

Behandlung des hepatorenalen Syndroms mit Terlipressin

Wie entsteht das hepatorenale Syndrom?

Das hepatorenale Syndrom ist eine Fehlfunktion von Leber und Nieren. Die Ursache liegt primär in einer Schädigung der Leber, der sogenannten Leberzirrhose. Diese entwickelt sich im Allgemeinen über viele Jahre hinweg. Das vom Magen-Darmbereich über die Pfortader zur Leber fließende Blut kann von einer zirrhotischen Leber nur beschränkt aufgenommen werden. Es bildet sich ein Blutrückstau in der Pfortader und es kommt zum sogenannten Pfortader-Hochdruck. Das in der Pfortader gestaute Blut sucht sich nun Umgehungskreisläufe um die Leber herum, um wieder zum Herzen zurückfließen zu können.

Die Venen dieser Umgehungskreisläufe sind dünne, oberflächlich gelegene Blutgefäße durch die nun etwa 60 bis 80% des Blutes aus dem Magen-Darmbereich an der Leber vorbei fließen. Innerhalb dieser Venen steigt der Druck stark an. Die Venen erweitern sich und es kommt zur Ausbildung von Krampfadern (Varizen) in der Speiseröhre (Ösophagus). Die Wand dieser Krampfadern ist dünn und verwundbar und es treten leicht Blutungen auf. Solche Blutungen sind sehr gefährlich und verursachen eine hohe Sterblichkeitsrate.

Der Blutrückstau in der Pfortader bewirkt weiterhin, dass sich vermehrt Blut in den Blutgefäßen des Magen-Darmtraktes ansammelt. Jene Blutgefäße erweitern sich und nehmen dabei noch mehr Blut auf. Als Folge kommt es zu einer Fehlverteilung des Blutes im Körper mit erhöhtem Blutvolumen im Magen-Darmbereich und vermindertem Blutvolumen in den Herzkammern, im Lungenkreislauf und in den Hauptschlagadern. Um die

Schlagadern dem verminderten Blutvolumen im Herz-Lungenbereich anzupassen, schüttet der Körper die gefäßverengenden Hormone Renin, Angiotensin, Aldosteron und Adrenalin aus. Diese Hormone verengen die Schlagadern des Herz-Lungenbereiches und die Adern zu den lebenswichtigen Organen Lunge, Herz, Gehirn und Nieren. Als Folge dieser

Schlagaderverengung kommt es zur Minderdurchblutung der betreffenden Organe¹⁻³ mit nachfolgenden Funktionsstörungen (Abbildung 1).

Durch die Aktivität der gefäßverengenden Hormone wird die vorgeschädigte Leber noch zusätzlich in Mitleidenschaft gezogen⁴. In anderen Worten, die Gefäßerweiterung im Magen-Darmtrakt verstärkt einerseits den

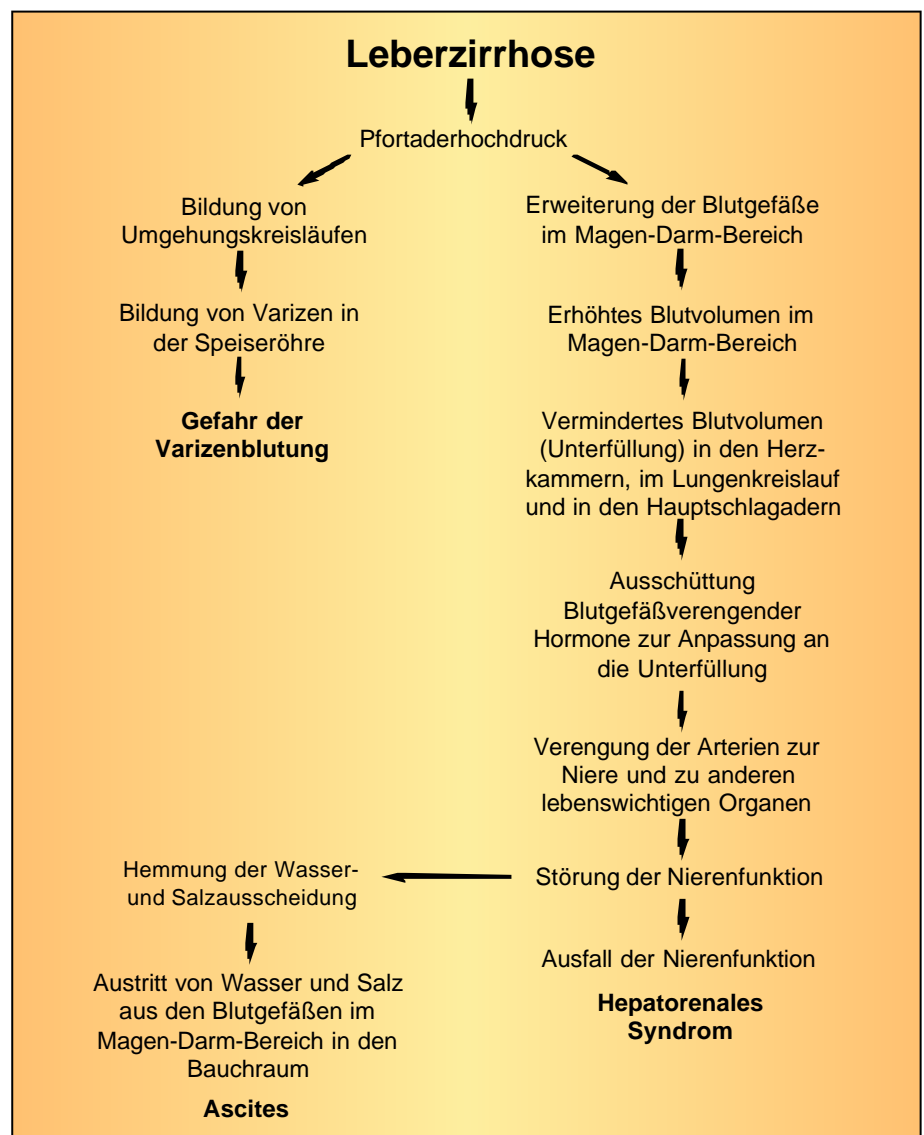


Abbildung 1: Entstehung des hepatorenalen Syndroms und Bildung von Ascites und Varizen bei Leberzirrhose

Druck in der Pfortader und führt andererseits zur Verringerung des Blutvolumens im Herz-Lungenbereich. Die zur Gegenreaktion ausgeschütteten gefäßverengenden Hormone erhöhen aber sowohl den Gefäßwiderstand in der Leber als auch den Widerstand in den zu den Nieren führenden Schlagadern. Hierdurch verschlimmert sich der Pfortaderhochdruck und an der Niere kommt es zur weiteren Verminderung der Durchblutung und zur Verminderung der Ausscheidung von Salz und Wasser. Es entwickelt sich ein Teufelskreis mit dauerhafter Verschlechterung der Kreislagsituation und führt letztlich zur Entstehung des hepatorenalen Syndroms. Dieser Teufelskreis ist der Grund dafür, dass sich das hepatorenale Syndrom bei Nichtbehandlung kontinuierlich weiter verschlechtert. Patienten mit hepatorenalem Syndrom Typ I haben deshalb eine sehr schlechte Überlebensprognose.

Behandlung des hepatorenalen Syndroms

Zunächst muss darauf verwiesen werden, dass es eine etablierte medikamentöse Therapie zur Heilung des hepatorenalen Syndroms nicht gibt. Auf Dauer kann das hepatorenale Syndrom nur durch eine Lebertransplantation geheilt werden. Da die Wartezeit auf eine Lebertransplantation lang sein kann und die Gefahr besteht, dass der Patient zuvor verstirbt, wäre eine medikamentöse Therapie von besonderer klinischer Bedeutung, um die Zeit bis zur Lebertransplantation zu überbrücken.

Da die Entstehung des hepatorenalen Syndroms ursprünglich auf die Gefäßerweiterung im Magen-Darmbereich und die dadurch verursachte gestörte Kreislagsituation zurückzuführen ist, sollte konsequenterweise eine Therapie bei der Korrektur dieser Gefäßerweiterung ansetzen. Dies könnte mit Hilfe von gefäßverengenden Wirkstoffen geschehen, wie dem Terlipressin.

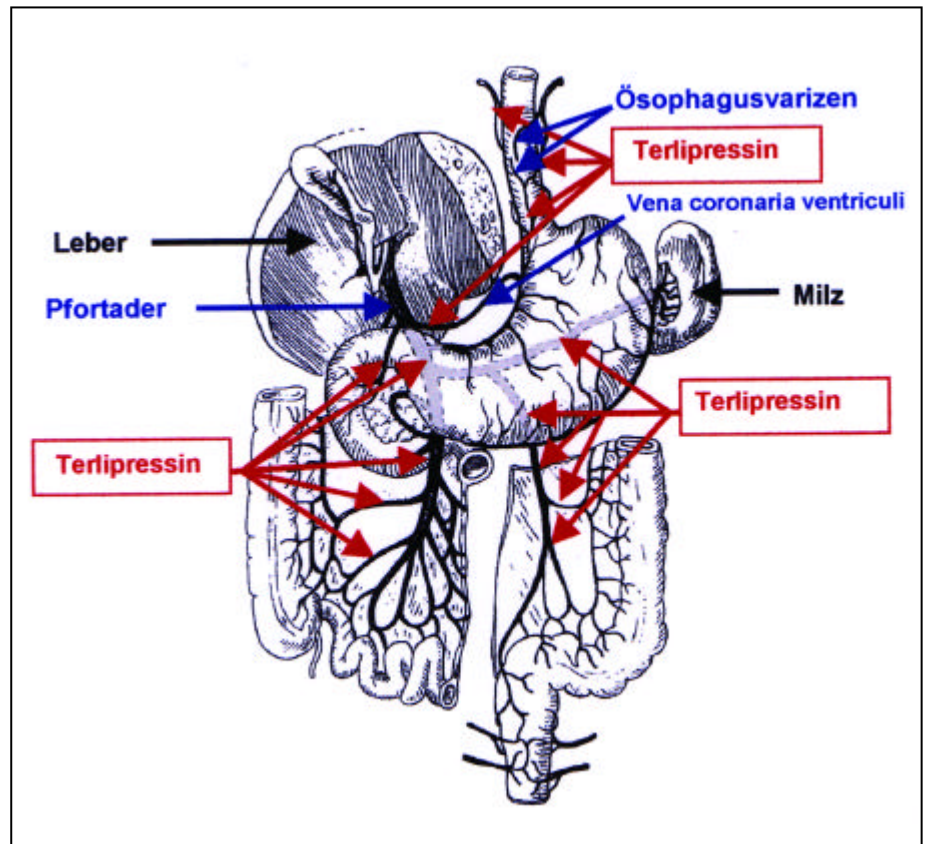


Abbildung 2: Die Wirkung von Terlipressin bei der portalen Hypertonie: Terlipressin verengt die Blutgefäße im Magen-Darm-Bereich. Als Folge gelangt weniger Blut in die Pfortader und der Druck in der Pfortader wird gesenkt. Somit verringert sich auch der Rückstau in der Vena coronaria ventriculi und in den Umgehungskreisläufen, und der Druck in den Ösophagusvarizen wird gesenkt. Zusätzlich wird die Unterfüllung in den Herzkammern, im Lungenkreislauf und in den Hauptschlagadern korrigiert und die Aktivität gefäßverengender Hormone wird verringert. Hierdurch wird die Verengung der zu Leber und Nieren führenden Arterien aufgehoben. Die Konsequenz ist eine bessere Umverteilung des Blutes im Kreislauf, eine bessere Durchblutung der Organe – Leber und Nieren eingeschlossen – und eine Besserung der Nierenfunktion.

Zusätzlich sollte das beim hepatorenalen Syndrom verminderte effektive Blutvolumen mit Plasma-Ersatzmitteln (Plasmaexpandern) aufgefüllt werden. Fließt aufgrund der durch Terlipressin hervorgerufenen Gefäßverengung im Magen-Darmbereich weniger Blut in die Portalvene, dann reduziert sich der portalvenöse Druck, die Umgehungskreisläufe werden entlastet und die Gefahr der Varizenblutung wird verringert. Außerdem normalisiert sich das verminderte Blutvolumen im Herz-Lungenbereich und die erhöhte Aktivität gefäßverengender Hormone im Herz-Lungenbereich und in den Arterien der lebenswichtigen Organe wird verringert. Die Kon-

sequenz ist eine bessere Durchblutung der Organe – Leber und Nieren eingeschlossen – und eine Verbesserung der gestörten Kreislagsituation (Abbildung 2).

Der Therapieansatz mit gefäßverengenden Wirkstoffen, zusammen mit der Anwendung von Plasmaexpandern, hat sich beim hepatorenalen Syndrom bislang als erfolgreich erwiesen⁵⁻¹⁰. Bei der Gabe von gefäßverengenden Wirkstoffen wurden gute Ergebnisse mit Terlipressin erzielt.^{6, 8-9, 11-19} Terlipressin verbessert die Ausscheidung von Kreatinin und verbessert die Kreislagsituation über einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und einer Hemmung der Aktivität ge-

fäßverengender Hormone^{6,9}. Es erhöht die Filtrationsrate der Niere^{4, 6, 9, 17-18}, sowie die Ausscheidung von Salz¹⁷⁻¹⁸ und Urin^{6, 17-18}. Dies wirkte sich bei 93 von insgesamt 160 behandelten Patienten in zehn Studien günstig auf das hepatorenale Syndrom aus^{6, 8-9, 11-14, 16-19}. In den meisten Studien wurde nur die Wirkung von Terlipressin auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion untersucht, um zu prüfen, ob durch diese Behandlung Überlebenszeit für eine spätere Lebertransplantation gewonnen werden kann. Wie zuvor erwähnt, konnte in 93 von 160 Fällen die Nierenfunktion wiederhergestellt und somit Überlebenszeit gewonnen werden, solange mit Terlipressin therapiert wurde. In 20 Fällen wurde über eine erfolgreiche Lebertransplantation während der Therapie mit Terlipressin

berichtet^{8, 13, 15, 17-18}. Interessant ist auch die Beobachtung, dass bei einigen der mit Terlipressin und Plasmaexpandern behandelten Patienten die Verbesserung der Kreislaufsituation auch nach Absetzen der Therapie bestehen blieb und das hepatorenale Syndrom sich nicht wiederstellte.⁴

Leider gibt es bisher nur wenige klinische Studien, wovon einige nur Fallstudien einzelner Patienten sind. Die größte Studie mit 99 Patienten, von denen 57 auf Terlipressin mit einer Verbesserung der Nierenfunktion reagierten, wurde in Frankreich durchgeführt⁸. Bei vier Studien lag die Zahl der behandelten Patienten bei 9 bis 15.^{6, 9, 13, 18-19} Weitere klinische Studien mit Terlipressin sind erforderlich, auch um festzustellen, welche Patienten mit hepatorenalem Syndrom positiv auf Terlipressin reagieren und welche nicht.

Prof. Dr. med. Klaus-D. Döhler



Den 36-seitigen Ratgeber "Zink - ein lebenswichtiges Spurenelement", der sich auch mit der Problematik eines erhöhten Zinkbedarfs bei Lebererkrankungen befasst, erhalten Sie gegen ein Rückporto von € 1,50 über die Deutsche Leberhilfe e.V., Luxemburger Str. 150, 50937 Köln, oder über die Falk Foundation e.V., Leinenweberstraße 5, 79041 Freiburg i. Br.

Literatur:

1. Henriksen J.H., Bendtsen F., Sørensen T.I.A. et al.: Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 97, 1506-1513, 1989.
2. Henriksen J.H., Møller S.: Hemodynamics, distribution of blood volume, and kinetics of vasoactive Substances in cirrhosis. In: Epstein M., ed. *The kidney in liver disease*. 4th Ed. Hanley and Belfus, Philadelphia, pp. 241-258, 1996.
3. Møller S., Hansen E.F., Becker U., Brinch K., Henriksen J.H., Bendtsen F.: Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 20, 51-59, 2000.
4. Arroyo V., Jimenez W.: Complications of cirrhosis. II: Renal and circulatory dysfunction. *Lights and shadows in an important clinical problem*. *J. Hepatol.* 32, Suppl. 1, 157-170, 2000.

5. Guevara M., Ginès P., Fernandez-Esparrach G., Sort P., Salmerón JM, Jiménez W. et al.: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27, 35-41, 1998.
6. Hadengue A., Gadano A., Moreau R., Giostra E., Durand F., Valla D. Erlinger S., Lebrec D.: Beneficial effect of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.* 29, 565-570, 1998.
7. Moreau R, Asselah T, Condat B, de Kerouenc C, Pessione F, Bernard B, Poynard T, Binn M, Grange JD, Valla D, Lebrec D: Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. *Gut* 50, 90-94, 2002
8. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranel JF: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122, 923-930, 2002
9. Uriz J., Gines P., Cardenas A., Sort P., Jimenez W., Salmeron J.M., Bataller R., Mas A., Navasa M., Arroyo V., Rodes J.: Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J. Hepatol.* 33, 43-48, 2000.
10. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL.: Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 30, 870-875, 1999.
11. Cervoni J.P., Lecomte T., Cellier C., Auroux J., Simon C., Landi B., Gadano A., Barbier J.P.: Terlipressin may influence the outcome of hepatorenal syndrome complicating alcoholic hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 92, 2113-2114, 1997.
12. Decaux G., Soupart A., Musch W., Hannotier P., Prospert F.: Restoration of the uricosuric effect of probenecid after

Triglycylvasopressine administration in a gouty patient. *Clinical Nephrol.* 50, 262–265, 1998.

13. Duhamel C, Mauillon J, Berkelmans I, Bourienne A, Tranvouez JL: Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: terlipressine is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalic treatments: precipitating and preventing factors?. *Am.J. Gastroenterol.* 95, 2984–2985, 2000.

14. Gadano A., Moreau R., Vachery F., Soupison T., Yang S., Cailmail S., Sogni P., Hadengue A., Durand F., Valla D., Lebec D.: Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J. Hepatol.* 26, 1229–1234, 1997.

15. Ganne-Carrié N., Hadengue A., Mathurin P., Durand F., Erlinger S., Benhamou J.-P.: Hepatorenal syndrome: long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig. Diseases and Sciences* 41, 1054–1056, 1996.

16. Lebec D.: A discussion of how terlipressin limits mortality in cases of bleeding oesophageal varices. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 549–552, 1998 (review).

17. Le Moine O., el Nawar A., Jagodzinski R., Bourgeois N., Adler M., Gelin M., Cremer M.: Treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation in a patient with hepatorenal syndrome. *Acta Gastroenterol. Belg.* 61, 268–270, 1998.

18. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, Le Moine O: Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol. Belg.* 64, 15–19, 2001.

19. Bonnard Ph., Bernard B., Halimi Ch., Matherin Ph., Demontis R., di Martino V., Henry-Biabaud E., Mofredj A., Poynard T., Cadranet J.F.: Effect of terlipressine (Glypressine®) on hepatorenal syndrome (HRS) in cirrhotic patients: result of a pilot study. *Gastroenterology* 114, A1214, 1998 (abstract).

Alkohol-Hepatitis

Die Alkohol-Hepatitis stellt ein deutlich fortgeschrittenes Stadium der alkoholbedingten Lebererkrankungen dar und umfasst klinisch ein breites Spektrum, das von den asymptomatischen Stadien bis zu lebensbedrohlichen Verlaufsformen mit entsprechend schlechter Prognose reicht. Sie unterscheidet sich daher erheblich von der Alkohol-Fettleber mit ihrer relativ guten Prognose und mildem Verlauf. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Alkohol-Hepatitis und Alkohol-Fettleber besteht in den unterschiedlichen feingeweblichen Bildern. Außerdem sind die Veränderungen bei der Alkohol-Fettleber vor allem auf die Leberzelle selbst beschränkt, während bei der Alkohol-Hepatitis neben den eigentlichen Leberzellen in besonderem Maße auch andere Zellen der Leber betroffen sind. Daraus erklären sich nicht nur die Komplexität und Vielfältigkeit des Krankheitsbildes der Alkohol-Hepatitis, sondern auch die unterschiedlichen Krankheitsmechanismen und die Schwierigkeiten einer effektiven Therapie.

Definition

Die Alkohol-Hepatitis ist als spezielle Form der toxischen Lebererkrankung anzusehen, die durch einen übermäßigen Konsum von Alkohol über einen längeren Zeitraum verursacht wird und durch typische histologische Kriterien gut definiert ist. Sie zeigt im Gewebe histologisch zwar einige wenige Merkmale, die denen der durch Viren hervorgerufenen Hepatitiden ähnlich sein können, ist von diesen jedoch durch entsprechende Hepatitis-Antikörperbestimmungen eindeutig abzugrenzen. Die Alkohol-Hepatitis ist durch abgestorbene Leberzellen (Nekrosen) und Entzündungszellen in der Umgebung der Leberzelle charakterisiert. Durch die Hauptbefunde von Nekrose und Entzündung unterscheidet sich die Alkohol-Hepatitis klar von der Alkohol-Fettleber.

Eine Sonderform der Alkohol-Hepatitis stellt die alkoholische Steatohepatitis (ASH) dar. Ihr wesentliches Charakteristikum ist eine Fettablagerung in den Hepatozyten und eine

entzündliche Reaktion in der Umgebung der Leberzellen, während Nekrosen von Leberzellen meist nur vereinzelt vorkommen. Diese Kriterien unterscheiden die alkoholische Steatohepatitis eindeutig von der reinen Alkohol-Fettleber einerseits und von der Alkohol-Hepatitis andererseits. Von einer Alkohol-Hepatitis müssen andere Stadien der alkoholbedingten Lebererkrankungen klar abgegrenzt werden, aber auch zahlreiche akute oder chronische Leberkrankheiten alkoholunabhängiger Ursache.

Häufigkeit

Es ist davon auszugehen, dass von allen Patienten mit den Zeichen von Alkoholgefährdung, Alkoholabusus oder Alkoholabhängigkeit etwa 10 bis maximal 35% entweder eine alkoholische Steatohepatitis oder eine Alkohol-Hepatitis aufweist. Dabei ist der Anteil der Patienten mit einer alkoholischen Steatohepatitis wesentlich größer im Vergleich zu den Patienten mit einer Alkohol-Hepatitis.