicherung der Diagnose eines HRS erfolgte nach festgelegten Kriterien des Standard Operation Procedure (SOP) der I. Med. Klinik (Abbildung 2.1). Dazu wurde zunächst eine tägliche Kontrolle der Parameter Kreatinin, HN, Elektrolyte, Einfuhr/Ausfuhr durchgeführt. Im nächsten Schritt wurde jede diuretische Medikation abgesetzt und 1,5 l NaCl 0,9 % i.v. über 24 Stunden verabreicht. Bei einem Diurese-Anstieg bzw. bei Abfall des Kreatinins $\leq 1,5$ mg/dl wurde die Therapie mit Terlipressin nicht begonnen. Zum Ausschluss anderer Ursachen für ein Nierenversagen wurde sowohl eine Ultraschalluntersuchung der Nieren gemacht, sowie weitere Laborparameter bestimmt (24 h Sammelurin: GFR, Urin-Na, Urin-Protein).

Das Vorliegen eines HRS wurde definiert als ein Anstieg des Serum Kreatinins $> 1,5$ mg/dl über Tage bis Wochen bzw. das Abfallen der GFR < 40 ml/min im 24 h Sammelurin.

Das **HRS Typ 1** wurde definiert als ein 2-facher Anstieg des Serum Kreatinins auf $> 2,5$ mg/dl bzw. ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 50 % mit einer GFR < 20 ml/min innerhalb von bis zu zwei Wochen.

Das **HRS 2** wurde entsprechend den Kriterien des International Ascites Club als die chronische Form definiert, die einen Kreatinin-Wert von 2,5 mg/dl nicht überschreitet.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, bei denen eine akute oder chronische Lebererkrankung mit eingeschränkter Syntheseleistung und portaler Hypertension vorlagen.

Als Ausschlusskriterien galten im Wesentlichen andere Ursachen eines Nierenversagens, sowie Kontraindikationen für die vasokonstriktive Therapie mit Terlipressin. Im Einzelnen waren dies:

- Verbesserung der Nierenfunktion nach Absetzen der diuretischen Medikation, sowie nach i.v. Gabe von 1,5 l NaCl 0,9 % über 24 Stunden
- Hypovolämischer Schock
- Infektionen (spontan bakterielle Peritonitis, Sepsis)
- Vorangegangene Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten
- Obstruktive Nierenerkrankung
- Nierenparenchymerkrankung

Als Kontraindikation für die Terlipressin Therapie galten:

- Koronare Herzerkrankung
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Herzinsuffizienz

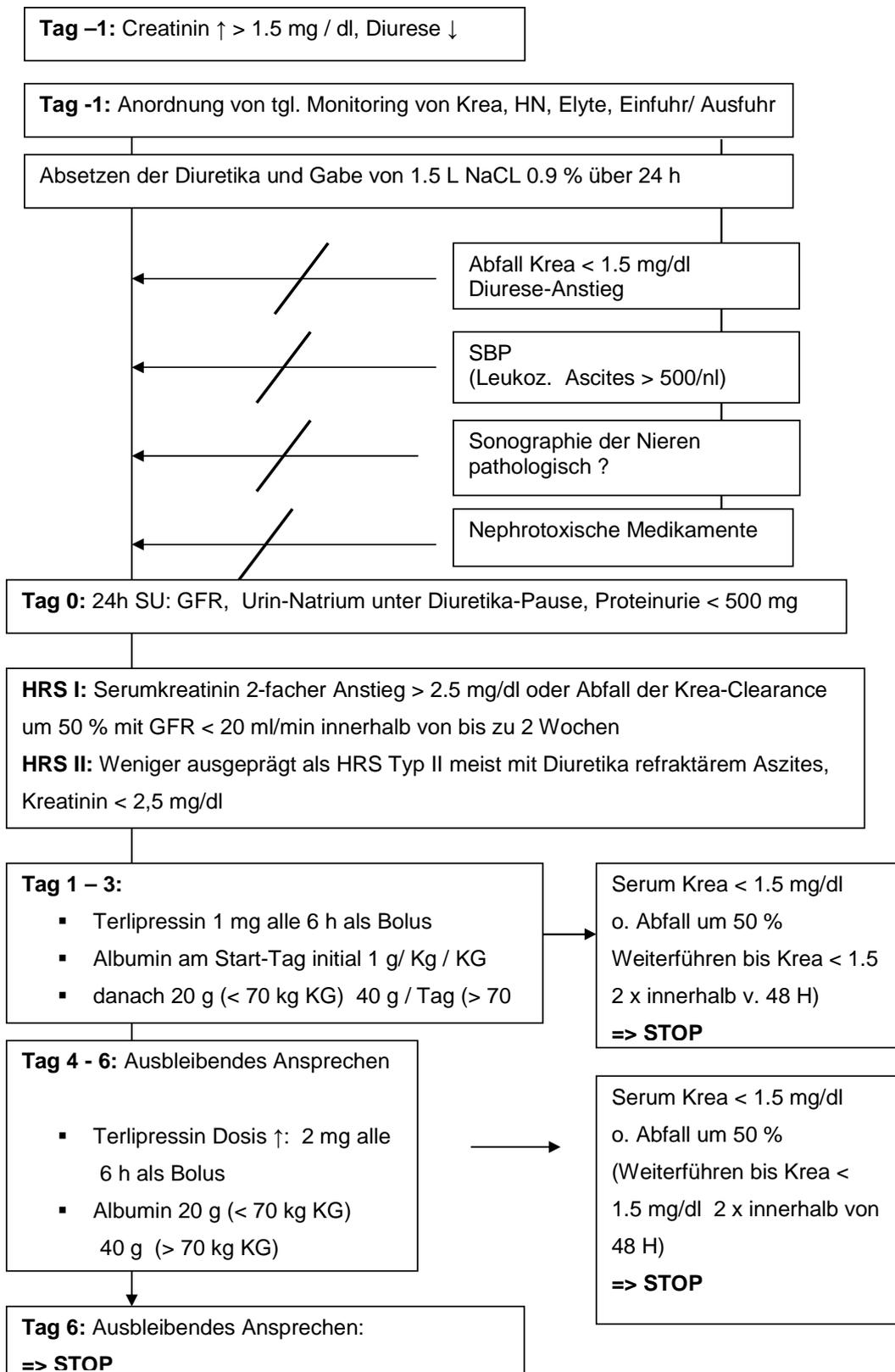
2.4 Therapie

Terlipressin wurde intravenös als Bolus verabreicht. An Tag 1-3 erhielten die Patienten 1 mg alle 6 Stunden. Bei ausbleibendem Therapieerfolg wurde die Terlipressin-Dosis ab dem 4. Tag auf 2 mg alle 6 Stunden erhöht. In Kombination wurde Albumin verabreicht, initial 1 g/kg/KG, danach wurde die Albumingabe mit 20 g/Tag bei Patienten mit einem KG < 70 kg, bei Patienten mit einem KG > 70 kg mit 40 g/Tag fortgeführt. Die Albumingabe sollte im weiteren Verlauf nicht verändert werden.

Die Therapie wurde so lange durchgeführt, bis eine komplette Remission des HRS eingetreten war. Diese wurde definiert als das Erreichen eines Kreatinin-Wertes $\leq 1,5$ mg/dl über 48 Stunden. Bei Erreichen einer partiellen Remission, welche als eine Reduktion des Kreatinin-Wertes um ≥ 50 % definiert wurde, wurde die Therapie bis zum Erreichen einer kompletten Remission fortgesetzt. Bei Nichtansprechen, Nebenwirkungen oder vitalen Komplikationen sollte die Therapie abgebrochen werden.

Das Therapieschema ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

Abbildung 2.1 SOP - Therapieschema HRS



2.5 Studienaufbau und Datenerhebung

Die Studie wurde retrospektiv angelegt. Dazu wurden die Daten aller Patienten, die vom 01/2005 bis zum 12/2006 nach der SOP der 1. Med. Klinik behandelt wurden, aus den entsprechenden Patientenakten- und Befunden erhoben und anschließend ausgewertet. Eine Nachuntersuchung erfolgte bis April 2007. Die notwendigen Daten wurden in eine Datentabelle (Microsoft Office Access 2003) eingegeben. Für die vorliegende Arbeit war die Erhebung folgender Daten von Bedeutung:

Persönliche Daten:

Patientennummer, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Zeitraum der Behandlung

Klinische und anamnestische Daten:

- Erstdiagnose der Leberzirrhose
- Ätiologie der Leberzirrhose
- Child Stadium
- MELD Score
- Grad der hepatischen Enzephalopathie (Grad I-IV)
- Ausmaß Aszites in Sonographie (kein, mäßig, massiv)
- Vorerkrankungen:
 - Wesentliche Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterieller Hypertonus, obstruktive Lungenerkrankung)
 - Relevante Nebendiagnosen (Z.n. Dialysebehandlung, chronische Niereninsuffizienz, hepatozelluläres Karzinom, Z.n. LTX)

Laborparameter Tag 0:

Bei allen Patienten wurden an Tag 0 folgende Laborparameter abgenommen und dokumentiert:

- Kreatinin i.S.
- Harnstoff i.S.
- Serum Natrium, Serum Kalium

- Bilirubin
- Albumin
- Thrombozyten
- Quick
- INR
- GOT
- GPT
- Alkalische Phosphatase
- G-GT
- 24 h Sammelurin: Urin Menge, Urin-Natrium, Urin-Protein, Kreatinin Clearance (GFR)

Tägliche Verlaufparameter:

- Kreatinin i.S.
- Harnstoff i.S.
- Serum Natrium, Serum Kalium
- Einfuhr, Ausfuhr
- Bei Ansprechen erneut 24 h Sammelurin
- Dosierungen Terlipressin und Albumin

Daten zum klinischen Verlauf:

- Komplikationen: Spontan bakterielle Peritonitis, Sepsis, Ösophagusvarizenblutung, GI-Blutung, Pneumonie, Anämie, kardiopulmonale Komplikationen
- Dialysebehandlung im Verlauf
- Lebertransplantation: Zeitpunkt der Lebertransplantation
- Bei Exitus im Verlauf: Zeitpunkt und Ursache des Todes

Der klinische Verlauf der Patienten wurde bis einschließlich April 2007 dokumentiert.

2.6 Statistik

Die in Kapitel 2.5 aufgeführten Daten wurden statistisch ausgewertet.

Zur Datenbearbeitung wurden die Daten aus den Patientenakten pseudonymisiert in einer Microsoft Access Datenbank erfasst.

Die weitere statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Monika Geißler und der Firma „1 bis N – statistische Analysen und Projektberatung“ aus Castrop-Rauxel, unter Verwendung des Programmsystems STATA 9.2 (StataCorp, College Station, Texas).

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse wurden für die kategorialen Variablen absolute und prozentuale Häufigkeiten, für die quantitativen Variablen Quartile, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum bestimmt. Zur Darstellung von Häufigkeitsverteilungen wurden Boxplots verwendet.

Anhand einer Kaplan Meier Schätzung wurde der Zusammenhang zwischen Dauer und Wirkung der Therapie dargestellt.

Zur Untersuchung von unabhängigen Faktoren, die mit dem Ansprechen der Therapie assoziiert sind, wurden Cox Regressionen (Breslow Methode) verwendet. Als Homogenitätstest (Unterschiedstest) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Er dient der Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen.

Alle statistischen Tests wurden im Sinne einer explorativen Datenanalyse verwendet. Eine Korrektur der p-Werte wurde nicht durchgeführt. P-Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Tabelle 2.1 Erhobene Daten und verwendete statistische Tests

Erhobene Daten / Variablen	Statistischer Test
<ul style="list-style-type: none"> • CHILD Stadium • MELD Score • HRS Typ (I,II) • Kreatinin • Harnstoff • Natrium • Kalium • Diurese (Ausfuhr) • Mittlere Albumindosis • Gesamtdosis Terlipressin • Behandlungsdauer in Tagen 	<p>Cox Regression (Breslow method)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsdauer 	<p>Kaplan-Meier Schätzung</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Terlipressindosis • Mittlere Albumindosis • Behandlungsdauer 	<p>Mann-Whitney-U-Test Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median und Quartilen</p>

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Gruppe

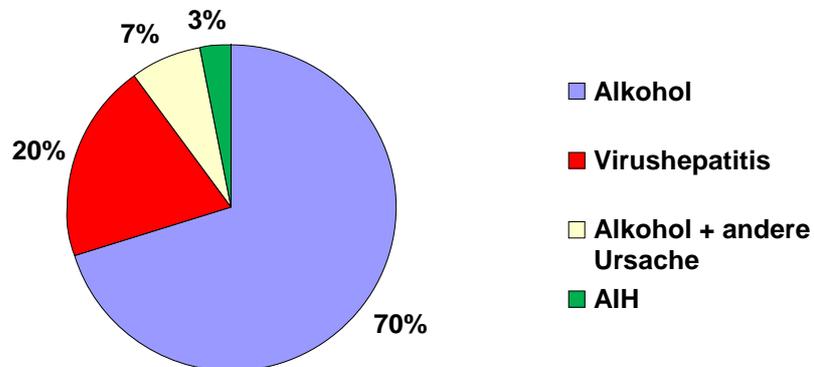
Insgesamt wurden 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 6 der 30 Patienten kam es zu mehreren Behandlungszyklen des HRS (siehe Kapitel 3.2.1). Insgesamt konnten somit 38 Behandlungszyklen untersucht werden. Bei der Darstellung der demographischen Grunddaten und der Beschreibung von Mortalität und Transplantationsraten, wird die Anzahl der Patienten (n = 30) berücksichtigt. Bei der Untersuchung der Therapie bezüglich der Behandlungsdauer, der Dosierungen, sowie der unabhängigen Prädiktoren wurde jeder einzelne Behandlungszyklus berücksichtigt (n = 38). Hierbei sollen die einzelnen Therapiezyklen als unabhängig voneinander betrachtet werden.

Patientencharakteristik

Das Patientenalter der Gruppe lag zwischen 32 und 69 Jahren. Das mittlere Alter betrug $52,8 \pm 10,1$ Jahre. Es wurden insgesamt 16 Männer (53 %), und 14 Frauen (47 %) behandelt.

Bei der Mehrzahl der Patienten war ein chronischer Alkoholabusus Grund für die Leberzirrhose. So lag bei 21 von 30 Patienten (70 %) eine äthyltoxische Leberzirrhose vor. Bei 6 von 30 Patienten (20 %) war eine chronische Virushepatitis die Ursache der Leberzirrhose. In 2 Fällen (7 %) lag eine Kombination aus chronischem Alkoholabusus und einer chronischen Virushepatitis bzw. einer Hämochromatose vor. In einem Fall (3 %) war eine Autoimmunhepatitis Ursache der Leberzirrhose.

Abbildung 3.1 Ätiologien der Leberzirrhose



Zur Einteilung des Schweregrades der Lebererkrankung wurde sowohl der Child Pugh Score, als auch der MELD Score (model for end-stage liver disease) erfasst. Der Child Pugh Score lag in einem Bereich zwischen 7 und 15 Punkten. Der Mittelwert betrug $11,3 \pm 2,0$ Punkte. Im Einzelnen ergab sich daraus bei 33 Patienten (87 %) ein Child Pugh Stadium C, bei 5 Patienten (13 %) ein Child Pugh Stadium B. Das Stadium A kam insgesamt nicht vor. Der MELD Score lag in einem Bereich zwischen 13 und 40 Punkten. Der Mittelwert betrug $26,8 \pm 7,8$ Punkte.

Abbildung 3.2 Stadium der Lebererkrankung nach Child Pugh Stadium

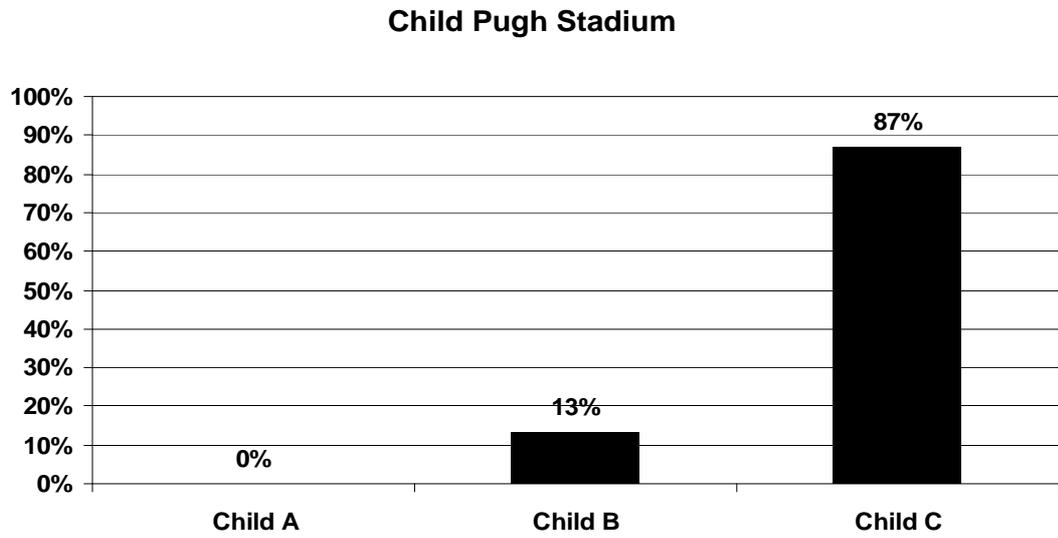


Abbildung 3.3 MELD Score

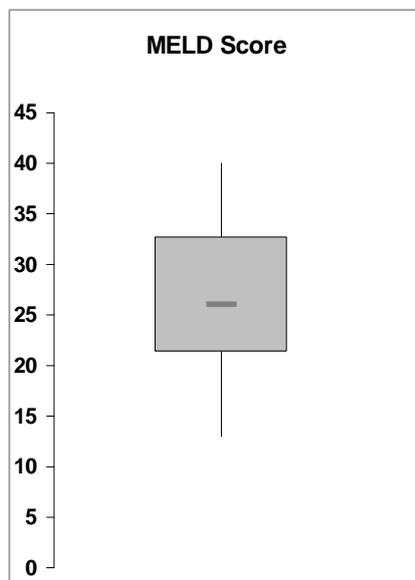
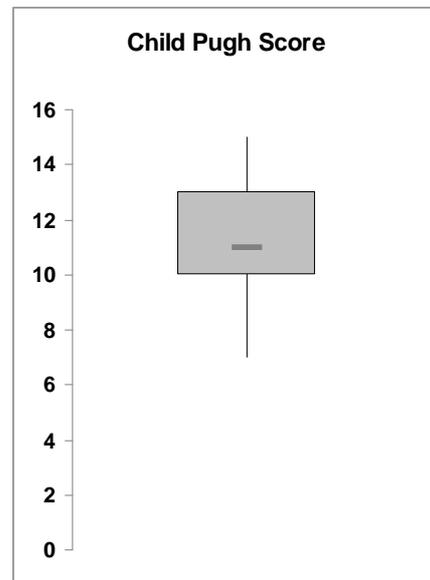
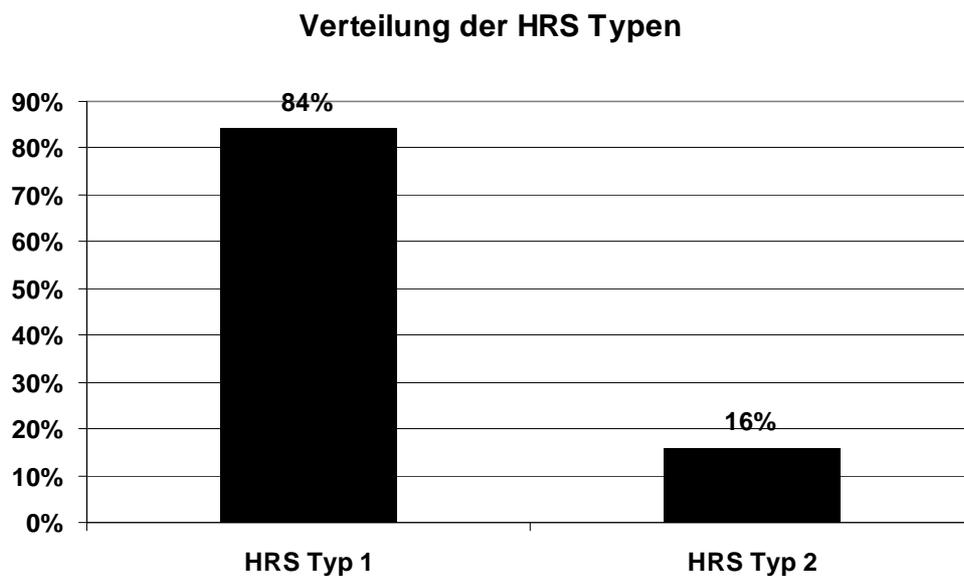


Abbildung 3.4 Child Pugh Score



Gemäß den Kriterien des International Aszites Club wurde zwischen HRS Typ 1 und HRS Typ 2 unterschieden (Abb. 3.5). In 32 Fällen (84,2 %) lag ein HRS Typ 1, in 6 Fällen ein HRS Typ 2 (15,8 %) vor.

Abbildung 3.5 Verteilung HRS Typen



Die wesentlichen Vorerkrankungen (Tabelle 3.1) wurden in folgenden Gruppen zusammengefasst: Diabetes mellitus, kardiale Vorerkrankungen, pulmonale Vorerkrankungen (Asthma bronchiale, COPD), arterieller Hypertonus und das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Insgesamt wurden bei 13 von 30 Patienten (43 %) Begleiterkrankungen aus den o.g. Gruppen erfasst. Bei 4 Patienten wurden mehr als eine Nebenerkrankung dokumentiert (Tabelle 3.1). Ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) lag bei 3 der 30 Patienten vor (10 %).

Bei allen Studienpatienten wurde vor jeder Behandlung eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt und die Aszitesmenge bestimmt (Tabelle 3.2). Es wurde dabei unterschieden in keine, wenige bis

mäßige, oder massive Aszitesansammlung. Bei 31 Patienten (81,6 %) wurde ein massiver Aszites dokumentiert, bei 7 Patienten (18,4 %) eine mäßige bis geringe Aszitesmenge.

Vor Beginn jeder Behandlung wurde der Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie (HE) dokumentiert (Tabelle 3.2). Hierbei zeigten insgesamt 21 Patienten (55 %) Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie. 6 Patienten (15,8 %) wiesen den Schweregrad 1 auf, 11 Patienten (29 %) Schweregrad 2, und 4 Patienten (10,5 %) Schweregrad 3. Die restlichen 17 Patienten zeigten keine klinischen Zeichen einer HE.

Die Laborwerte, die vor Beginn der Therapie, also an Tag 0 erfasst wurden, werden in Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt (Tabelle 3.2). Die Angaben beziehen sich auf die Menge aller Behandlungszyklen (n = 38). Einige Parameter konnten nicht bei allen Studienpatienten erhoben werden. So lag z.B. in nur 15 Fällen ein 24h-Sammelurin und die Kreatinin-Clearance vor. Die Kreatinin-Werte lagen in einem Bereich zwischen 1,5 und 7,1 mg/dl. Der Mittelwert betrug $3,0 \pm 1,3$ mg/dl. Die Harnstoffwerte lagen in einem Bereich zwischen 8,0 und 115,0 mg/dl, der Mittelwert betrug $54,8 \pm 24,9$ mg/dl. Die Bilirubin-Werte lagen im Mittel bei $10,2 \pm 12,7$ mg/dl. Der Quick-Wert lag im Durchschnitt bei $55 \pm 21,2$ %, die Thrombozytenkonzentration bei $98600 \pm 639000/\mu\text{l}$.

3.1.1 Patientencharakteristik in der Übersicht

Tabelle 3.1 Baseline Charakteristik der Studiengruppe

Baseline Charakteristik (n = 30)		
Mittleres Alter	M ± SD	52,8 ± 10,1
Geschlecht	Männlich (%)	53
	Weiblich (%)	47
Ätiologie	Äthyltoxisch	21
	Chr. Virushepatitis	6
	äthyltoxisch + andere	2
	Autoimmunhepatitis	1
Vorerkrankungen	Diabetes mellitus	5
	Kardiale VE	3
	Pulmonale VE	3
	Art. Hypertonus	5
	Hepatozelluläres Karzinom	3

Tabelle 3.2 Klinische Daten und Laborwerte

Klinische- und Laborparameter an Tag 0 aller Behandlungszyklen (n = 38)			
Sonographie	Massiv	31	
Aszites	wenig bis mäßig	7	
	kein	0	
hepatische	Kein	17	
Enzephalopathie	Grad 1 oder 2	17	
	Grad 3 oder 4	4	
HRS Typ	1	32	
	2	6	
Child-Pugh- Stadium	A	0	
	B	5	
	C	33	
		M ± SD	Min - Max
Child Score		11,2 ± 2,0	7 - 15
MELD Score		26,8 ± 7,8	13,0 - 40,0
Kreatinin (mg/dl)		3,0 ± 1,3	1,5-7,1
Harnstoff (mg/dl)		54,8 ± 24,9	8,0 - 115,0 n=33
Natrium (mmol/l)		131,9 ± 6,3	116 - 150
Kalium (mmol/l)		4,3 ± 0,7	3,4 - 6,4
Bilirubin (mg/dl)		10,2 ± 12,7	0,5 - 38,5
Albumin (g/l)		28,5 ± 5,9	19,0 - 41,0
Thrombozyten (1000/μl)		98,6 ± 63,9	26,0 - 273,0
Quick-Wert (%)		55,0 ± 21,2	13,0 - 105,6 n=37
INR		1,7 ± 0,6	1,0 - 4,1 n=37
GOT (U/l)		78,7 ± 56,7	22,0 - 333,0
GPT (U/l)		37,9 ± 26,7	10,0 - 140,0
AP (U/l)		156,6 ± 101,9	34,0 - 497,0 n=20
GGT (U/l)		119,0 ± 132,9	23,0 - 680,0
Urin-Na (mmol/24)		10,8 ± 13,7	2,0 - 54,0 n=15
GFR (ml/min)		20,2 ± 10,8	10,0 - 47,0 n=15

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Therapieansprechen: Erfolgreiche Behandlungen und Rezidive

Insgesamt wurden 30 Patienten, bei denen ein HRS festgestellt wurde, mit Terlipressin und Albumin behandelt. Aufgrund von Therapierezidiven in 4 Fällen bzw. Behandlungswiederholungen in 2 Fällen wurden insgesamt 38 Behandlungszyklen dokumentiert. Im Folgenden wird daher zwischen der Gruppe der *Patienten* (n = 30) und der Gruppe der *Behandlungszyklen* (n = 38) unterschieden.

Eine Remission bzw. ein Therapieerfolg wurde definiert als eine Reduktion des Serum Kreatinin-Wertes $\leq 1,5$ mg/dl über mindestens 48 Stunden.

3.2.1.1 Therapieansprechen bezogen auf die Patienten

Insgesamt kam es bei 18 von 30 Patienten (60 %) ausschließlich zu einem Ansprechen auf die Therapie, bei 9 Patienten (30 %) versagte die Therapie, bei 3 Patienten (10 %) ereignete sich sowohl Ansprechen, als auch Nicht-Ansprechen.

20 der 30 Patienten konnten zunächst erfolgreich behandelt werden, während 10 Patienten nicht auf die Therapie ansprachen. Bei 2 Patienten, in denen der erste Therapieversuch scheiterte, wurde ein erneuter Therapieversuch unternommen. Hierbei stellte sich bei einem von zwei erneuten Therapieversuchen ein Behandlungserfolg ein.

Rezidive

4 von 20 Patienten erlitten ein Rezidiv des HRS (Wiederanstieg des Kreatinin-Wertes $> 1,5$ mg/dl). Diese Patienten wurden dann nach gleichem Schema mit Terlipressin behandelt: Bei 2 Patienten waren die Rezidivbehandlungen erfolgreich, bei einem Patienten blieb sie erfolglos, und bei einem weiteren Patienten war die erste Rezidivbehandlung erfolgreich, die zweite blieb jedoch ohne Erfolg. Insgesamt kam es in 4 von 6 Rezidivbehandlungen des HRS zum erneuten Therapieansprechen (67 %).

Das jeweilige Zeitintervall zwischen Therapieende und dem Auftreten eines Rezidivs lag in unserer Studiengruppe zwischen 7 und 64 Tagen. Im Mittel betrug die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs $22 \pm 21,2$ Tage.

3.2.1.2 Therapieansprechen bezogen auf die Behandlungszyklen

Betrachtet man die Menge aller *Behandlungen*, zeigte sich die Therapie in 25 von 38 Behandlungen, also in 66 % der Fälle, als erfolgreich. Diese Gruppe soll im Folgenden als die Gruppe der **Ansprecher** bezeichnet werden. In den restlichen 13 Behandlungszyklen (34 %) kam es nicht zum Eintritt der Erfolgskriterien. Diese Gruppe stellt die **Nicht-Ansprecher** dar. Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über das Therapieansprechen bezogen auf die Einzelbehandlungen.

Tabelle 3.3 Therapieansprechen

	<u>Ansprecher</u>	<u>Nicht-Ansprecher</u>
Therapieansprechen (n = 38)		
1. Behandlungszyklus	20 (53 %)	10 (26 %)
2. Behandlungszyklus	4 (10 %)	2 (5 %)
3. Behandlungszyklus	1 (3 %)	1 (3 %)
Gesamt	25 (66 %)	13 (34 %)

3.2.2 Behandlungsdauer

Für die Gruppe der Ansprecher und die Gruppe der Nicht-Ansprecher wurde die Behandlungsdauer ausgewertet. Im Folgenden werden Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung, Median und die Quartile Q1 (25%-Quartil) und Q3 (75%-Quartil) angegeben. Die graphische Darstellung erfolgt anhand von Boxplots (Tabelle 3.4 und Abbildung 3.6).

Die mittlere Behandlungsdauer der Ansprecher Gruppe lag bei $6,5 \pm 4,9$ Tagen. Die mittlere Behandlungsdauer der Nicht-Ansprecher Gruppe betrug $8,3 \pm 6,3$ Tage. Der Mann-Whitney U Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Verteilungen ($p = 0,48$).

Um die Bedeutung der Behandlungsdauer für das Outcome der Therapie zu untersuchen, wurde die Methode einer Kaplan-Meier Schätzung angewendet (Tab. 3.5 und Abb. 3.7). Diese dient zum Schätzen der Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Versuchsobjekt ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines Zeitintervalls eintritt bzw. nicht eintritt. In unserem Fall galt es die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, mit der ein Therapieerfolg innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls sicher eintritt.

In unserer Studie konnte eine mit zunehmender Behandlungsdauer steigende Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Therapieerfolgs gezeigt werden. So liegt die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission an Tag 6 bei 48 % (95% CI 0,33-0,67) und an Tag 11 bei 67 % (95% CI 0,50-0,83). Wie in Abbildung 3.7 zu sehen, konnte in 4 Therapiezyklen nach einer Behandlungsdauer von mehr als 15 Tagen ein Therapieerfolg erzielt werden. So liegt die Wahrscheinlichkeit einer Remission an Tag 17 bei 84 % (95% CI 0,64-0,96).

Tabelle 3.4 Behandlungsdauer

	Nicht-Ansprecher (n = 13)	Ansprecher (n = 25)	p- Wert
Behandlungsdauer (Tage)			
Min.	2	2	0,48
Max.	20	19	
Median	5	5	
Mittelwert	8,3	6,5	
SD	6,3	4,9	
Q1	4	3	
Q3	15	8	

Abbildung 3.6 Behandlungsdauer

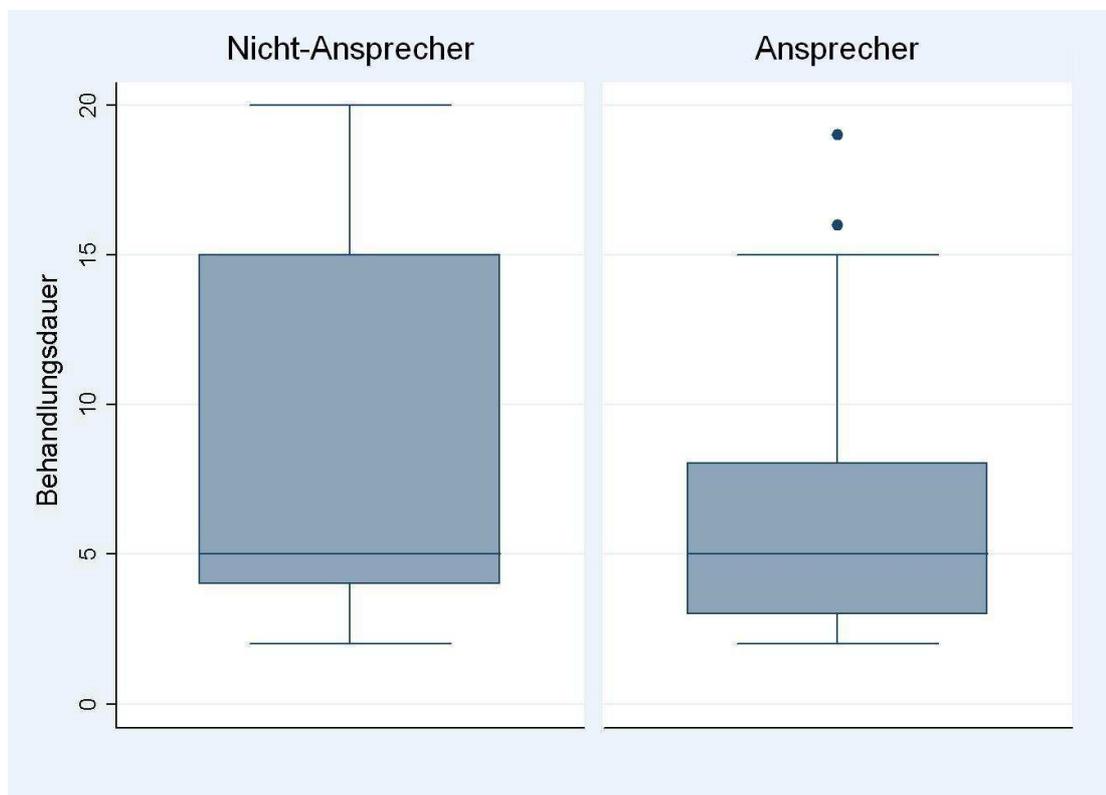


Tabelle 3.5 Kaplan-Meier Tabelle

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Failure Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
2	38	3	1	0.0789	0.0437	0.0262	0.2251
3	34	4	2	0.1873	0.0639	0.0940	0.3533
4	28	1	3	0.2163	0.0679	0.1144	0.3868
5	24	4	1	0.3469	0.0822	0.2125	0.5324
6	19	4	1	0.4844	0.0891	0.3279	0.6687
7	14	1	0	0.5213	0.0900	0.3602	0.7033
8	13	2	0	0.5949	0.0900	0.4277	0.7685
9	11	1	0	0.6317	0.0890	0.4630	0.7992
10	10	0	1	0.6317	0.0890	0.4630	0.7992
11	9	1	0	0.6727	0.0880	0.5017	0.8331
15	8	1	1	0.7136	0.0860	0.5420	0.8649
16	6	1	2	0.7613	0.0839	0.5876	0.9014
17	3	1	0	0.8409	0.0857	0.6447	0.9618
19	2	1	0	0.9204	0.0707	0.7197	0.9935
20	1	0	1	0.9204	0.0707	0.7197	0.9935
		25	13				

Erläuterung der Tabelle 3.5:

Time: Tag im Verlauf (Verlaufszeitpunkte)

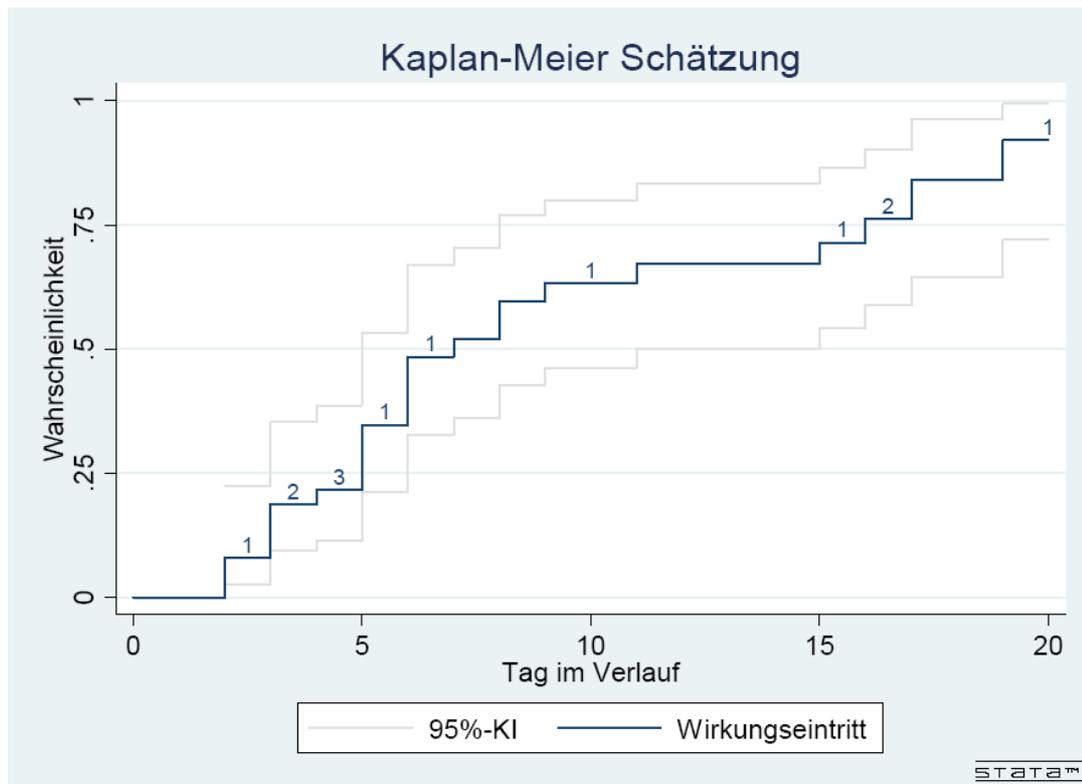
Beg. Total: Anzahl der Zyklen, die zum gegebenen Verlaufszeitpunkt noch betrachtet werden.

Fail: Anzahl der Zyklen, bei denen zum gegebenen Verlaufszeitpunkt die Wirkung eintritt (Kreatinin \leq 1,5mg/dl).

Net Lost: Anzahl der Zyklen, bei denen die Behandlung zum gegebenen Zeitpunkt abgebrochen wird, ohne dass eine Wirkung eingetreten ist.

Failure-Function: Wahrscheinlichkeit, dass bis zu diesem Zeitpunkt eine Wirkung eingetreten ist.

Abbildung 3.7 Kaplan-Meier Schätzung



Erläuterung Abbildung 3.7

Die Ebenen zeigen die fail Funktion: Anzahl der Zyklen, bei denen zum gegebenen Zeitpunkt die Wirkung (Therapieerfolg) eintritt.

Die Zahlen über den Stufen zeigen die drop outs während der Behandlung.

Die helleren Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

3.2.3 Dosen

Für die Studiengruppe wurden die durchschnittlichen Dosierungen für Terlipressin und Albumin ausgewertet. Die mittlere Terlipressin Dosis der Ansprecher Gruppe lag bei $3,9 \pm 1,3$ mg/Tag, die der Nicht-Ansprecher Gruppe bei $3,4 \pm 1,4$ mg/Tag. Der Mann-Whitney U Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,38$).

Die mittlere Albumindosis lag innerhalb der Ansprecher bei $29 \pm 16,9$ g/Tag und bei den Nicht-Ansprechern bei $25 \pm 12,8$ g/Tag. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,39$).

Die Ergebnisse werden in den Tabellen 3.6 und 3.7 und den Abbildungen 3.8 und 3.9 zusammengefasst.

Tabelle 3.6 Dosis Terlipressin

	Nicht-Ansprecher (n = 13)	Ansprecher (n = 25)	p- Wert
Mittlere Dosis Terlipressin (mg/Tag)			
Min.	1,38	1,75	0,38
Max.	6	6,75	
Median	3,5	3,8	
Mittelwert	3,4	3,9	
SD	1,4	1,3	
Q1	2,25	3,25	
Q3	4	4	

Abbildung 3.8 Dosis Terlipressin

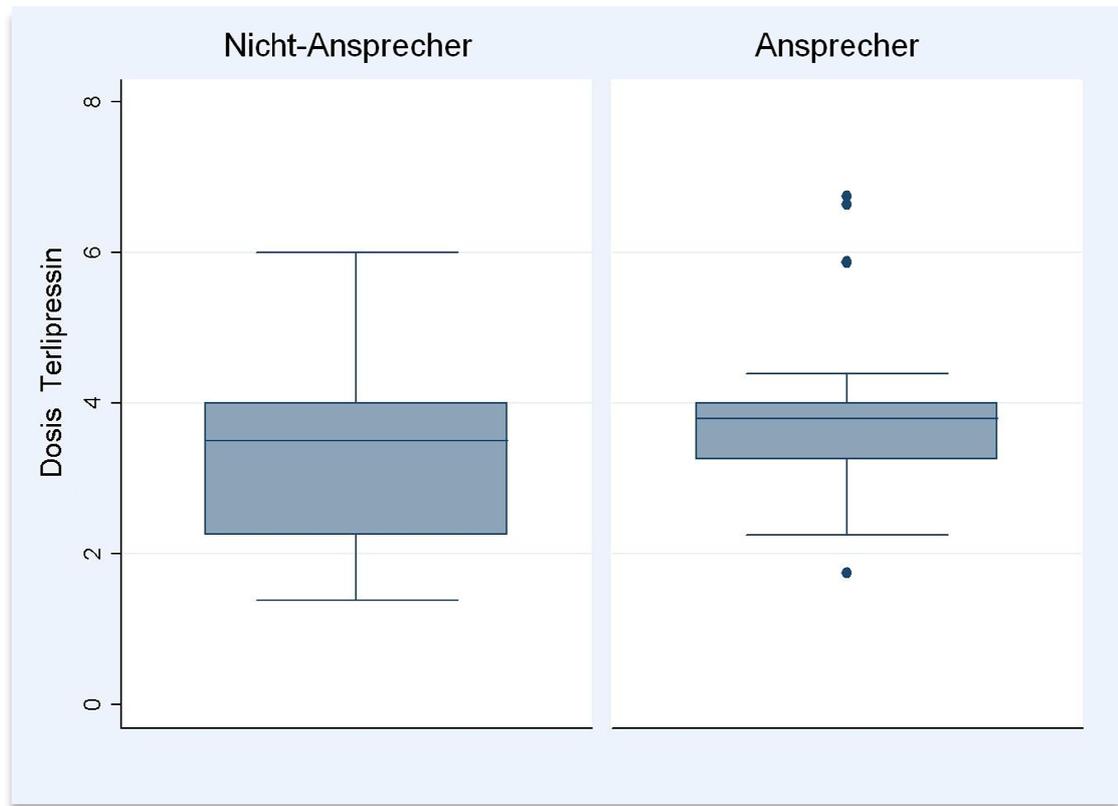
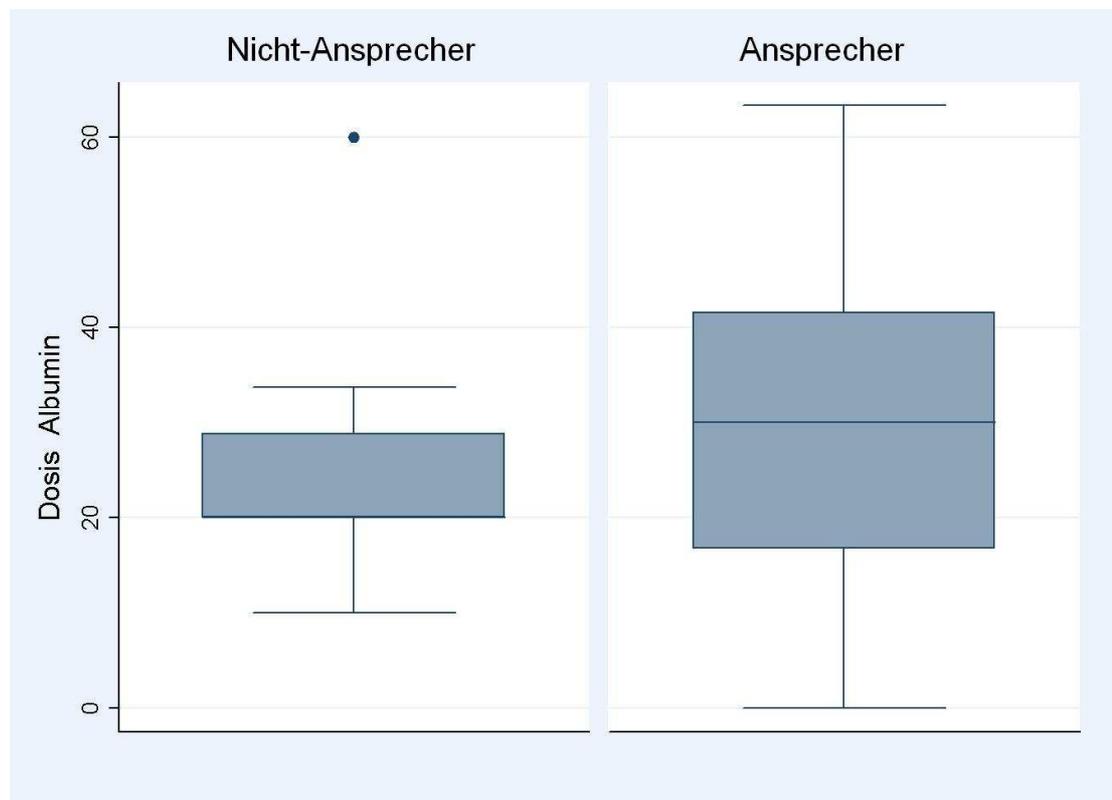


Tabelle 3.7 Dosis Albumin

	Nicht-Ansprecher (n = 13)	Ansprecher (n = 25)	p- Wert
Mittlere Albumindosis (g/Tag)			
Min.	10	0	0,39
Max.	60	63,3	
Median	20	30	
Mittelwert	24,6	28,5	
SD	12,8	16,9	
Q1	20	16,7	
Q3	28,75	41,6	

Abbildung 3.9 Dosis Albumin



3.2.4 Prädiktive Faktoren

Die Untersuchung prädiktiver Faktoren hatte das Ziel, bestimmte Parameter zu identifizieren, die eine Korrelation mit einem positiven Therapieverlauf aufwiesen (Tab. 3.8). Die Untersuchung erfolgte mithilfe des Cox Regressions-Modells. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand bei p-Werten < 0.05 . Im Folgenden werden der p-Wert und das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Insgesamt konnte bei drei klinischen Parametern ein statistisch signifikanter Zusammenhang belegt werden. So galten ein niedriger Kreatinin-Wert [p 0,01 (0,3 - 0,85)], der HRS Typ 2 [p 0,04 (1,04 - 9,93)], sowie ein niedriger MELD Score [p 0,01 (0,87 - 0,98)] als prädiktive Faktoren für einen Behandlungserfolg. Alle anderen klinischen Parameter zeigten keine

signifikante Assoziation mit einem positiven Outcome. Als „grenzwertiges“ Ergebnis kann der Parameter Harnstoff betrachtet werden: p 0,08 (0,97 - 1). Ebenfalls mittels Cox Regressionen untersucht, zeigte die kumulative Terlipressindosis, sowie die Behandlungsdauer in Tagen einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Therapie [p 0,01 (0,93 - 0,98)] und [p 0,01 (0,4 - 0,7)]. Die mittlere Albumindosis hingegen hatte keinen Einfluss auf das Outcome [p 0,55 (0,96 - 1,02)].

Tabelle 3.8 Prädiktive Faktoren

Parameter	p-Wert (95% CI)	Hazard Ratio
CHILD Stadium	0,81 (0,25 - 2,94)	0,9
MELD Score	0,01 (0,87 - 0,98)	0,9
HRS Typ (I, II)	0,04 (1,04 - 9,93)	3,2
Serum Kreatinin	0,01 (0,3 - 0,85)	0,5
Serum Natrium	0,87 (0,93 - 1,09)	1,0
Serum Kalium	0,68 (0,49 - 1,59)	0,9
Serum Harnstoff	0,08 (0,97 - 1)	1,0
Diurese (Ausfuhr)	0,55 (1)	1,0
Mittlere Albumindosis	0,55 (0,96 - 1,02)	1,0
Gesamtdosis Terlipressin	<0,01 (0,93 - 0,98)	1,0
Behandlungsdauer	<0,01 (0,4 - 0,7)	0,5

3.2.5 Komplikationen

In diesem Kapitel sollen die wesentlichen Komplikationen, die unmittelbar vor und während der Behandlung des HRS auftraten, dargestellt werden. Die Komplikationen wurden in Gruppen zusammengefasst und werden in Tabelle 3.9 dargestellt. Unter Infektionen wurden die spontan bakterielle Peritonitis, Sepsis, und andere Infektionen, die mit hohen Entzündungszeichen

vergesellschaftet waren, zusammengefasst. Unter Blutungskomplikationen wurden Ösophagusvarizenblutungen und andere GI-Blutungen zusammengefasst.

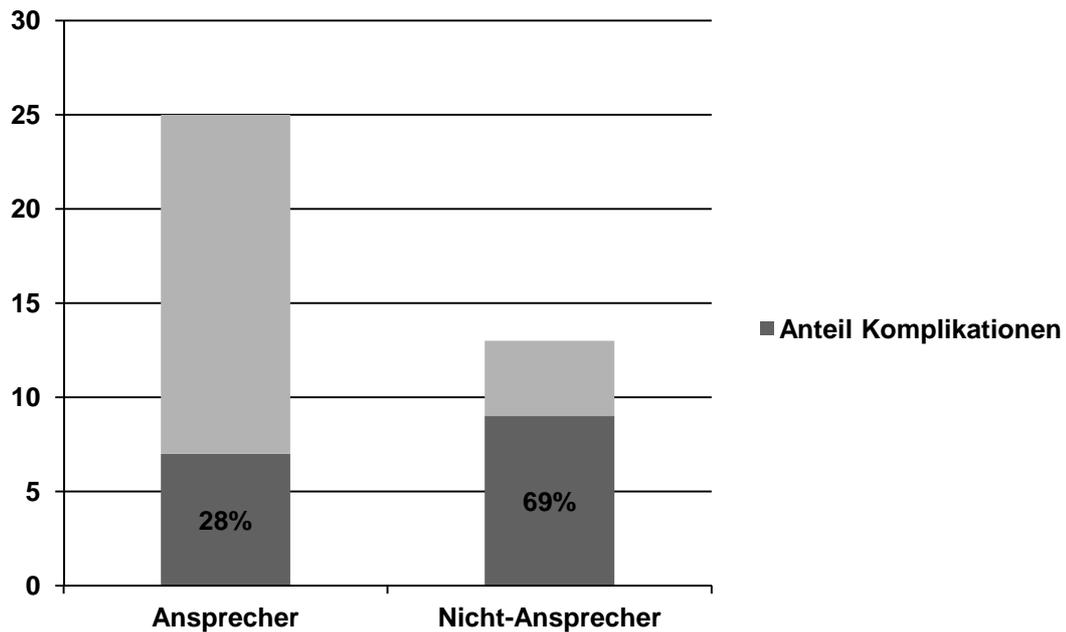
Insgesamt konnten in 16 von 38 Therapieverläufen (42,1 %) Komplikationen beobachtet werden. Da bei einigen Patienten mehrere Komplikationen vorlagen, ist die Summe der einzelnen Komplikationen größer als die Anzahl der Verläufe mit Komplikationen. In der Gruppe der Ansprecher kam es in insgesamt 7 der 25 Therapieverläufe zu Komplikationen. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 28 %. Die häufigsten Komplikationen waren Infektionen. Sie kamen bei insgesamt 5 Verläufen vor. Am zweithäufigsten waren gastrointestinale Blutungen - bei 4 Patienten.

In der Gruppe der Nicht-Ansprecher kam es bei insgesamt 9 von 13 Verläufen zu Komplikationen. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 69,2 %. Bei 4 Patienten kam es zu Infektionen, bei weiteren 4 Patienten kam es zu Infektionen *und* Blutungskomplikationen, und 1 Patient entwickelte eine kardiopulmonale Dekompensation.

Tabelle 3.9 Komplikationen

Komplikationen	Ansprecher (n = 25)	Nicht- Ansprecher (n = 13)	Gesamt (n = 38)
Infektionen gesamt	5	8	13
- SBP	4	2	
- Sepsis	-	2	
- Andere	1	4	
Blutungen	4	4	8
Kardiopulmonale Dekompensation	1	1	2
Therapieverläufe mit Komplikationen	7 (28 %)	9 (69 %)	16 (42,1 %)

Abbildung 3.10 Komplikationen im Vergleich



3.3 Klinischer Verlauf

3.3.1 Überleben und Todesursachen

Zur Untersuchung der Sterblichkeit wurden die Patientendaten bis Ende April 2007 ausgewertet. Bis zu diesem Zeitpunkt verstarben insgesamt 14 Patienten an den Folgen ihrer Erkrankung. 16 Patienten überlebten bis zum Ende des follow up.

Die Überlebenszeit wurde ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des HRS bemessen. Bei 3 Patienten liegen keine Daten in der Langzeitbeobachtung über 6 Monate vor, sodass hier die Patientenzahl auf $n = 27$ reduziert ist.

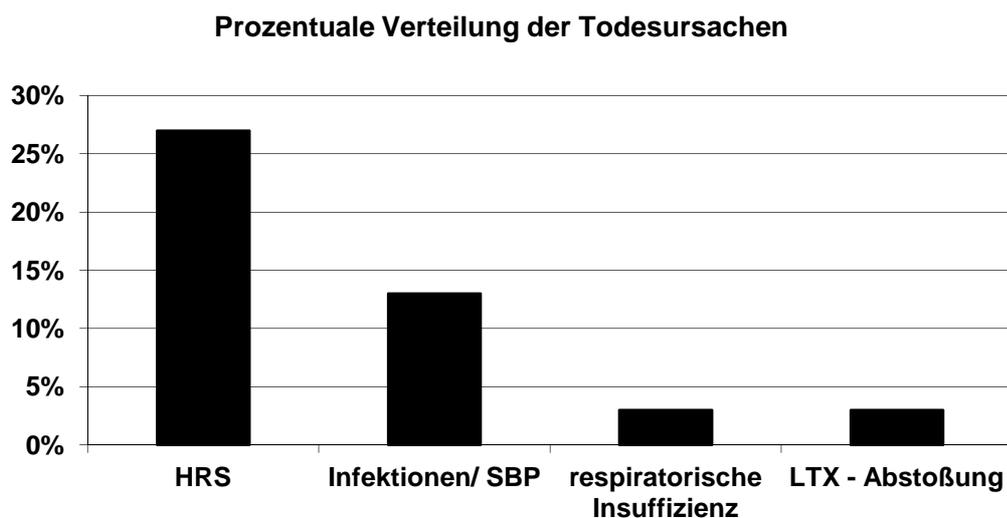
2 Patienten verstarben innerhalb des ersten Monats nach Erstdiagnose des HRS. 3 Patienten verstarben innerhalb von 2 Monaten, weitere 3 innerhalb von 3 Monaten, ein Patient innerhalb von 4 Monaten, einer innerhalb von 5 Monaten, ein weiterer innerhalb von 6 Monaten. Die restlichen 16 Patienten überlebten einen Zeitraum von 6 Monaten.

Die 6-Monats-Überlebensrate für die gesamte Studiengruppe liegt folglich bei 59 % (16/27). Für die Patienten mit positivem Therapieansprechen ergab sich eine 6-Monats-Überlebensrate von 67 %, für Patienten ohne Therapieansprechen eine 6-Monats-Überlebensrate von 45 %.

Betrachtet man das LTX freie Überleben, so ergab sich für die Patienten mit Therapieansprechen eine LTX freie 6-Monats-Überlebensrate von 40 % bzw. 22 % für die Patienten ohne Therapieansprechen.

Die Todesursachen waren im Wesentlichen auf die Grunderkrankung zurückzuführen. So verstarben 8 Patienten (27 %) an den Folgen des HRS, bei 4 Patienten (13 %) führten Infektionen bzw. eine spontan bakterielle Peritonitis zum Tode. Ein Patient (3 %) verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz, ein weiterer an den Folgen einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation (3 %). Abbildung 3.11 zeigt die prozentuale Verteilung der Todesursachen.

Abbildung 3.11 Todesursachen



3.3.2 Dialyse

Bei 4 Patienten, bei denen es nicht zum Erfolg der Therapie mit Terlipressin kam, wurde unmittelbar eine Dialysetherapie durchgeführt. Bei 3 dieser Patienten war die Dialysetherapie nicht erfolgreich. Die Patienten verstarben innerhalb kurzer Zeit. Ein Patient konnte durch die Dialysetherapie erfolgreich behandelt werden, sodass das HRS zur Remission kam. Lediglich ein Patient, der zwar zuvor erfolgreich mit Terlipressin behandelt werden konnte, wurde im weiteren klinischen Verlauf dialysiert.

3.3.3 Lebertransplantation

Bis zum Ende des follow up wurde bei 8 der 30 Patienten (27 %) eine Lebertransplantation durchgeführt. 4 Patienten aus dieser Gruppe (13%) konnten zuvor erfolgreich mit Terlipressin therapiert werden, 2 Patienten (7 %) sprachen vorher nicht auf die Therapie an, und weitere 2 Patienten (7 %) wurden mehrfach behandelt und zeigten ein gemischtes Ansprechen. Einer dieser Patienten erhielt insgesamt 3 Behandlungszyklen, er wurde bis zum Tag der Lebertransplantation mit Terlipressin behandelt.

Die Zeitspanne zwischen der Erstbehandlung des HRS und der Lebertransplantation lag zwischen 2 und 6 Monaten. Die mittlere Dauer betrug $3,6 \pm 1,3$ Monate.

3.3.4 Klinischer Verlauf im Überblick

Tabelle 3.10 Klinischer Verlauf im Überblick

	Patienten mit Therapieerfolg	Patienten ohne Therapieerfolg	Patienten mit gemischtem Ansprechen	Gesamt
	n=18	n=9	n=3	n=30
Dialyse im Verlauf	1	4	-	5
LTX	4	2	2	8
6-Monats Überleben	12 (67%)	4 (45%)	-	11

4 Diskussion

Die medikamentöse Behandlung des hepatorenenalen Syndroms stellt eine schwierige Aufgabe in der klinischen Praxis dar. Eine Vielzahl vergangener klinischer Studien konnte die Wirksamkeit von Terlipressin und Albumin bei Patienten mit HRS nachweisen (Hadengue 1998, Duhamel 2000, Uriz 2000, Mulkay 2001, Colle 2002, Halimi 2002, Moreau 2002, Ortega 2002, Danalioglu 2003, Solanki 2003, Angeli 2006, Sanyal 2006, Alessandria 2007, Testro 2007, Sanyal 2008, Martín-Llahí 2008, Sharma P 2008).

Ziel dieser Studie war es, die Behandlung mit Terlipressin und Albumin hinsichtlich der Therapiedauer, der Dosierungen und möglicher prädiktiver Faktoren für das Ansprechen zu analysieren. Diese Fragen sind bislang nicht vollständig geklärt oder werden oftmals kontrovers diskutiert (Salerno 2007).

4.1 Therapieergebnisse

4.1.1 Therapieansprechen

Die in Kapitel 3.2 dargestellten Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass Terlipressin in Kombination mit Albumin eine wirksame medikamentöse Therapie in der Behandlung des HRS darstellt. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Therapie in 25 von 38 Behandlungszyklen (66 %) in der Lage war, eine Remission des HRS herbeizuführen. Bei 18 von 30 Patienten (60 %) gelang das Erreichen einer kompletten Remission, bei 9 Patienten (30 %) schlug die Therapie fehl und bei 3 Patienten, die mehrfach behandelt wurden, zeigte sich ein gemischtes Ansprechen (10 %).

Beim Vergleich der Ansprechraten unserer Arbeit mit den Daten aus der Literatur ist es von Bedeutung, die jeweiligen Definitionskriterien eines Therapieerfolges zu berücksichtigen. Die in unserer Studie verwendeten Kriterien einer kompletten Remission bzw. einer partiellen Remission des HRS entsprechen den aktuellen Kriterien des International Ascites Club von 2007 (Salerno 2007). Demnach ist eine komplette Remission definiert als das Erreichen eines Kreatinin-Wertes $\leq 1,5\text{mg/dl}$ über 48 Stunden. Relativ

neu an dieser Stelle ist die feste Einbindung des Begriffs einer partiellen Remission des HRS. Es besteht definitionsgemäß bei einem Abfall der Kreatinin-Werte $\geq 50\%$ bezogen auf den Wert vor Therapiebeginn, jedoch ohne Erreichen eines Kreatinin-Wertes von 1,5 mg/dl. Die Verwendung dieses Kriteriums dient vor allem der Identifizierung von Patienten mit sehr hohen initialen Kreatinin-Werten, bei denen die vasokonstriktive Therapie die Kreislauf- und Nierenfunktion tendenziell zu verbessern scheint, das Erreichen einer kompletten Remission jedoch evtl. eine längere Therapiedauer verlangt. Aus diesem Grund erachten wir dieses Kriterium im Sinne einer Entscheidungshilfe für eine mögliche Ausdehnung der Therapiedauer als sehr sinnvoll.

Die Ansprechraten unserer Studie decken sich zum größten Teil mit den Angaben aus der Literatur. Die ersten Untersuchungen zu dieser Thematik waren retrospektiver Natur und konnten einen positiven Einfluss von Terlipressin auf die Nierenfunktion zeigen: Moreau und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv 99 Patienten mit einem HRS Typ 1. Bei 53 von 91 Patienten (58 %) konnte eine komplette Remission des HRS erreicht werden (Moreau 2002). Die Kriterien für eine Remission waren dieselben wie in unserer Studie. Im Vergleich zeigt sich eine um etwa 10 % höhere Erfolgsquote in unserer Studiengruppe, bei allerdings auch niedrigerer Fallzahl und unter Einschluss von Patienten mit einem HRS Typ 2.

Andere retrospektive Untersuchungen zeigen ähnliche Ansprechraten von 61 % bzw. 72 % (Colle 2002, Halimi 2002). Allerdings muss die geringe Fallzahl und die damit verbundene geringere Aussagekraft dieser Studien berücksichtigt werden.

Mittlerweile erschienen erste prospektive Studien, die den Effekt von Terlipressin bei Patienten mit HRS letztlich beweisen. In einer randomisierten und doppel-blind angelegten Studie verglichen Sanyal und Mitarbeiter die Wirkung von Terlipressin mit Placebo (Sanyal 2008). Hierbei wurden sowohl der Terlipressin Gruppe, als auch der Placebo Gruppe Albumin in gleicher Dosierung verabreicht. In der Terlipressin Gruppe sprachen 19 von 56 Patienten (34 %) auf die Therapie an, während es in der Placebo Gruppe nur 7 Patienten (12,5 %) waren ($p < 0,05$). Als mögliche Ursache für die im Vergleich zu anderen Studien relativ geringe Erfolgsrate der Terlipressin

Gruppe gaben Sanyal und Mitarbeiter die überproportional hohe Zahl an Patienten mit einem Kreatin-Wert $\geq 7,0$ mg/dl und eine möglicherweise zu kurze Behandlungsdauer an.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine prospektive Studie von Martín-Llahí aus 2008. Analog zu o.g. Studie wurden insgesamt 46 Patienten mit HRS entweder der Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin oder der alleinigen Albumin Therapie zugeordnet. In der Terlipressin Gruppe sprachen 10 von 23 Patienten (44 %) auf die Therapie an, während es in der Albumin Gruppe nur in 2 von 23 Fällen (9 %) zu einer Remission kam. Auch hier konnte mit Terlipressin ein signifikant besseres Ergebnis erzielt werden (Martín-Llahí 2008).

Eine Metaanalyse von 14 Studien, die den Effekt von Terlipressin bei Patienten mit HRS untersuchten, ergab eine Therapieerfolgsrate von 54 % (154 von 284). Allerdings sind bei dieser Analyse nur Patienten mit einem HRS Typ 1 berücksichtigt worden (Salerno 2007).

Die Bedeutung von Albumin als Begleitmedikation in der vasokonstriktiven Therapie des HRS konnte in einer Arbeit von 2002 gezeigt werden. Ortega und Mitarbeiter verglichen die Wirksamkeit von Terlipressin mit der Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin. Die Kombinationstherapie zeigte sich in 10 von 13 Fällen (77 %) als erfolgreich, während die alleinige Terlipressintherapie nur in 2 von 8 Fällen (25 %) erfolgreich war. Einziger prädiktiver Faktor für ein Therapieansprechen war in diesem Fall die zusätzliche Gabe von Albumin (Ortega 2002).

Zusammenfassend kann der Literatur entnommen werden, dass Terlipressin die Nierenfunktion bei mehr als 50 % der Patienten mit einem HRS verbessert. Albumin stellt dabei eine wichtige Co-Medikation dar und kann die Wirkung von Terlipressin auf die Nierenfunktion steigern. Tabelle 4.1 zeigt einen Überblick der aktuellen Studienlage.

Rezidivbehandlungen

Gemäß den Kriterien des International Ascites Club ist ein Rezidiv des HRS definiert als Wiederanstieg des Kreatinin-Wertes auf $> 1,5$ mg/dl nach Beendigung der Therapie (Salerno 2007). Dieses Kriterium wurde auch in der hier vorliegenden Studie verwendet. In unserer Studie erlitten insgesamt

4 von 20 Patienten ein Rezidiv nach Beendigung der Therapie, zwei von ihnen hatten sogar mehrmalige Rezidive. Dies entspricht einer Rezidivrate von ca. 20 %. Die Rezidive traten im Durchschnitt nach 22 ± 21 Tagen auf und konnten in 4 von 6 Fällen durch eine Wiederbehandlung nach gleichem Schema erfolgreich therapiert werden.

Der Vergleich mit der Literatur ergibt, dass Rezidivraten von ca. 20 % nach Terlipressin Therapie durchaus üblich sind. Dabei schwanken die Angaben mitunter deutlich, was zum einen an den unterschiedlichen Definitionen eines Rezidivs, und zum anderen an den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen liegen dürfte. Sanyal und Mitarbeiter berichten über 1 Rezidiv von 19 zuvor behandelten Patienten (5 %). Die erneute Therapie mit Terlipressin war in diesem Fall erfolgreich (Sanyal 2008). Martín-Llahí und Mitarbeiter beschrieben 1 Rezidiv von 10 Fällen (10 %), und Ortega und Mitarbeiter verzeichneten in einer dreimonatigen Nachuntersuchung bei 2 von insgesamt 10 Patienten (20 %) ein Rezidiv. Auch hier gelang in beiden Fällen eine Remission des HRS durch die erneute Therapie mit Terlipressin und Albumin (Martín-Llahí 2008, Ortega 2002).

Insgesamt unterstreichen die bisherigen Studien die relativ gute Therapierbarkeit von Rezidiven durch die erneute Terlipressin Behandlung und bestätigen unsere Ergebnisse.

Prinzipiell stellt sich die Frage nach Therapieoptionen zur Prävention eines HRS bzw. eines Rezidivs. Bei einem Großteil der erfolgreich therapierten Patienten bleibt die Nieren- und Kreislauffunktion zwar über längere Zeit stabil, dennoch muss der Gesundheitszustand in der weiteren Betreuung der Patienten als labil angesehen werden. Eine engmaschige Kontrolle der Retentionsparameter und der Elektrolyte ist notwendig, um erneute Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen. Vor allem die HRS auslösenden Ereignisse wie z.B. die SBP müssen frühzeitig erkannt und behandelt werden. An dieser Stelle sollte auf die präventive Gabe von Albumin in der Behandlung der SBP hingewiesen werden. Sort und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Kombination aus antibiotischer Behandlung und der zusätzlichen Gabe von Albumin die Inzidenz des HRS signifikant senkt und das Überleben erhöht (Sort 1999). Sicherlich stellt dies eine sehr

kostenintensive Maßnahme dar, deren Umsetzung im klinischen Alltag schwierig sein dürfte.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Implantation eines TIPS. Kontraindikationen wie hepatische Enzephalopathie, hohe Bilirubin Werte (≥ 5 mg/dl) oder ein Child Pugh Score > 11 limitieren den Einsatz bei vielen Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf oder in der Akutphase des HRS (Salerno 2007). Neuere Konzepte sehen den Einsatz daher vor allem bei Patienten mit refraktärem Aszites oder einem HRS Typ 2 (Testino 2003). Eine weitere Option zum Erreichen eines Langzeiterfolges wird in der stufenweisen Therapie mit Vasokonstriktoren und Albumin und der anschließenden TIPS-Implantation gesehen (Salerno 2007).

Eine wichtige Erkenntnis unserer Arbeit ist, dass die Wiederbehandlung eines HRS-Rezidivs in der Mehrzahl der Fälle Erfolg versprechend ist, was insbesondere für Patienten, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, im Sinne einer Zeit gewinnenden Bridging Therapie von Bedeutung ist.

Tabelle 4.1 Studienübersicht

Autor, Jahr	Studientyp	Erfolgsrate
Duhamel, 2000	R	6/12 (50 %)
Colle, 2002	R	11/18 (61 %)
Halimi, 2002	R	13/18 (72 %)
Moreau, 2002	R	53/91 (58 %)
Danalioglu, 2003	R	3/7 (43 %)
Uriz, 2000	PU	7/9 (78 %)
Mulkay, 2001	PU	12/12 (100 %)
Angeli, 2006	PU	12/19 (63 %)
Ortega, 2002	PU	T+A: 10/13 (77 %) T: 2/8 (25 %)
Solanki, 2003	RK	T: 5/12 (42 %) P: 0/12 (0 %)
Sanyal, 2008	RK	T+A: 19/56 (34 %) A: 7/56 (12,5 %)
Martín-Llahí, 2008	RK	T+A: 10/23 (44 %) A: 2/23 (9 %)
Sharma P, 2008	RK	T+A: 10/20 (50 %) NA+A: 10/20 (50 %)
Neri, 2008	RK	T+A: 21/26 (80 %) A: 5/26 (19 %)
R=Retrospektiv PU=Prospektiv unkontrolliert RK=Randomisiert kontrolliert T=Terlipressin A=Albumin P=Placebo NA=Noradrenalin		

4.1.2 Behandlungsdauer

Ein weiteres Ziel unserer Studie war die Untersuchung der Behandlungsdauer. Der Vergleich der Behandlungsdauer zwischen der Gruppe der Ansprecher ($6,5 \pm 4,9$ Tage) und der Gruppe der Nicht-

Ansprecher ($8,3 \pm 6,3$ Tage) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,48$). Die durchschnittlich etwas längere Behandlungszeit der Nicht-Ansprecher könnte darin begründet sein, dass Patienten, bei denen keine zeitnahe komplette Remission eintrat, eine Verlängerung der Therapie unternommen wurde, um diese im Verlauf noch zu erreichen.

Der Kaplan-Meier Kurve (Abb. 3.7) ist zu entnehmen, dass ein Therapieerfolg überwiegend in den ersten 11 Tagen der Therapie zu erwarten ist (67%, 95% KI 0,5-0,8). Interessanterweise zeigte sich, dass durch eine Ausdehnung der Therapiedauer zwischen 15 und 20 Tagen eine Erhöhung der Remissionsraten erreicht werden konnte. Diese Feststellung ist nach unseren Kenntnissen bislang noch nicht beschrieben worden, und es gibt kaum Daten über die Langzeittherapie mit Terlipressin über mehr als 15 Tage (Salerno 2007).

1998 konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Terlipressin Behandlung für einen Zeitraum von 48 Stunden insgesamt nicht in der Lage war, eine Remission des HRS zu erreichen (Hadengue 1998). Neuere Studien deuteten dann auf eine längere Therapiedauer hin. So konnten Uriz und Mitarbeiter komplette Remissionen zwischen Tag 5 und Tag 15 der Terlipressin Therapie erreichen (Uriz 2000). Martín-Llahí und Sanyal legten in ihren prospektiven Studien eine maximale Therapiedauer von 14 bzw. 15 Tagen fest: In der Studie von Martín-Llahí zeigte sich eine deutliche Zunahme der Remissionsraten erst ab einer Therapiedauer von mehr als 8 Tagen, während weitere Remissionen bis einschließlich zum 15. Tag nach Therapiebeginn folgten. Die mediane Behandlungszeit bis zum Erreichen einer Remission betrug hier 11 Tage (95% KI 6,1-15,9) (Martín-Llahí 2008). In der Studie von Sanyal zeigte sich ein ähnliches Bild: Die Therapiedauer war auf maximal 14 Tage festgelegt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der Behandlungserfolge innerhalb der ersten 8 Tage erzielt wurde, weitere Behandlungserfolge jedoch bis zum einschließlich 14. Tag erreicht werden konnten.

Insgesamt bestätigen die bisherigen Daten unsere Ergebnisse dahingehend, dass die Behandlungsdauer mit Terlipressin bei Patienten mit HRS nicht pauschal festgelegt werden kann. Vielmehr muss im Einzelfall über die Fortsetzung bzw. den Abbruch der Therapie entschieden werden. Dabei

sollte allerdings eine Therapiedauer von wenigstens 7 Tagen angestrebt werden. Die Verwendung des Kriteriums einer partiellen Remission kann hierbei eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Frage nach Fortsetzung bzw. Abbruch der Behandlung sein. Eine Annäherung an diese Problematik fand sich in den Empfehlungen des International Ascites Club von 2007. Demnach sollte die Therapie nach 7 Tagen abgebrochen werden, wenn eine partielle Remission mit Reduktion des Kreatinin-Wertes um 50 % bei maximaler Dosis nicht erreicht wurde. Bei partiellem Ansprechen auf die Therapie sollte diese bis zum Erreichen einer kompletten Remission oder bis zu einer maximalen Therapiedauer von 15 Tagen fortgeführt werden (Salerno 2007).

Ob eine Ausdehnung der Therapiedauer über 15 Tage hinaus von Nutzen ist, so wie unsere Daten vermuten lassen, sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden, vor allem im Hinblick auf die bei uns vorliegende limitierte Anzahl der Patienten mit einer Therapiedauer von mehr als 15 Tagen.

4.1.3 Dosen

In unserer Studie wurde Terlipressin als Bolus verabreicht. Dabei wurde mit einer Dosierung von 1 mg alle 6 Stunden begonnen, im Falle eines Nicht-Ansprechens wurde die Dosis auf 2 mg alle 6 Stunden erhöht. In Kombination wurde Albumin verabreicht, initial 1g/kg/KG, danach wurde die Albumingabe mit 20 g/Tag bei Patienten mit einem KG < 70 kg, bei Patienten mit einem KG > 70 kg mit 40 g/Tag fortgeführt (Abb. 2.1).

Signifikante Unterschiede der Dosierungen zwischen den Ansprechern und den Nicht-Ansprechern konnten nicht belegt werden. Die tägliche Dosis des Terlipressins der Ansprecher betrug $3,9 \pm 1,3$ mg/Tag, die der Nicht-Ansprecher $3,4 \pm 1,4$ mg/Tag ($p = 0,38$). Dabei wurden die Dosen bis zu maximal 6,7 mg/Tag bei den Ansprechern, und bis zu 6 mg/Tag bei den Nicht-Ansprechern gesteigert.

Verglichen mit den Daten der Literatur liegen die täglichen Dosen des Terlipressins in einem sehr ähnlichen Bereich. Dabei wurde Terlipressin meist als i.v. Bolus in Abständen von 4-6 Stunden gegeben.

Die niedrigsten Dosen wurden in den Studien von Hadengue und Solanki verwendet. Hier erhielten die Patienten eine durchschnittliche Tagesdosis von 2 mg/Tag (Hadengue 1998, Solanki 2003). Solanki und Mitarbeiter konnten durch die Gabe von nur 1mg alle 12 Stunden eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich zur Placebo Gruppe zeigen. Allerdings war hier die Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission bzw. eines signifikanten Kreatininabfalls mit wenigstens 15 Tagen entsprechend länger als in anderen Studien.

Bei der Mehrzahl der klinischen Studien wurde den Patienten eine durchschnittliche Tagesdosis von ca. 3-5 mg/Tag - entsprechend den Daten unserer Studie - verabreicht (Uriz 2000, Moreau 2002, Mulkay 2001, Sharma 2008, Sanyal 2008, Ortega 2002). Insgesamt kann aus den Ergebnissen unserer Studie und den bisherigen Literaturdaten geschlossen werden, dass ein Therapieerfolg nicht primär von der täglichen Dosis des Terlipressins abzuhängen scheint.

Neben der Dosis des Terlipressins wurde auch die tägliche Dosis des Albumins ausgewertet. Hier ergab sich eine tägliche Dosis von $28,5 \pm 16,9$ g/Tag für die Gruppe der Ansprecher und eine Dosis von $24,6 \pm 12,8$ g/Tag für die Gruppe der Nicht-Ansprecher (nicht signifikant, $p = 0,39$). Auch die Regressionsanalyse konnte keinen Zusammenhang zwischen der täglichen Albumindosis und des Therapieansprechens aufzeigen ($p = 0,55$).

Grundsätzlich gilt die zusätzliche Gabe von Albumin als wichtige Begleitmedikation in der vasokonstriktiven Therapie und scheint die Ansprechraten zu erhöhen (Ortega 2002, Salerno 2007). Pathophysiologisch besteht bei Patienten mit HRS eine Verminderung des effektiven Blutvolumens. Eine Volumenexpansion mit Albumin scheint bei dieser Patientengruppe besonders geeignet. So wurde in den neuen diagnostischen Kriterien des International Ascites Club (Salerno 2007) eine Volumenexpansion mit Albumin anstelle von 1,5 l Kochsalzlösung über 24 Stunden – so wie es in unserer Studie noch erfolgte – vorgeschlagen. Im Verlauf der Therapie wird dann eine Tagesdosis von initial 1g/kg

Körpergewicht, gefolgt von einer täglichen Dosis von 20-40 g/Tag empfohlen. Um eine Flüssigkeitsüberladung mit der Gefahr eines Lungenödems oder übermäßiger Volumenbelastung des Herzens zu vermeiden, empfehlen einige Autoren die ZVD kontrollierte Gabe von Albumin (Fernandez 2004, Martín-Llahí 2008).

4.1.4 Prädiktive Faktoren

In unserer Studie galt ein niedriger MELD Score, ein niedriger Kreatinin-Wert, sowie der HRS Typ 2 als positive Prädiktoren für ein Therapieansprechen. Es muss angenommen werden, dass in unserer Studie der Basis Kreatinin-Wert (Hazard ratio 0,5) die maßgebliche Determinante eines Therapieerfolges ist, denn sowohl der MELD Score als auch der HRS Typ werden wesentlich durch den Kreatinin-Wert mitbestimmt: Während der HRS Typ 1 als rapider Verlauf mit Kreatinin-Werten $\geq 2,5$ mg/dl definiert ist, wird beim HRS Typ 2 ein Kreatinin-Wert von 2,5 mg/dl nicht überschritten. Auch bei der Berechnung des MELD Score stellt das Kreatinin neben Bilirubin und der INR einen gewichtigen Parameter dar. Die Verwendung eines multivariaten Regressionsmodells hätte an dieser Stelle die möglicherweise bestehende Wechselwirkung der Faktoren aufzeigen können.

Dennoch lassen unsere Ergebnisse schlussfolgern, dass Patienten mit einer besseren klinischen Gesamtkonstitution und niedrigeren Kreatinin-Werten von einer vasokonstriktiven Therapie mit Terlipressin profitieren und insgesamt höhere Erfolgsaussichten auf eine Remission des HRS haben. Dies wiederum ließe den Schluss zu, Patienten mit einem HRS möglichst frühzeitig zu behandeln, um einer weiteren Progression zu einem HRS Typ 1 vorzubeugen und somit die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen.

Die meisten Studien untersuchten bislang hauptsächlich das HRS Typ 1. Definitive Daten zum Einsatz von Terlipressin beim HRS Typ 2 liegen bislang nicht vor (Salerno 2007). Allerdings erhärten neueste Studien unsere Ergebnisse hinsichtlich des HRS Typ 2: In der 2008 vorgestellten Studie von

Martín-Llahí und Mitarbeitern galten ebenfalls ein niedriger Kreatinin-Wert, sowie außerdem eine hohe Urinausscheidung und eine niedrige Leukozytenzahl als prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg. Auch hier schien der initiale Kreatinin-Wert ausschlaggebend zu sein, was sich indirekt darin zeigte, dass bei 4 von 6 Patienten mit einem HRS Typ 2 (67 %) eine Remission des HRS erreicht wurde, während Patienten mit einem HRS Typ 1 in nur 6 von 17 Fällen (35 %) ansprachen (Martín-Llahí 2008).

In einer großen Arbeit von Sanyal und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Kreatinin-Werten $\geq 7,0$ mg/dl deutlich weniger auf die Therapie ansprachen und folglich ein schlechteres Gesamtüberleben hatten. Wie in unserer Studie konnten der basale Kreatinin-Wert und der MELD Score als unabhängige Prädiktoren eines Therapieansprechens identifiziert werden ($p = 0,021$ und $p = 0,017$). Sanyal und Mitarbeiter schlossen daraus, Patienten mit einem HRS möglichst frühzeitig zu behandeln (Sanyal 2008).

In zwei weiteren Arbeiten mit allerdings kleinerer Fallzahl zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Erfolgsraten bei HRS Typ 1 und HRS Typ 2 (Ortega 2002, Uriz 2000).

Interessanterweise zeigten Testro und Mitarbeiter in einer retrospektiven Arbeit das Gegenteil. Hier galten der HRS Typ 1, sowie ein jüngeres Patientenalter als einzige prädiktive Faktoren für die erfolgreiche Therapie (Testro 2008). Außerdem wiesen sie ein besseres Überleben für das HRS Typ1 als für das HRS Typ 2 nach, was insgesamt als fragwürdiges Ergebnis angesehen werden muss.

An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass sich die klinische Unterscheidung in das HRS Typ 1 und 2 im Wesentlichen auf den zeitlichen Verlauf und den Parameter Kreatinin stützt. Da viele Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine reduzierte Muskelmasse aufweisen, führt eine Nierenfunktionseinschränkung evtl. erst spät zu einer Kreatinin cut off von 2,5 mg/dl. Die Differenzierung in HRS Typ 1 und HRS Typ 2 unterliegt also einer gewissen Unsicherheit, zumal die pathophysiologischen Mechanismen als ähnlich gelten und die Übergänge fließend sind (Ruiz del Arbol 2005).

Als objektiver und gut validierter Parameter zur Abschätzung der Prognose gilt der bereits erwähnte MELD Score. Bei Patienten mit fortgeschrittener

Leberzirrhose gilt er als sicherer Risikoabschätzer des Gesamtüberlebens (Wiesner 2003, Martín-Llahí 2008, Alessandria 2005) und wird als Instrument für die Dringlichkeitseinstufung einer Lebertransplantation verwendet. Dass der MELD Score auch ein geeigneter Prädiktor für das Therapieansprechen in der Terlipressin Therapie ist, so wie unsere Daten vermuten lassen, konnte bislang erst in zwei Arbeiten beschrieben werden (Sharma P 2008, Sanyal 2008).

Abschließend soll hier noch einmal auf mögliche Ursachen eines Therapieversagens eingegangen werden. In Kapitel 3.2.5 wurden die Komplikationen vor und während eines Behandlungszyklus vorgestellt. Auffällig war eine ca. 2-fach höhere Komplikationsrate in der Gruppe der Nicht-Ansprecher, vornehmlich der septischen Komplikationen und der Blutungskomplikationen. Ob hier tatsächlich ein Zusammenhang besteht, konnte schlussendlich nicht bewiesen werden, da Laborparameter wie z.B. Leukozyten oder CRP nicht ausgewertet wurden. Sicher ist, dass Patienten mit hämorrhagischem oder septischem Schock eine hyporeaktive Gefäßreaktion aufweisen, die hauptsächlich durch die starke NO-Freisetzung erklärt wird (Thiemermann 1993, Meyer 1996). Entsprechend wiesen Martín-Llahí und Mitarbeiter eine signifikant höhere Leukozytenzahl an Tag 0 bei den Nicht-Ansprechern nach, was den Einfluss eines inflammatorischen Geschehens auf die Ansprechbarkeit des Terlipressins möglich erscheinen lässt (Martín-Llahí 2008). Dennoch soll laut den neuen Kriterien des International Ascites Club eine bestehende bakterielle Infektion nicht zum Ausschluss eines Therapieversuches mit Terlipressin führen, solange kein septischer Schock vorliegt (Salerno 2007).

Schließlich muss hier noch einmal erwähnt werden, dass obwohl alle Patienten nach den geltenden diagnostischen Kriterien eines HRS für die Studie evaluiert wurden, eine andere Genese des akuten Nierenversagens wie z.B. die akute Tubulusnekrose nicht komplett ausgeschlossen werden konnte.

4.2 Klinischer Verlauf

4.2.1 Überleben

Das HRS hat eine sehr schlechte Prognose. Das mittlere Überleben der Patienten mit HRS Typ 1 wird mit Tagen bis zu wenigen Wochen angegeben. Patienten mit HRS Typ 2 haben eine etwas bessere Prognose mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von ca. 6 Monaten (Ginès 1993, Alessandria 2005, O'Beirne 2005).

Bislang galt die orthotope Lebertransplantation als einzige kurative und damit auch Prognose verbessernde Maßnahme in der Behandlung des HRS. Dabei stellte die Behandlung mit Terlipressin im Wesentlichen eine Art Überbrückung bis zur Lebertransplantation dar. Die Frage, ob eine medikamentöse Therapie auch das Überleben von Patienten verbessern kann, die nicht für eine Lebertransplantation geeignet sind, blieb lange ungeklärt. Obwohl nicht in allen Studien ein Überlebensvorteil durch Terlipressin gezeigt werden konnte (Sanyal 2008), ergeben sich vermehrt Hinweise, dass die durch Terlipressin gebesserte Nierenfunktion mit einem verbesserten Überleben korreliert (Moreau 2002, Ortega 2002, Solanki 2003, Neri 2008).

In einer retrospektiven Studie, die 91 Patienten mit HRS Typ 1 umfasste, beschrieben Moreau und Mitarbeiter eine mediane Überlebenszeit von 21 Tagen und ein 1-Monats-Überleben von 40 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich signifikant höher bei Patienten, die auf die Therapie mit Terlipressin ansprachen ($p = 0,0001$), einen Child Pugh Score ≤ 11 aufwiesen ($p = 0,0015$), und keine schweren bakteriellen Infektionen hatten ($p = 0,042$) (Moreau 2002). Martín-Llahi und Mitarbeiter konnten in ihrer randomisierten Studie hinsichtlich des 3-Monats-Überlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen Terlipressin (26%) und Albumin (17%) feststellen. Allerdings hatten Patienten mit einer kompletten Remission des HRS bzw. mit einem MELD Score ≤ 28 ein signifikant besseres 3-Monats-Überleben ($p = 0,003$ und $p = 0,0001$). Neri und Mitarbeiter wiederum konnten in ihrer Arbeit einen klaren Überlebensvorteil durch die Gabe von Terlipressin nachweisen: Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten aus der Terlipressin plus Albumin Gruppe lag an Tag 90 bei 54 %,

bei den Patienten mit alleiniger Albumin Behandlung bei nur 18 % ($p < 0,0001$).

Neben der verbesserten Nierenfunktion nach Terlipressin Behandlung konnten bislang folgende Prädiktoren für das Überleben identifiziert werden: MELD Score, Child Pugh Score, HRS Typ, initialer Kreatinin-Wert und alkoholische Hepatitis (Moreau 2002, Neri 2008, Martín-Llahí 2008, Sanyal 2008, Alessandria 2005).

In unserer Arbeit wurde in Anbetracht der Studiengröße keine Überlebensanalyse nach Kaplan Meier durchgeführt. Dennoch unterstreichen auch unsere Daten die Bedeutung der verbesserten Nierenfunktion für das Überleben: 59 % aller Studienpatienten überlebten die ersten 6 Monate nach Diagnosestellung des HRS. Dabei wiesen die Ansprecher eine 6-Monats-Überlebensrate von 67 % auf, während die Nicht-Ansprecher eine 6-Monats-Überlebensrate von 45 % hatten. Bei der LTX-freien Überlebenszeit ergab sich eine 6-Monats-Überlebensrate von 40 % bei den Ansprechern bzw. 22 % bei den Nicht-Ansprechern. Damit konnte in unserer Studie ein vergleichsweise gutes Überleben der Patienten erreicht werden. Eine Erklärung hierfür könnte neben des hohen Ansprechverhaltens auf Terlipressin die relativ hohe Anzahl der Lebertransplantierten (8 Patienten, 27 %), sowie in einem Fall eine erfolgreiche Dialysebehandlung sein.

4.2.2 Lebertransplantation

Der funktionale Charakter des HRS wurde schon früh beschrieben und bestätigt sich vor allem in der Reversibilität bzw. der Verbesserung der Nierenfunktion nach erfolgter Lebertransplantation (Koppel 1969, Iwatsuki 1973, Gonwa 1995, Nair 2002). Die Lebertransplantation bleibt bis heute der einzige kurative Ansatzpunkt für diese Patienten. Dabei scheint es für den Krankheitsverlauf prognostisch günstiger, wenn die Patienten eine LTX noch vor Auftreten des HRS erhalten: Patienten mit vorbestehendem HRS haben mehr postoperative Komplikationen, längere Krankenhausverweildauern,

eine höhere postoperative Dialysepflichtigkeit und eine insgesamt höhere Mortalitätsrate als solche, die zuvor kein HRS hatten (Gonwa 1995, Nair 2002). Trotzdem werden bei den transplantierten HRS Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion und ein akzeptables 5-Jahresüberleben von ca. 60 % - im Gegensatz zu 68 % bei Patienten ohne HRS – beschrieben (Gonwa 1995). Da die präoperative Nierenfunktion als wichtiger Prädiktor des Überlebens nach LTX gilt (Nair 2002), ist eine medikamentöse Therapie des HRS zur Überbrückung der Wartezeiten und Verbesserung der präoperativen Nierenfunktion von entscheidender Bedeutung: Restuccia und Mitarbeiter verglichen das Outcome nach LTX von Patienten mit HRS, die zuvor erfolgreich mit Terlipressin und Albumin behandelt worden waren, mit einer Gruppe von Patienten ohne vorbestehendes HRS. Hinsichtlich des 3-Jahresüberlebens und der postoperativen Nierenfunktion zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, was den Nutzen der Terlipressin Therapie für LTX-gelistete Patienten nochmals unterstreicht (Restuccia 2004).

Das Hauptproblem der Lebertransplantation besteht in der geringen Verfügbarkeit an Spenderorganen. Die Patienten erhalten erst mit einem hohen MELD score > 35 und damit in einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose mit entsprechenden Komplikationen ein Organ.

In unserer Studie konnten insgesamt 8 der 30 Patienten (27 %) lebertransplantiert werden. Unter diesen Patienten gab es 4 Ansprecher, 2 Nicht-Ansprecher und 2 Patienten mit mehreren Therapieverläufen und gemischtem Ansprechen. Einer dieser Patienten erhielt insgesamt 3 Behandlungszyklen und wurde bis zum Tag der LTX mit Terlipressin behandelt. Im Beobachtungszeitraum verstarb ein lebertransplantiertes Patient an den Folgen einer Abstoßungsreaktion. Die Zeit zwischen Erstdiagnose des HRS und LTX betrug durchschnittlich $3,6 \pm 1,3$ Monate. Andere Studien zeigen ähnliche Transplantationsraten: Bei Moreau und Mitarbeitern waren es 13 % (13/99), bei Ortega und Mitarbeitern 24 % (5/21) (Moreau 2002, Ortega 2002).

Insgesamt erscheint der Einsatz von Terlipressin in Kombination mit Albumin beim HRS als Bridging Therapie bis zur Transplantation gerechtfertigt.

4.3 Fehlerdiskussion

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von Patienten, die nach einem SOP diagnostiziert und therapiert wurden. Ein Schwachpunkt der hier vorliegenden Studie ergibt sich aus dem retrospektiven Charakter der Studie mit dem Fehlen einer randomisierten Vergleichsgruppe, zum anderen muss auf die Anfälligkeit einer retrospektiven Studie für fehlerhafte oder unvollständige Datenerhebung hingewiesen werden, da diese maßgeblich von der sachgerechten Dokumentation des Klinikpersonals abhängt. Da bei verschiedenen Untersuchungen nicht immer dieselben Untersucher tätig waren, besteht hier die Gefahr unterschiedlicher subjektiver Wahrnehmungen. Ein Beispiel hierfür ist die Bestimmung der Aszitesmenge oder die Einschätzung des Grades der Enzephalopathie. Hier sind kontrollierte Studien mit standardisierten Untersuchungsabläufen gegenüber einer retrospektiven Untersuchung überlegen.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der an dieser Stelle kurz erörtert werden soll, ist die Fallzahl unserer Studie. Insgesamt wurden 30 Patienten eingeschlossen. Vergleicht man diese Fallzahl mit anderen retrospektiven und prospektiven Arbeiten, so stellt eine Patientenzahl von 30 ein mittleres bis großes Kollektiv dar. Die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen retrospektiven Studien zum HRS zeigt bis auf eine Multicenter Studie von Moreau und Mitarbeitern eine geringere Fallzahl auf (Colle 2002, Halimi 2002, Moreau 2002, Danalioglu 2003). Prospektive Studien zu dieser Thematik haben, bis auf die Untersuchung von Sanyal und Mitarbeitern mit insgesamt 112 Patienten, oft nur ähnlich niedrige Fallzahlen und bleiben somit ebenfalls in ihrer Aussagekraft eingeschränkt (Sanyal 2008, Martín-Llahí 2008, Uriz 2000, Mulkay 2001, Angeli 2006, Ortega 2002, Solanki 2003).

5 Zusammenfassung

Das hepatorenale Syndrom ist eine schwere Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und ist mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet. Die Lebertransplantation galt für diese Patienten lange Zeit als die einzige kurative Therapieform. Durch das zunehmende pathogenetische Verständnis des HRS und der Vorstellung, dass die splanchnische Vasodilatation und das verringerte effektive Blutvolumen wesentlich zur Entstehung des HRS beitragen, entstand das Konzept einer medikamentösen Therapie mit Vasokonstriktoren. Hierbei erwies sich Terlipressin als geeignetes Mittel, Zeit bis zur LTX zu überbrücken und unabhängig davon das Überleben der Patienten zu verlängern. Die Anwendung beim HRS gilt als off-label-use.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss von Terlipressin und Albumin auf die Nierenfunktion zu erfassen und hinsichtlich der Therapiedauer, der Dosierungen, sowie prädiktiver Faktoren für das Ansprechen zu untersuchen. Dazu wurden die Therapieverläufe von insgesamt 30 Patienten (38 Behandlungszyklen), die nach einem SOP der 1. Med. Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden, untersucht.

Ein komplettes Therapieansprechen - gemäß den Kriterien des International Ascites Club das Erreichen eines Kreatinin-Wertes $\leq 1,5$ mg/dl über 48 Stunden - wurde in 25 von 38 Behandlungszyklen erreicht, was einer Erfolgsrate von 66 % entspricht. Nach dem Auftreten von Therapierezidiven konnten diese in 4 von 6 Fällen durch die erneute Terlipressingabe erfolgreich behandelt werden. Insgesamt konnten im Anschluss an die Therapie 8 der 30 Patienten (27 %) lebertransplantiert werden.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Ansprecher betrug $6,5$ Tage $\pm 4,9$ Tage, die der Nicht-Ansprecher $8,3 \pm 6,3$ Tage (nicht signifikant). Ein Ansprechen konnte in unserer Studie vornehmlich in den ersten 7-10 Tagen erwartet werden, obgleich die Ausdehnung der Therapie über 15 Tage mit einem weiteren Anstieg der Remissionsraten verbunden war. Ob eine Ausdehnung der Therapiedauer über 15 Tage hinaus von Nutzen ist, sollte in größeren prospektiven Studien untersucht werden. Die tägliche Dosis des

Terlipressins betrug bei den Ansprechern $3,9 \pm 1,3$ mg/Tag, bei den Nicht-Ansprechern $3,4 \pm 1,4$ mg/Tag (n.s.), die mittlere Albumindosis 29 ± 17 g/Tag bzw. 25 ± 13 g/Tag (n.s.). Das Ansprechverhalten schien nicht primär von den Dosierungen abzuhängen. In der univariaten Regressionsanalyse konnten als Prädiktoren des Therapieerfolges der Basis Kreatinin-Wert, der HRS Typ 2, sowie der MELD Score identifiziert werden. Die vorgestellten Daten zeigen, dass das Outcome der Terlipressin Therapie signifikant von den initialen Kreatinin-Werten abzuhängen scheint und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenversagen schlechtere Heilungschancen haben. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, die Therapie mit Terlipressin möglichst frühzeitig einzuleiten und damit einer weiteren Progression des Nierenversagens vorzubeugen. Neueste Studien scheinen dies zu bestätigen und so sollte in zukünftigen Studien vor allem die Rolle des HRS Typ 2 näher untersucht werden.

Diese retrospektive Studie bekräftigt die Annahme, dass Patienten mit einem HRS in mehr als der Hälfte der Fälle von einer Therapie mit Terlipressin profitieren. Insgesamt erscheint der Einsatz von Terlipressin als Bridging Therapie bis zur Lebertransplantation gerechtfertigt. Weitere prospektive Studien mit größeren Stichproben sind notwendig, um unsere Ergebnisse vor allem im Hinblick auf die neuen diagnostischen Kriterien des HRS zu bewerten.

6 Literatur

1. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499-505.
2. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282-1289.
3. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75-84.
4. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-1697.
5. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AI, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
6. Arroyo V, Ginès P, Rimola A, et al. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986;81:104-22.
7. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-1676.

8. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin liver Dis* 1994;14:23-34.
9. Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini G. The renin-angiotensin-aldosterone system in liver disease. *Cardiovascular complications of liver disease*. CRC Press, Boca Raton 1990; 29-62.
10. Brensing KA, Textor J, Perz J et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase 2 study. *Gut* 2000; 47:288-295.
11. Brinch K, Moller S, Bendtsen F, et al. Plasma volume expansion by albumin in cirrhosis. Relation to blood volume distribution, arterial compliance and severity of disease. *J Hepatol* 2003;39:24-31.
12. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitation of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-5.
13. Colle I, Durand F, Pessione F, et al. Clinical Course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type-1 hepatorenal syndrome treated with terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:882-887.
14. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44: 217-231.
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22:332-354.
16. Danalioglu A, Cakaloglu Y, Karaca C, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in hepatorenal syndrome. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(Suppl. 2): 103-105.

17. De la Heras D, Fernandez J, Ginès P, et al. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:452-459.
18. Duhamel C, Mauillon J, Berkelmans J, et al. Hepatorenal Syndrome in Cirrhotic Patients: Terlipressine Is a Safe and Efficient Treatment; Propranolol and Digitalic Treatments: Precipitating and Preventing Factors? *Am J Gastroenterol* 2000;95:2984-2985.
19. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120: 161-169.
20. Fernández J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, Abraldes J, JimenezW, Bosch J, et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004;41:384–390.
21. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
22. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34:46-52.
23. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-1312.
24. Flint A. Clinical report on hydro-peritoneum based on an analysis of forty-six cases. *Am J Med Sci* 1863;45:306-339.

25. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
26. Ginès A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
27. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Camps J, Jiménez W, Mastai R, Gaya J, Rodés J. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
28. Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, Rodès J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-1654.
29. Ginès P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V, Rodes J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Sem in liver dis* 1997;17:175-89.
30. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodès J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-1827.
31. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, et al. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-365.
32. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428-430.
33. Guevara M, Gines P, Bandi JC et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.

34. Guevara M, Ginès P, Fernandez-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
35. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-875.
36. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E et al. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565-70.
37. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, et al. Effect of telipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:153-158.
38. *Harrisons Innere Medizin, Band 2, 2005.*
39. Hecker M, Mülsch A, Bassenge E, Busse R. Vasoconstriction and increased flow: two principle mechanisms of shear stress-dependent endothelial autacoid release. *Am J Physiol* 1993;265: 828-833.
40. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956; 2: 1221-5.
41. Helmy A, Newby DE, Jalan R, et al. Nitric oxide mediates the reduced vasoconstrictor response to angiotensin II in patients with preascitic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;38:44-50.
42. Helwig FC, Schutz CB. A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55:570-80.
43. Henniges U, Rosien U, Schöfeld J.v., Gröger G. *Leberzirrhose und Komplikationen der Leberzirrhose. Praktische Gastroenterologie 2. Aufl. 2004. Urban & Fischer Verlag, München und Jena.*
44. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Hepatorenal disorders: role of the sympathetic nervous system. *Semin Liver Dis* 1994;14:35-43.

45. Henriksen JH. Cirrhosis: ascites and hepatorenal syndrome. Recent advances in pathogenesis. *J Hepatology* 1995;23:25-30.
46. Herold G. *Innere Medizin*. Köln, 2007.
47. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, et al. Recovery from « hepatorenal syndrome » after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-9.
48. Kehne S, Hughes FA, Gompertz ML. The use of surgical pituitrin in the control of esophageal varix bleeding. *Surgery* 1956;39:917-925.
49. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome in cirrhosis. Evidence for the functional nature of renal in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.
50. Kostreva D, Castaner A, Kampine J. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol* 1980;238:390-394.
51. Lang F, Tschernko E, Schulze E, Öttl I, Ritter M, Völkl H, Hallbrucker C, Häussinger D. Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 1991;14:590-594.
52. Lenz K, Hörtnagel H, Druml W, Reither H et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101:1060-1067.
53. Lhotta K et al. Beyond hepatorenal syndrome: glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol* 2002; 22:302-308.
54. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339:533-41.

55. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134:1352-1359.
56. Meyer J, Booke M, Waurick R, et al.: Nitric oxide synthase inhibition restores vasopressor effects of norepinephrine in ovine hyperdynamic sepsis. *Anesth Analg* 1996; 83:1009-1013.
57. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Pathophysiological basis of pharmacotherapy in the hepatorenal syndrome. *Scand J Gastro* 2005; 40:491-500.
58. Møller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 19: 285-290.
59. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH. Central and systemic hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20:51-59.
60. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87:9-15.
61. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997; 92:433-443.
62. Moore K, Wong F, Ginès P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38:258-266.
63. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122:923-930.
64. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37:233-243.
65. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43:385-394.

66. Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:739-747.
67. Morelli A, Ertmer C, Westphal M. Terlipressin in the treatment of septic shock: the earlier the better? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(2):317-21.
68. Mulkey J P, Louis H, Donckier V, Bourgeois N et al. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Gastroenterol-Belg.* 2001 Jan-Mar; 64(1): 15-9.
69. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:1179-1185.
70. Navasa M, Feu F, García-Pagán JC, Jiménez W, Llach J, Rimola A, Bosch J, Rodés J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17:355-360.
71. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53:830-835.
72. O'Beirne JP, Heneghan MA. Current management of the hepatorenal syndrome. *Hepatology Research* 2005; 32:243-249.
73. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002, 359:1209-1210.
74. Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36:941-948.
75. Passavanti G, Coratelli P, Munno I, et al. Role of endotoxin in hepatorenal syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1987; 212:167-77.

76. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, et al. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003; 38:238-243.
77. Preuss R, Renz-Polster H, Wellhoehner P, Brüning A. (2004) Leber, Galle, Pankreas. S.624-726. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München und Jena.
78. Pugh R N H, Murray-Lyon I M, Dawson J L, Pietroni M C, Williams R (1973) Transection of the oesophageal varices. *Br J Surg* 60: 646-649.
79. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.
80. Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987;93:148-156.
81. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
82. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
83. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-8.
84. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007 Sep;56(9):1310-8.

85. Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
86. Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L et al. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterology* 1982;18:881-888.
87. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
88. Sharma P, Kumar A, Shrama B C, et al. An Open Label, Pilot, Randomized Controlled Trial of Noradrenaline Versus Terlipressin in the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome and Predictors of Response. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 1689–1697.
89. Solanki P, chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152–156.
90. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V, Castellano G et al. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function of cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatology* 1987; 5: 167-173.
91. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;5:403-409.
92. Spech HJ, Liehr H. Konservative Therapie. In: Siewert JR, Blum AI, Fahrman EH et al. (Hrsg.). *Interdisziplinäre Gastroenterologie. Notfalltherapie*. Springer-Verlag 1982:120.
93. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1753-1755.

94. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, et al. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1535-40.
95. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *New Engl J Med* 1996;334:1448-1460.
96. Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, et al.: Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:267-271.
97. Uriz J, Ginès P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-48.
98. V Frerichs T. Tratado Práctico de las enfermedades del hígado, de los vasos hepáticos y de las vías biliares. Madrid: Librería Extranjera y Nacional, Científica y Literaria. 1877, 362-353.
99. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
100. Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.
101. Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001;34:1242-1251.
102. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
103. Zironi G, Rossi C, Siringo S et al. Short- and long-term hemodynamic response to octreotide in portal hypertensive patients: a double-blind, controlled study. *Liver* 1996; 16:225-234.

7 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Anti-adiuretisches Hormon
AIH	Autoimmunhepatitis
ATN	Akute Tubulusnekrose
CRP	C-reaktives Protein
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
KG	Körpergewicht
LTX	Lebertransplantation
M	Mittelwert
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
NO	Stickstoffmonoxid
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PICD	Paracentesis induced circulatory dysfunction
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung
SNS	Sympathisches Nervensystem
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

8 Publikation

Kalckreuth VV, Glowa F, Geißler M, Lohse AW, Denzer UW.
Terlipressin in 30 Patients with Hepatorenal Syndrome: Results of a
Retrospective Study.

Z Gastroenterol 2009 Jan; 47(1):21-26. Epub 2009 Jan 20.

9 Danksagung

Mein herzlicher und ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Ulrike Denzer für die Überlassung des Dissertationsthemas und die kontinuierliche, erfahrene und engagierte Betreuung über den langen Zeitraum.

Ebenso danke ich Frau Dr. Vera von Kalckreuth für die nette Unterstützung bei wissenschaftlichen Fragestellungen.

Ein weiterer Dank gilt Frau Monika Geißler für die professionelle Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt danke ich meiner Familie und Freundin Ana, die mich stets unterstützt und motiviert haben.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum 18.07.1982
Geburtsort Buchholz in der Nordheide
Familienstand Ledig

Schulbildung

1989 - 2002 Grundschule Neuland in Hamburg-Harburg,
Alexander-von-Humboldt-Gymnasium Hamburg

Hochschulstudium

10/2003 - 11/2009 Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
08/2008 - 07/2009 Praktisches Jahr
Innere Medizin, Gastroenterologie, Asklepios Klinik
Harburg
Chirurgie und Unfallchirurgie, Hospital Universitario
Nuestra Señora de Candelaria, Teneriffa
Orthopädie, Schön Klinik Hamburg-Eilbek

11/2009 Approbation als Arzt

Promotion

Seit 2007 „Terlipressin in der Behandlung des Hepatorenalen
Syndroms - Eine klinische Evaluation“. Betreuung: PD
Dr. Ulrike Denzer, I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Gastroenterologie, Infektiologie und Tropenmedizin,
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Veröffentlichung in der Zeitschrift für Gastroenterologie
2009

Ärztliche Tätigkeit

Seit 02/2010 Orthopädie und Unfallchirurgie, Schön Klinik Neustadt

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: