

Med Klin Intensivmed Notfmed 2016 · 111:440–446
 DOI 10.1007/s00063-016-0177-5
 Eingegangen: 25. November 2015
 Überarbeitet: 27. Januar 2016
 Angenommen: 8. April 2016
 Online publiziert: 30. Mai 2016
 © The Author(s) 2016. This article is available
 at SpringerLink with Open Access

Redaktion

G. Heinz, Wien
 A. Valentin, Schwarzach im Pongau



K. Lenz · R. Buder · G. Lohr · P. Piringer · M. Voglmayr

Abteilung für Innere Medizin und Intensivmedizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

Hepatorenales Syndrom bei dekompensierter Leberzirrhose

Eine besondere Form der akuten Niereninsuffizienz

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko, eine akute Niereninsuffizienz zu erleiden. So können bei etwa 20–50 % der Patienten, die wegen einer Zirrhose stationär aufgenommen werden, Zeichen einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion gefunden werden [4, 6, 29]. Mehr als die Hälfte der Patienten, die mit Aszites stationär aufgenommen werden, entwickeln zusätzlich in den folgenden 14 Monaten eine Niereninsuffizienz [43]. Eine rein hepatisch bedingte Einschränkung der Nierenfunktion wird bei etwa 20 % dieser Patienten gefunden, bei etwa 30 % besteht eine direkte renoparenchymatöse Schädigung und bei etwa 50 % eine prärenale Ursache [10]. In neueren Untersuchungen konnten jedoch in der histologischen Untersuchung auch Nierenparenchymschäden bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer rein hepatisch bedingten Niereninsuffizienz beobachtet werden [42].

» Bei Normalisierung der Leberfunktion ist die Niereninsuffizienz vollständig reversibel

Die Niereninsuffizienz als Folge einer Leberschädigung wurde erstmals im Jahr 1955 beschrieben [13]. Die volle Reversibilität dieser Niereninsuffizienz bei Normalisierung der Leberfunktion konnte bereits im Jahr 1969 gezeigt werden, indem die Nieren von Patienten mit Zir-

rhose, die im Nierenversagen verstorben waren, erfolgreich transplantiert wurden und beim Empfänger eine normale Nierenfunktion zeigten [19]. Die Arbeitsgruppe von Murray Epstein beschrieb im Jahr 1970 eine massive renale Vasokonstriktion als Ursache des Nierenversagens bei Patienten mit Leberzirrhose, wobei diese Vasokonstriktion der Nierengefäße postmortem bei Zirrhosepatienten, die im Nierenversagen verstarben, nicht mehr nachweisbar war [7].

Die Vasokonstriktion ist durch eine Aktivierung vasopressorischer Hormonsysteme als Folge einer zentralen Hypovolämie bedingt, die durch eine Vasodilation im Splanchnikusgebiet und im systemischen Kreislauf induziert wird. Eine dadurch erhöhte systemische sympathische Aktivität führt zusätzlich zu einer Aufhebung der renalen Autoregulation, sodass die Nierendurchblutung druckabhängig wird [41]. Die Vasodilation im Splanchnikusgebiet führt zu einem vermehrten Blutfluss in dieses Stromgebiet. Dies kann bis zu einem gewissen Grad durch eine Erhöhung des Gesamtblutflusses ausgeglichen werden, sodass keine Umverteilung aus anderen Stromgebieten notwendig ist. Danach kommt es jedoch zu einer Blutumverteilung durch Vasokonstriktion extrasplanchnischer Stromgebiete [23]. Eine Einschränkung der Herzleistung kann bereits vor dem Auftreten klinisch sichtbarer Zeichen einer Herzinsuffizienz diese Problematik weiter verstärken und das Auftreten einer Niereninsuffizienz begünstigen [20]. Zusätzlich führt der

erhöhte intrahepatische Druck sowie der verminderte sinusoidale Blutfluss über eine Aktivierung efferenter sympathischer Nervenbahnen aus der Leber mit Umschaltung im Lumbalbereich zu einer Aktivierung der renalen sympathischen Aktivität und weiterer Vasokonstriktion im Nierenstromgebiet [21, 28, 39].

» Bei fortgeschrittener Lebererkrankung kommt es zu einer vermehrten Aktivität vasoaktiver Substanzen

Letztendlich kommt es bei fortgeschrittener Lebererkrankung zudem zu einer vermehrten Aktivität vasoaktiver Substanzen. Dies ist aufgrund einer gestörten Bindungskapazität des Albumins durch vermehrte Bildung und/oder verminderte Bindung bzw. verminderte Inaktivierung dieser Substanzen bedingt und führt letztendlich zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion [11, 16, 30]. Die Albumindysfunktion spielt auch eine Rolle bei der hepatisch bedingten Einschränkung der myokardialen Kontraktilität [15] und damit auch bei der Entwicklung der Niereninsuffizienz.

Diagnose und Ätiologie

Die Diagnose einer akuten Niereninsuffizienz ist als akute signifikante Abnahme der glomerulären Filtrationsrate definiert. Diese wird in der klinischen Praxis durch Messung der Serumkreatininkon-

Tab. 1 Definitionen des akuten Nierenversagen bei Patienten mit Zirrhose. (Adaptiert nach [1])

Ausgangskreatinin (S.Kr.)	Ein Kreatininwert (S.Kr.), der in den letzten 3 Monaten erhoben wurde. Bei mehreren Erhebungen sollte der Wert herangezogen werden, der am nächsten zum S.Kr. am Aufnahmedatum liegt. Liegen keine früheren Werte vor, kann der Aufnahmewert herangezogen werden
Definition des AKI bei Zirrhose	Zunahme des S.Kr. $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) innerhalb von 48 h oder ein prozentueller Anstieg des S.Kr. um ≥ 50 % des Ausgangs-S.Kr., das innerhalb der letzten 7 Tage gemessen wurde
AKI-Stadien bei Patienten mit Zirrhose	Stadium 1: Zunahme des S.Kr. $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) oder Zunahme des S.Kr. über das 1,5- bis 2-Fache des Ausgangs-S.Kr. Stadium 2: Zunahme des S.Kr. um das > 2- bis 3-Fache Stadium 3: Zunahme des S.Kr. um das > 3-Fache vom Ausgangswert oder S.Kr. ≥ 4 mg/dl (353 μ mol/l) mit akutem Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder Durchführung einer extrakorporalen Therapie
Progression	Verschlechterung Richtung höheres AKI-Stadium
Regression	Verbesserung Richtung niedrigeres AKI-Stadium
Therapieansprechen	Kein Ansprechen: keine Regression Teilweises Ansprechen: Regression des AKI-Stadiums mit einer Reduktion des S.Kr. um $\geq 0,3$ mg/dl oberhalb des Ausgangswerts Komplettes Ansprechen: Normalisierung des S.Kr. in einen Bereich innerhalb von $\pm 0,3$ mg/dl des Ausgangswerts
AKI akute Niereninsuffizienz, S.Kr. Serumkreatinin	

Tab. 2 Ursachen einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit Zirrhose

Infektionen	Spontan bakterielle Peritonitis
	Harnwegsinfekte
	Pneumonie
	Hautinfekte
	Andere Infekte
Hypovolämie	Gastrointestinale Blutung
	Diuretika induziert
	Erbrechen und Diarrhö
Medikamente	„Non-steroidal anti-inflammatory drugs“
	Antihypertensiva
	Aminoglykoside
	Röntgenkontrastmittel
Nierenerkrankungen bei viraler Hepatitis	
Chronische Niereninsuffizienz bei Diabetes, Hypertonie etc.	

zentration ermittelt, wenngleich die Wertigkeit dieses Messparameters zur Ermittlung der Nierenfunktion von Patienten mit Lebererkrankungen durch verschiedene Faktoren, wie verminderte Muskelmasse, vermehrte tubuläre Kreatininsekretion, ein möglicher Verdünnungseffekt durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen und Messprobleme durch eine erhöhte Bilirubinkonzentration, beeinträchtigt ist [24]. Hierdurch kommt es zu einer Überschätzung der Nierenfunktion. Bislang wurde eine Serumkreatininkonzentration $> 1,5$ mg/dl als diagnostisches Kriterium einer hepatisch bedingten Niereninsuffizienz bei Ausschluss einer prärenal und intrarenalen Ursache herangezogen [12].

» Das hepatorenale Syndrom wird als ein funktionelles Nierenversagen definiert

Das hepatorenale Syndrom (HRS) wird als ein funktionelles Nierenversagen definiert, das durch eine adäquate Volumexpansion nicht gebessert werden kann. Als adäquate Volumetherapie wird hierbei in den Leitlinien die Gabe einer Albuminlösung in einer Dosierung von 1 g Albumin pro kgKG angegeben. Obwohl auslösende Ursachen, wie gastrointestinale Blutung, Infektion, „Überdiurese“

etc., in der Vorgeschichte oft zu eruieren sind, kann das HRS sich auch spontan entwickeln. Es werden 2 HRS-Typen unterschieden [12]:

- HRS Typ 1 mit einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert als Anstieg des Serumkreatinins auf das Doppelte des Ausgangswerts und $> 2,5$ mg/dl innerhalb von 2 Wochen;
- HRS Typ 2 mit einer langsamen Verschlechterung der Nierenfunktion und einem Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl. Dies geht meist parallel mit einer Verschlechterung der Leberzirrhose und einer portalen Dekompensation mit dem typischen Befund eines therapierefraktären Aszites einher.

Aufgrund mehrerer rezenter Untersuchungen, die zeigten, dass bereits geringgradigere Anstiege des Serumkreatinins mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergingen [3, 43], wurden in einem Positionspapier des International Club of Ascites (IAC) im Jahre 2015 die Kriterien einer akuten Niereninsuffizienz bei Patienten mit Zirrhose neu festgelegt (■ Tab. 1). Diese beruhen zum großen Teil auf den KDIGO-Kriterien (Kidney Disease Improving Global Outcomes) für die Diagnose einer akuten Niereninsuffizienz (AKI) bei

nichtzirrhotischen Patienten [17]. Es wurde hierbei eine Modifikation dieser Kriterien insofern vorgenommen, als dass der Harnfluss als Kriterium nicht zur Anwendung kam, da bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung typischerweise eine verminderte Harnproduktion vorliegt bzw. häufig eine Diuretikatherapie erfolgt [1]. Das HRS wurde in diesem Konsensus als besonders schwere Form des AKI festgelegt. Die Kriterien umfassen im Vergleich zu früheren Definitionen keinen absoluten Serumkreatininwert mehr (■ Infobox 1). Die weiteren diagnostischen Kriterien sind jedoch gegenüber früheren Empfehlungen weitgehend gleich. Die Frage erhebt sich, ob man den Begriff eines HRS überhaupt noch verwenden oder nur die international akzeptierten AKI-Stadien zur Diagnose und Stadienbeschreibung der Nierenfunktionsstörungen bei Leberinsuffizienz verwenden sollte. Für das Beibehalten des HRS spricht, dass das Überschreiten eines Serumkreatininwerts auf über 1,5 mg/dl unabhängig vom AKI-Stadium in einer Studie mit einer signifikant schlechteren Prognose einherging [8].

Eine Niereninsuffizienz kann durch unterschiedliche Ursachen ausgelöst werden (■ Tab. 2). In einer rezenter Studie waren bei 46 % eine Hypovolämie, vorwiegend im Rahmen einer Para-

zentese, bei 30 % Infekte und in 9 % Kontrastmittel Ursache der Niereninsuffizienz. Bei 15 % konnte keine Ursache gefunden werden [43]. Die Prognose der Niereninsuffizienz ist vom Auslöser abhängig.

» Die Niereninsuffizienz geht mit einer erhöhten Mortalität einher

Während bei einer parenchymatösen Nephropathie die 3-Monats-Überlebensrate 73 % beträgt, ist diese bei einer hypovolämieinduzierten Niereninsuffizienz mit 46 % bzw. bei einer infektassoziierten Niereninsuffizienz mit 31 % deutlich niedriger [27]. Noch geringer mit etwa 15–30 % beträgt – trotz Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten in den letzten 20 Jahren – die 3-Monats-Überlebensprognose eines Patienten mit Niereninsuffizienz im Rahmen eines HRS. Die Niereninsuffizienz geht nicht nur mit einer erhöhten Mortalität einher, sondern verschlechtert auch die Prognose derjenigen, bei denen in der Folge eine Lebertransplantation durchgeführt wird.

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Allgemeine Maßnahmen zur Therapie und Prävention einer Niereninsuffizienz bei Zirrhose sind in **Infobox 2** zusammengefasst.

» Der rasche Beginn effektiver Therapiemaßnahmen ist für den Therapieerfolg entscheidend

Das erhöhte Risiko einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit Leberzirrhose ist bedingt durch die Kombination eines verminderten effektiven Blutvolumens durch die Vasodilatation im Splanchnikusgebiet einhergehend mit einer intrarenalen Vasokonstriktion und einer verminderten Autoregulation im Nierenstromgebiet. Infektionen und Blutungen verschlechtern die renale Perfusion weiter und erhöhen das Risiko einer Nie-

Med Klin Intensivmed Notfmed 2016 · 111:440–446 DOI 10.1007/s00063-016-0177-5
© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access

K. Lenz · R. Buder · G. Lohr · P. Piringer · M. Voglmayr

Hepatorenales Syndrom bei dekompensierter Leberzirrhose. Eine besondere Form der akuten Niereninsuffizienz

Zusammenfassung

Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz (AKI) ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Als Ursache kommen vorwiegend intrarenale und prärenale Ursachen infrage, wobei bereits geringgradige Veränderungen der Nierenfunktion mit einer Verschlechterung der Prognose einhergehen. Frühzeitige Maßnahmen zur Verbesserung der Nierenfunktion können die Prognose deutlich verbessern. Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine besondere Form der akuten prärenal Niereninsuffizienz und durch einen Anstieg des Serumkreatinins $> 1,5$ mg/dl charakterisiert. Das HRS ist ein funktionelles Nierenversagen, das durch eine Volumentherapie nicht mehr gebessert werden kann. Es geht mit einer sehr schlechten Prognose einher.

Die effektivste Therapie des HRS besteht in der Verabreichung von Terlipressin in Kombination mit Albumin. Damit kann bei etwa 30–50 % der Patienten eine Normalisierung der Nierenfunktion erzielt werden. Die Langzeitprognose ist von der Leberfunktion abhängig. Die einzig effektive Langzeittherapie nach Beherrschung der Niereninsuffizienz ist die Lebertransplantation. Kann vor der Transplantation die Nierenfunktion verbessert werden, wird das Überleben nach der Transplantation signifikant gebessert.

Schlüsselwörter

Nierenerkrankungen · Lebererkrankungen · Aszites · Hepatitis · Peritonitis

Hepatorenal syndrome in decompensated cirrhosis. A special form of acute renal failure

Abstract

Renal failure is a serious complication in patients with advanced cirrhosis. It occurs in about 20 % of patients hospitalized with cirrhosis. In about 70 % it is caused by prerenal failure, and in 30 % it is due to intrarenal causes. In about 70 % of patients with prerenal failure, renal function can be restored with fluid replacement, but the remaining 30 % are unresponsive to volume expansion. Minor increase in serum creatinine have been shown to be clinically relevant and can adversely affect survival. Therefore early efforts should be made to avoid precipitation of renal failure.

Hepatorenal syndrome (HRS) is a fully reversible impairment of renal function in patients with cirrhosis unresponsive to volume expansion characterized by an acute

progressive decrease in kidney function (serumcreatinin $> 1,5$ mg/dl) – type 1 HRS, whereas type 2 HRS features a decrease in kidney function over a long time, mostly in patients with refractory ascites. Therapy with vasoconstrictors like terlipressin to reverse splanchnic vasodilation, together with albumin is effective in 30–50 % of patients with HRS 1 and improves survival. The only effective longterm therapy is liver transplantation. An improvement of kidney function before transplantation is associated with a better outcome and posttransplant kidney function.

Keywords

Kidney diseases · Liver diseases · Ascites · Hepatitis · Peritonitis

reninsuffizienz ebenso wie die Verabreichung von nephrotoxischen Substanzen wie Kontrastmittel etc.

Eine frühzeitige Identifizierung der Ursache sowie der rasche Beginn effektiver Therapiemaßnahmen sind für den Therapieerfolg entscheidend. Dies beinhaltet das Absetzen nichtsteroidaler Antirheumatika sowie nephrotoxischer Substanzen und die Indikation einer anti-

renalen Therapie bei Hepatitis C-assoziiert Glomerulonephritis unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen dieser Therapie. Bei Patienten mit Hepatitis B konnte durch Telbivudin ebenfalls eine Besserung der Nierenfunktion beobachtet werden, wobei der Mechanismus unklar ist [9]. Ein Absetzen einer β -Blocker-Therapie sollte aufgrund einer möglichen Verschlechterung der kardialen Reserve-

Infobox 1 Diagnostische Kriterien des hepatorenalen Syndroms (HRS) als Form der akuten Niereninsuffizienz (AKI) bei Patienten mit Zirrhose. (Adaptiert nach [1])

^aPatienten, die diese Kriterien erfüllen, können trotzdem strukturelle Nierenschäden aufweisen. Harnbiomarkern wird in Zukunft eine große Bedeutung zur exakteren Differenzialdiagnose zwischen HRS und Tubulusschaden zukommen.

- Diagnose einer Zirrhose mit Aszites
- Diagnose einer AKI gemäß den Kriterien des International Club of Ascites (ICA)
- Keine Besserung der Nierenfunktion nach 2 hintereinander folgenden Tagen, an denen die Diuretika abgesetzt worden sind und eine Volumenexpansion mit 1 g Albumin/kgKG erfolgt ist
- Fehlen eines Schocks
- Ausschluss einer Therapie mit nephrotoxischen Substanzen („non-steroidal anti-inflammatory drugs“, Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel etc.)
- Keine makroskopischen Zeichen einer strukturellen Nierenschädigung^a definiert durch:
 - Fehlen einer Proteinurie (< 500 mg/Tag)
 - Fehlen einer Makrohämaturie (< 50 Erythrozyten/pro Gesichtsfeld)
 - Normaler Nierenultraschallbefund

kapazität bereits frühzeitig überlegt werden. Eine Hypovolämie sollte möglichst rasch ausgeglichen werden. Bei gastrointestinalen Blutungen kann durch eine initiale antibiotische Therapie sowie frühzeitige adäquate Maßnahmen zur Blutstillung eine Progression der renalen Insuffizienz vermindert werden [24]. Bei Aszitespunktion mit Entfernung von > 6 l Aszites vermindert die Infusion von Humanalbumin in einer Dosierung von 8 g/l entferntem Aszites ebenfalls das Auftreten einer Niereninsuffizienz [12]. Ebenso wird durch Humanalbumin (1,5 g/kgKG an Tag 1 und 1 g/kgKG nach 48 Stunden) zusätzlich zur antibiotischen Therapie bei Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis (SBP; [40]) das Auftreten einer Niereninsuffizienz vermindert und die Überlebensrate erhöht.

Besteht der Verdacht auf einen erhöhten intraabdominellen Druck im Rahmen eines „gespannten“ Aszites, kann die durch den erhöhten intraabdominellen Druck bedingte Abnahme der Nierendurchblutung und die damit auch einher-

Infobox 2 Prävention einer Niereninsuffizienz bei Zirrhose. (Adaptiert nach [24])

- Absetzen nichtsteroidaler Antirheumatika bei dekompensierter Leberzirrhose
- Frühzeitiges rasches und adäquates Vorgehen bei Hypovolämie
- Vermeidung einer Hypovolämie – Vermeidung einer Diuretikaüberdosierung im Rahmen einer Aszitestherapie (maximaler Gewichtsverlust von 0,5 kg pro Tag)
- Albuminsubstitution bei spontan bakterieller Peritonitis und bei großvolumiger Parazentese
- Absetzen von β -Blockern bei schwer beherrschbarem Aszites
- Antibiotikaphylaxe bei Patienten mit einer erhöhtem Risiko einer spontan bakterieller Peritonitis
- NaCl-Hydrierung (oder NaHCO_3 ?) bei Kontrastmittelgabe
- Aszitespunktion bei gespanntem Aszites

gehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit einer großvolumigen Parazentese wieder normalisiert werden [12]. Hierbei sind die entsprechenden Maßnahmen (Albumingabe 8 g/l entferntem Aszites) zur Verhinderung einer parazenteseinduzierten Hypovolämie mit erhöhter Gefahr der Entstehung eines prärenalen Nierenversagens zu beachten.

» Eine Hypovolämie sollte möglichst rasch ausgeglichen werden

Bei Patienten mit Alkoholhepatitis wurde durch Gabe von Pentoxifyllin (3-mal 400 mg über einen Monat) das Risiko eines Nierenversagens nach einem Monat vermindert, über einen längeren Zeitraum von 6 Monaten hatte jedoch die Pentoxifyllintherapie keinen Einfluss mehr auf die Entstehung einer Niereninsuffizienz [25]. Aszites stellt bei Zirrhose einen relevanten Risikofaktor für eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie dar. Das Risiko bei normaler Nierenfunktion ohne Aszites ist hierbei unklar. Es wird jedoch empfohlen, dass alle Patienten mit Leberinsuffizienz, bei denen eine Kontrastmitteluntersuchung durchgeführt wird, standardmäßig im Rahmen einer entsprechenden Prophylaxe

mit Kristalloiden hydriert werden und die Nierenfunktion postinterventionell kurzfristig überwacht wird [24].

Therapie bei Zirrhose und akuter Niereninsuffizienz

Die spezifischen Therapiemaßnahmen bei Zirrhose und akuter Niereninsuffizienz sind in **Abb. 1** zusammengefasst.

Therapiemaßnahmen, wie rasche und adäquate Volumentherapie, frühzeitige antibiotische Therapie bzw. Herdsanierung, Absetzen von Vasodilatoren, β -Blocker und nephrotoxischer Substanzen sowie Ausgleich einer Hypovolämie sollten frühzeitig begonnen werden. Ein aktiveres Vorgehen mit Einsatz von hochdosiertem Humanalbumin und oralem Midodrin ist im aktuellen Konsensuspapier des IAC nicht angeführt, da bei einer intrarenalen Ursache der Niereninsuffizienz diese Therapie zu Komplikationen führen kann. Es ist daher dieses aktivere Vorgehen nur bei jenen Patienten zu überlegen, bei denen eine intrarenale Ursache der Niereninsuffizienz unwahrscheinlich ist. Diese Therapie ist auf alle Fälle bei Patienten mit AKI 2 und 3 anzuwenden, wobei im Konsensuspapier hierbei nur die Gabe von Albumin angeführt ist. Ist kein Therapieansprechen auf eine Volumentherapie sichtbar, besteht entweder ein HRS oder eine andere Ursache eines Nierenversagens.

» Die Therapie mit Vasopressoren in Kombination mit Albumin ist durch Studien belegt

Die einzige bislang durch Studien belegte Therapie des HRS umfasst die Gabe von Vasopressoren in Kombination mit Albumin (**Tab. 3**). Die ersten diesbezügliche Studien mit Vasopressinanaloga wurden bereits vor über 40 Jahren durchgeführt [18]. Vor über 30 Jahren wurde gezeigt, dass die Gabe von Ornipressin (8-Ornithin-Vasopressin, ein Vasopressinderivat mit vorwiegender Vasopressin(V)₁-Rezeptor-Aktivität) durch Abfall des Nierengefäßwiderstands und Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate bei Patienten mit HRS zu einer Verbesserung der Nierendurchblutung führt [22]. In der

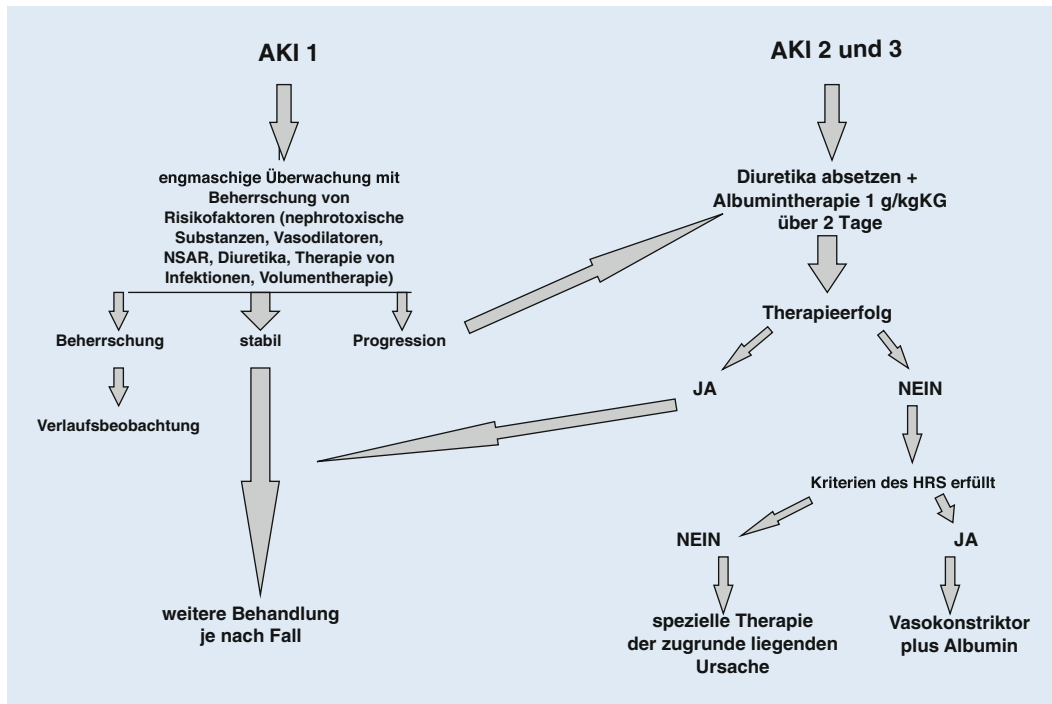


Abb. 1 ◀ Algorithmus zum Vorgehen bei Zirrhosepatienten mit akuter Niereninsuffizienz (AKI). HRS hepatorrenales Syndrom, NSAR nichtsteroidales Antirheumatikum. (Adaptiert nach [1])

Folge wurden durch Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin) diese Befunde bestätigt. Terlipressin ist ein synthetisches Peptid, das aus einem Lysin-Vasopressin-Molekül und 3 zusätzlichen Glycinresten besteht und über Exopeptidasen in das aktive Lysin-Vasopressin mit ebenfalls einer vorwiegenden V1-agonistischen Wirkung metabolisiert wird. Durch die langsame Freisetzung mit maximalen Plasmaspiegeln 60–120 min nach der Bolusinjektion kommt es zu einem verzögerten Wirkeintritt mit protrahierter Wirkung. Zusätzlich besteht jedoch per se ein akuter Effekt durch das Triglycyl-Lysin-Vasopressin mit raschem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer. Die Dosierung von Terlipressin betrug in den meisten Studien 0,5–2 mg alle 6 Stunden als Bolusinjektion, wobei die Dosis bis zum Ansprechen (definiert als Besserung bzw. Abfall der Serumkreatininkonzentration < 1,25 mg/dl) gesteigert wurde. In neueren Studien wurde Terlipressin kontinuierlich verabreicht und die Dosis in Abhängigkeit vom Blutdruckanstieg bestimmt [2, 33]. Dies ist insofern sinnvoller, da die Verbesserung der Nierenfunktion vom Anstieg des Blutdrucks abhängig ist [15, 44]. Prinzipiell wäre auch die Gabe von 8-Arginin-Vasopressin möglich. Für diese Substanz liegen

zwar ausreichend Daten zum Einsatz bei Patienten mit Sepsis, jedoch nicht bei Patienten mit HRS vor. Durch Zugabe von Humanalbumin in hoher Dosis wurde der Effekt von Vasopressoren signifikant verbessert [31]. In großen randomisierten Studien (Martin-Llahi 2008 [26], Sanyal 2008 [37]) konnte durch die Kombination von Terlipressin plus Humanalbumin bei 25–50 % der Patienten mit HRS eine Normalisierung der Nierenfunktion beobachtet werden. Das Ansprechen ist von der Schwere der Lebererkrankung, der Schwere der Niereninsuffizienz, dem Blutdruck und der Serumnatriumkonzentration abhängig. Die Wirkung von Albumin ist hierbei nicht allein auf die Volumenexpansion beschränkt. In verschiedenen Untersuchungen wurden Funktionseinschränkungen des Albumins bei Patienten mit Zirrhose nachgewiesen [16, 30].

» Die Lebertransplantation stellt die einzige Langzeittherapie dar

Die Effekte von exogen zugeführtem Albumin dürfte daher auch auf der dadurch besseren Bindung von Sauerstoffradikalen, der Hemmung der Produktion proin-

flammatorischer Zytokine und der damit einhergehenden Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und Vasodilation beruhen [16]. Nach Beendigung der Therapie kommt es in etwa 8–15 % zu einem Wiederauftreten des HRS. Dieses kann wiederum mit der Kombination aus Terlipressin und Humanalbumin effektiv behandelt werden [24]. Die Langzeitüberlebensprognose ist bei Patienten, die auf eine Terlipressingabe in Kombination mit einer Albumintherapie ansprechen, signifikant besser, als bei jenen, die nicht darauf ansprechen. Die 6-Monats-Mortalität ist allerdings nach wie vor sehr hoch, sodass die einzige Langzeittherapie eine Lebertransplantation darstellt.

Eine Verbesserung der Nierenfunktion durch die angeführten Therapien vor einer Lebertransplantation führt zu einer Verbesserung des Transplantatonsergebnisses [32]. Ist keine Besserung der Nierenfunktion möglich, kann es bei langfristig bestehendem Nierenversagen zu irreversiblen Schädigungen der Niere kommen, sodass eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation in Betracht gezogen werden muss.

Die meisten Studien wurden bei Patienten mit HRS 1 durchgeführt. Bei Patienten mit HRS 2 gibt es nur wenige Daten. Nach Ausschluss möglicher

Tab. 3 Spezifische Therapie des hepatorenen Syndroms

Vasokonstriktor	Verabreichung
<i>Terlipressin</i>	0,5 mg–1,0 mg alle 4–6 h i.v., Dosissteigerung auf maximal 2 mg alle 4 h bis zur Erzielung einer normalen Nierenfunktion (S.Kr. < 1,3 mg/dl). Alternative: kontinuierliche Infusion von Terlipressin 4 bis maximal 12 mg/Tag i. v., Dosissteigerung bis zum Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks \geq 10 mmHg Maximale Therapiedauer 15 Tage in Kombination mit Humanalbumin
<i>Noradrenalin</i>	0,5–3 mg/h als kontinuierliche Infusion (= 5 mg Arterenol® Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Deutschland, ad 50 ml NaCl in Perfusorspritze 0,1–0,6 μ g/kgKG und Minute). Zielgröße: Anhebung des Blutdrucks um 10 mmHg. Therapiedauer bis zu einer Normalisierung der Nierenfunktion (S.Kr. < 1,3 mg/dl) in Kombination mit Humanalbumin
<i>Midodrin</i>	7,5 mg p. o. 3-mal täglich zusammen mit Octreotid 100 μ g s. c. 3-mal täglich bis zu einer maximalen Dosis von 200 μ g s. c. 3-mal täglich in Kombination mit Humanalbumin
<i>Humanalbumin</i>	1 g Humanalbumin/kgKG am Tag 1 gefolgt von 20–40 g in den folgenden Tagen in Kombination mit dem Vasokonstriktor
S.Kr. Serumkreatinin	

Kontraindikationen kann bei diesen Patienten durch Anlegen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) eine Stabilisierung bis zur Lebertransplantation erzielt werden. In einer aktuellen Studie kam es bei 61 % der Zirrhosepatienten mit HRS 2, die auf der Transplantationsliste standen, zu einem Ansprechen auf eine Vasokonstriktorentherapie in Kombination mit Albumin. Allerdings zeigte sich kein Einfluss auf die Nierenfunktion nach Transplantation bzw. auf das Überleben im Vergleich zu jenen Patienten, die mit einer extrakorporalen Therapie bis zur Transplantation behandelt wurde [34].

» Bei langfristig bestehendem Nierenversagen kann es zur irreversiblen Nierenschädigungen kommen

Während einer Vasopressorentherapie wurden bei bis zu 12 % der Patienten ischämische Komplikationen beobachtet. Eine entsprechende Überwachung ist daher notwendig, um frühzeitig eingreifen zu können [24]. In unkontrollierten Studien mit kleinen Fallzahlen konnten durch eine kontinuierliche Terlipressininfusion die notwendige Dosis reduziert und die Nebenwirkungen vermindert werden [2, 14]. Der pathophysiologische Hintergrund der Verminderung

der Nebenwirkungen durch die kontinuierliche Verabreichung dürfte durch den zusätzlichen initial ungünstigen hämodynamischen Effekt von Terlipressin per se bei einer Bolusinjektion bedingt sein. So wurde in tierexperimentellen Untersuchungen durch das noch nicht metabolisierte Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin) eine relevante Konstriktion v. a. auch der Koronargefäße beobachtet [36].

Als weitere Vasopressoren wurden Midodrin in Kombination mit Octreotid plus Humanalbumin und Noradrenalin in Kombination mit Humanalbumin untersucht. In einer Vergleichsstudie war die Kombination Midodrin plus Albumin der Kombination Terlipressin plus Albumin unterlegen [5]. In einer kleineren Studie waren die Effekte von Noradrenalin plus Albumin vergleichbar mit denen durch Terlipressin plus Albumin [38]. Allerdings waren die Zielgrößen zur Dosierung nicht vergleichbar, sodass Noradrenalin nicht in die Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft European Association for the Study of the Liver (EASL) übernommen wurde [12]. In den Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaft American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) hingegen wurde die Kombination von Midodrin plus Octreotid in Kombination mit Albumin übernommen, da Terlipressin in den USA nicht verfügbar ist [35].

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung besteht die erhöhte Gefahr einer Niereninsuffizienz.
- Bereits eine geringgradige Verschlechterung der Nierenfunktion führt zu einer Verschlechterung der Prognose.
- Eine Hypovolämie, induziert durch Parazentese bzw. gastrointestinale Blutungen, sowie Infekte und die Röntgenkontrastmittelgabe sind die häufigsten Auslöser einer Niereninsuffizienz.
- Das HRS ist eine besonders schwere Form einer Niereninsuffizienz (AKI 2 oder 3). Sie ist durch eine Umverteilung des Blutflusses in das Splanchnikusgebiet bedingt und geht mit einer renalen Vasokonstriktion einher. Eine Verschlechterung der Herzauswurfleistung bedingt durch hepatische Ursachen (verminderte Albuminfunktion) sowie die Gabe von β -Blocker können über eine Verminderung der kardialen Reserve das Entstehen der Niereninsuffizienz begünstigen.
- Die derzeit effektivste Therapie des HRS ist die Gabe von Terlipressin plus Albumin. Damit kann bei bis zu 50 % der Patienten eine Normalisierung der Nierenfunktion erzielt werden.

Korrespondenzadresse



Univ. Prof. Dr. K. Lenz

Abteilung für Innere Medizin und Intensivmedizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz Seilerstätte 2, 4020 Linz, Österreich
kurt.lenz@meduniwien.ac.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Lenz, R. Buder, G. Lohr, P. Piringer und M. Voglmayr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

- Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R et al (2015) Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 62:968–974
- Angeli P, Fasolato S, Cavallin M, Trotta E et al (2009) Terlipressin given as continuous intravenous versus terlipressin given as intravenous boluses in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome (HRS) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 50(Suppl 1):S73
- Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal A, Bhogal H, Lim J, Ansar N et al (2013) Association of AKI with mortality and complication in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 57:753–762
- Carvalho GC, Regis CA, Kalil JR, Cerqueira LA, Barbosa DS et al (2012) Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. *Ann Hepatol* 11:90–95
- Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P et al (2015) Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 62:567–574
- Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, O'Beirne J, Burroughs AK (2009) Cirrhotics admitted to intensive care unit: the impact of acute renal failure on mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21:744–750
- Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers T et al (1970) Renal failure in the patient with cirrhosis: The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 49:175–185
- Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E et al (2013) A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 59:474–481
- Gane EJ, Deray G, Liaw Y-F, Lim SG, Lai C-L, Rasenack J et al (2014) Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 146:138–146
- Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A (2008) Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 48:2064–2077
- Gerbes A, Gülber V, Bilzer M (1998) Endothelin and other mediators in the pathophysiology of portal hypertension. *Digestion* 59(Suppl 2):8–10
- Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R (2010) EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 53:397–417
- Hecker R, Sherlock S (1956) Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 268:1121–1125
- Huelin P, Rodriguez E, Poca M, Martin-Llahi M, Ella C et al (2015) Treatment of type 1 hepatorenal syndrome with continuous terlipressin infusion adjusted according to hemodynamic response. The ameliorate study. *J Hepatol* 62:S857–S858
- Israelsen J, Glud L, Krag A (2015) Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 30:236–243
- Jalan R, Bernardi J (2013) Effective albumin concentration and cirrhosis mortality from concept to reality. *Hepatology* 59:918–920
- KDIGO (2013) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 3:1–150
- Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S (1972) The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 33:14–20
- Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME (1969) Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 280:1367–1371
- Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Moller S (2012) The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses* 79:53–55
- Lang F, Tschernko E, Schulze E, Öttl L, Ritter M, Völkl H et al (1991) Hepatorenal reflex regulating kidney function. *Hepatology* 14:590–594
- Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R et al (1991) Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated cirrhosis: effect on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 101:1060–1067
- Lenz K, Binder M, Buder R, Gruber A, Gutschreiter B, Voglmayr M (2014) Niereninsuffizienz bei Patienten mit Leberinsuffizienz. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:240–245
- Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayr M (2015) Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therap Adv Gastroenterol* 8:83–100
- Mathurin P, Louvert A, Duhamei A, Nahon P, Carbonelli N et al (2013) Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized trial. *JAMA* 310:1033–1041
- Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M et al (2008) Terlipressin and albumin versus albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 134:1352–1359
- Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T et al (2011) Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 140:488–496
- Ming F, Smyth D, Lauth W (2002) Decreases in portal flow trigger a hepatorenal reflex to inhibit renal sodium and water excretion in rats: role of adenosine. *Hepatology* 35:167–175
- Montoliu S, Ballesté B, Planas R, Alvarez MA, Rivera M et al (2010) Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:616–622
- Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelmoek W, Stueger H, Dorn L, Stadlbauer V et al (2013) Oxidative albumin damage in chronic liver failure. A relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 59:978–983
- Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B et al (2002) Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36:941–948
- Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines P et al (2004) Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case control study. *J Hepatol* 40:140–146
- Robertson M, Majumdar A, Garrett K, Rumler G, Gow P, Testro A (2014) Continuous outpatient terlipressin infusion for hepatorenal syndrome as a bridge to successful liver transplantation. *Hepatology* 60:2125–2126
- Rodriguez E, Pereira GH, Elia C, Sola E, Barreto R et al (2015) Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl* 21:1347–1354
- Runyon BA (2013) AASLD Practice Guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis update 2012. American Association Study of Liver Disease Update 2012
- Ryckwaert F, Visolvy A, Fort A, Murat B, Richard S et al (2009) Terlipressin, a vasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: Consequences on heart perfusion and performance. *Crit Care Med* 37:876–881
- Sanyal A, Boyer T, Garcia-Tsao G et al (2008) A randomized prospective double-blind placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 134:1360–1368
- Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A (2012) Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 56:1293–1298
- Solis-Herruzo J, Duran A, Favela V, Castellano G, Madrid JM, Munoz-Yagem MT et al (1987) Effects of lumbar sympthetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 5:167–173
- Sort P, Navasa M, Arroyo V et al (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341:403–409
- Stadlbauer V, Wright G, Banaji M, Mudkhopadhyaya A, Mookjee R, Moore K et al (2013) Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 134:111–119
- Trawale J, Paradis V, Rautou P, Francou C, Escaolano S, Sallee M et al (2010) The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 30:725–732
- Tsien CD, Rania R, Wong F (2013) Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 62:131–137
- Velez JC, Kadian M, Taburyanskaya M, Bohm NM, Delay TA et al (2015) Hepatorenal acute kidney injury and the importance of raising mean arterial pressure. *Nephron Publ Online Oct*:doi:10.1159/000441151