

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Eine randomisierte kontrollierte Studie zur zielgerichteten Therapie des
hepatorenenalen Syndroms (Early goal-directed volume resuscitation in hepatorenal
syndrome (RACEHORSE))**

Nikolaus Heinrich Koch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 19.08.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2020 angenommen.

Meiner lieben Familie in großer Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis..... II

Abkürzungsverzeichnis.....V

Abbildungsverzeichnis.....VIII

Tabellenverzeichnis.....XI

1 Einleitung 1

1.1 Häodynamisches Monitoring..... 1

1.1.1 Pathophysiologische Grundlagen..... 2

1.1.2 Methoden der HZV-Bestimmung..... 4

1.1.2.1 Indikator dilution als Grundlage 4

1.1.2.2 Pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter 6

1.1.2.3 Arterielle Pulskonturanalyse..... 8

1.1.2.4 Transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO®-System 9

1.1.2.5 Parameter des häodynamischen Monitorings..... 10

1.2 Hepatorenales Syndrom15

1.2.1 Definition16

1.2.2 Pathophysiologie.....20

1.2.3 Epidemiologie22

1.2.4 Prognose.....23

1.2.5 Therapie.....25

1.2.5.1 Medikamentöse Therapie..... 25

1.2.5.2 TIPSS..... 30

1.2.5.3 Lebertransplantation..... 31

2 Fragestellung 32

3 Patienten, Material und Methoden..... 34

3.1 Studienart.....34

3.2 Patienten34

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien35

3.4 Studienablauf37

3.4.1 Versuchsaufbau.....37

3.4.2 Ablauf einer PiCCO®-Messung.....38

3.4.3 Therapie-Arme38

3.5 Erhobene Daten.....43

3.6	Studienendpunkte	45
3.7	Statistische Methoden.....	47
4	Ergebnisse	47
4.1	Patientencharakteristika	47
4.2	Nicht-medikamentöse Therapie	55
4.2.1	Ascitespunktionen.....	55
4.2.2	Maschinelle Beatmung.....	59
4.2.3	Dialysen	61
4.2.4	TIPSS-Implantationen.....	62
4.3	Medikamentöse Therapie.....	63
4.3.1	Albumingaben.....	63
4.3.2	Kristalloidgaben	64
4.3.3	Terlipressingaben.....	65
4.3.4	Noradrenalingaben	66
4.4	Therapieerfolg	68
4.4.1	Therapieergebnisse nach 28 Tagen.....	68
4.4.2	Entwicklung der Nierenfunktion	70
4.4.2.1	Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf	70
4.4.2.2	Weitere Laborparameter im Therapieverlauf.....	72
4.4.3	Hämodynamische Parameter im Therapieverlauf	83
4.4.4	Mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelte Parameter im Therapieverlauf	86
4.5	Therapieverlauf	88
4.5.1	Nebenwirkungen.....	88
4.5.2	Rezidive.....	89
4.5.3	Überleben	89
4.5.4	Todesursachen	91
4.5.5	Lebertransplantationen.....	92
5	Diskussion.....	94
5.1	Stellenwert einer frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie beim hepatorenenalen Syndrom	94
5.2	Studienablauf	96
5.3	Ergebnisse.....	97
5.3.1	Patientencharakteristika	97
5.3.2	Medikamentöse Therapie.....	98

5.3.2.1	Albumingaben.....	98
5.3.2.2	Kristalloidgaben	99
5.3.2.3	Terlipressingaben.....	99
5.3.2.4	Noradrenalingaben	100
5.3.3	Therapieerfolg.....	101
5.3.3.1	Therapieergebnisse nach 28 Tagen.....	101
5.3.3.2	Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf	101
5.3.3.3	Weitere Laborparameter im Therapieverlauf.....	103
5.3.3.4	Hämodynamische Parameter im Therapieverlauf	105
5.3.3.5	Mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelte Parameter im Therapieverlauf	106
5.3.4	Therapieverlauf.....	107
5.3.4.1	Nebenwirkungen.....	107
5.3.4.2	Rezidive	108
5.3.4.3	Überleben.....	108
5.3.4.4	Todesursachen.....	109
5.3.4.5	Lebertransplantationen.....	109
5.4	Limitationen	109
5.5	Ausblick	111
6	Zusammenfassung.....	113
7	Literaturverzeichnis.....	116
8	Danksagung	124

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	<i>alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz</i>
ADH	<i>antidiuretisches Hormon</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALV	<i>akutes Leberversagen</i>
ANV	<i>akutes Nierenversagen</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
ARDS	<i>akutes Atemnotsyndrom</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CNV	<i>chronischen Nierenversagen</i>
DSt	<i>Down Slope Time</i>
EKG	<i>Elektrokardiographie</i>
ELWI	<i>Extravaskulärer Lungenwasser-Index</i>
EVLW	<i>extravaskuläres Lungenwasser</i>
FiO ₂	<i>inspiratorischen Sauerstoffkonzentration</i>
GEDI	<i>Globaler Enddiastolischer Volumenindex</i>
GEDV	<i>Globales Enddiastolisches Volumen</i>
GFR	<i>glomeruläre Filtrationsrate</i>
HF	<i>Herzfrequenz</i>
HI	<i>Herzindex</i>
HPF	<i>Hauptgesichtsfeld</i>
HRS	<i>hepatorenales Syndrom</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>
IAP	<i>intra-abdomineller Druck</i>
ICA	<i>International Club of Ascites</i>
ICG-PDR	<i>Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate</i>
ITBV	<i>Intrathorakales Blutvolumen</i>
ITT	<i>Intention-to-treat-Analyse</i>
ITTV	<i>intrathorakales Thermovolumen</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
kgKG	<i>Kilogramm Körpergewicht</i>
LTX	<i>Lebertransplantation</i>

MAP	<i>mittlerer arterieller Blutdruck</i>
MELD-Score	<i>Model of End Stage Liver Disease-Score</i>
MTt	<i>Mean Transit time</i>
n.b.	<i>nicht bestimmt</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
O ₂	<i>Sauerstoff</i>
PAK	<i>Pulmonalarterienkatheter</i>
PBV	<i>pulmonales Blutvolumen</i>
PCWP	<i>Pulmonalarterienverschlussdruck</i>
pO ₂	<i>Sauerstoffpartialdruck</i>
pO ₂ /FiO ₂	<i>Oxygenierungsindex</i>
pp	<i>Per-Protocol-Analyse</i>
PPV	<i>Pulsdruck-Variation</i>
PTV	<i>pulmonales Thermovolumen</i>
PVPI	<i>Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex</i>
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
RBC	<i>Anzahl roter Blutkörperchen</i>
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease</i>
RPF	<i>renaler Plasmafluss</i>
RR _{dia}	<i>diastolischer arterieller Blutdruck</i>
RR _{sys}	<i>systolischer arterieller Blutdruck</i>
SBP	<i>spontan bakterielle Peritonitis</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SNS	<i>sympathisches Nervensystem</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SV	<i>Schlagvolumen</i>
SVI	<i>Schlagvolumenindex</i>
SVR	<i>systemischer Gefäßwiderstand</i>
SVRI	<i>Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex</i>
SVV	<i>Schlagvolumen-Variation</i>
TEE	<i>transösophageale Echokardiographie</i>
TIPSS	<i>transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt</i>
VO ₂	<i>Sauerstoffaufnahme</i>

Z _{Ao}	<i>Impedanz der Aorta, Impedanz der Aorta</i>
ZVD	<i>zentralvenöser Druck</i>
ZVK	<i>zentraler Venenkatheter</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Determinanten des Herzindex (modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)	2
Abbildung 2: Frank-Starling-Mechanismus (modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)	4
Abbildung 3: Beispiel Indikator-dilutionskurve (modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)	6
Abbildung 4: Intrathorakale Mischkammern (modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2013): Hämodynamisches Monitoring)	10
Abbildung 5: Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve (modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2013): Hämodynamisches Monitoring)	13
Abbildung 6: Ausschlüsse	36
Abbildung 7: Aufbau PiCCO®-System (modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)	37
Abbildung 8: RACEHORSE-Therapieprotokoll	40
Abbildung 9: Algorithmus A	41
Abbildung 10: Algorithmus B	42
Abbildung 11: Algorithmus C	42
Abbildung 12: Übersicht erzielter Therapieergebnisse nach 28 Tagen	46
Abbildung 13: Verteilung Geschlechter	48
Abbildung 14: Verteilung Alter	48
Abbildung 15: Verteilung Genese Leberzirrhose	49
Abbildung 16: Verteilung APACHE II Scores	50
Abbildung 17: Verteilung SOFA Scores	50
Abbildung 18: Verteilung diagnostizierte SBP	51
Abbildung 19: Verteilung Baseline-Werte Serum-Kreatinin	52
Abbildung 20: Verteilung HRS Typ	52
Abbildung 21: Verteilung Baseline-Werte Serum-Bilirubin	53
Abbildung 22: Anwendung Maschineller Beatmung 1/2	60
Abbildung 23: Anwendung Maschineller Beatmung 3/1	61
Abbildung 24: Albumingaben im Zeitverlauf	64

Abbildung 25: Kristalloidgaben im Zeitverlauf	65
Abbildung 26: Terlipressingaben im Zeitverlauf	66
Abbildung 27: Noradrenalingaben im Zeitverlauf.....	67
Abbildung 28: Verteilung Therapieergebnisse nach 28 Tagen	69
Abbildung 29: Korrigierte mittlere Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf.....	71
Abbildung 30: Einzelne Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der Interventionsgruppe im Therapieverlauf.....	72
Abbildung 31: Einzelne Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der Kontrollgruppe im Therapieverlauf.....	72
Abbildung 32: Mittlere Thrombozyten im Therapieverlauf.....	73
Abbildung 33: Mittlerer Quick-Wert im Therapieverlauf	73
Abbildung 34: Mittlere Serum-Bilirubin-Konzentrationen im Therapieverlauf.....	74
Abbildung 35: Mittlere Serum-Albumin-Konzentrationen im Therapieverlauf.....	74
Abbildung 36: Mittlere Serum-Natrium-Konzentrationen im Therapieverlauf	75
Abbildung 37: Mittlere Serum-Harnstoff-Konzentrationen im Therapieverlauf	75
Abbildung 38: Mittlere Urin-Natrium-Konzentrationen im Therapieverlauf	76
Abbildung 39: Mittlere Urin-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf	76
Abbildung 40: Mittlere Urin-Harnstoff-Konzentrationen im Therapieverlauf.....	77
Abbildung 41: ICG-PDR im Therapieverlauf	77
Abbildung 42: Mittlere Serum-Adrenalin-Konzentrationen im Therapieverlauf.....	80
Abbildung 43: Mittlere Serum-Noradrenalin-Konzentrationen im Therapieverlauf	80
Abbildung 44: Mittlere Serum-Aldosteron-Konzentrationen im Therapieverlauf.....	81
Abbildung 45: Mittlere Serum-Cystatin C-Konzentrationen im Therapieverlauf	81
Abbildung 46: Mittlere Plasma-Renin-Aktivitäten im Therapieverlauf	82
Abbildung 47: Mittlere HF im Therapieverlauf	83
Abbildung 48: Mittlerer RR_{sys} im Therapieverlauf.....	84
Abbildung 49: Mittlerer RR_{dia} im Therapieverlauf.....	84
Abbildung 50: Mittlerer MAP im Therapieverlauf.....	85
Abbildung 51: Mittlerer HI im Therapieverlauf.....	86
Abbildung 52: Mittlerer SVRI im Therapieverlauf	87
Abbildung 53: Mittlerer GEDI im Therapieverlauf.....	87
Abbildung 54: Mittlerer ELWI im Therapieverlauf	88

Abbildung 55: Überleben 28 Tage	89
Abbildung 56: Überleben gesamter Beobachtungszeitraum.....	90
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven	91
Abbildung 58: Lebertransplantationen.....	93
Abbildung 59: Verteilung Lebertransplantationen.....	93
Abbildung 60: Studienendpunkte.....	110
Abbildung 61: Mögliches Vorgehen Folgestudie.....	113

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht eingeschlossene Patienten vor Ausschlüssen	35
Tabelle 2: Übersicht eingeschlossene Patienten nach Ausschlüssen.....	36
Tabelle 3: Einflussgrößen APACHE II Score	44
Tabelle 4: Einflussgrößen SOFA Score	44
Tabelle 5: Herz-Kreislaufparameter.....	45
Tabelle 6: Laborparameter.....	45
Tabelle 7: Baseline-Charakteristika	54
Tabelle 8: Durchgeführte Ascitespunktionen	56
Tabelle 9: Übersicht Punktionsmengen.....	56
Tabelle 10: Ascitespunktionen 1/1	57
Tabelle 11: Ascitespunktionen 1/2	58
Tabelle 12: Ascitespunktionen 2/1.....	58
Tabelle 13: Ascitespunktionen 2/2	58
Tabelle 14: Ascitespunktionen 2/3	58
Tabelle 15: Ascitespunktionen 3/1.....	58
Tabelle 16: Beatmung 1/2.....	59
Tabelle 17: Beatmung 1/3.....	59
Tabelle 18: Beatmung 2/1.....	59
Tabelle 19: Beatmung 2/2.....	59
Tabelle 20: Beatmung 2/3.....	60
Tabelle 21: Beatmung 3/1.....	60
Tabelle 22: Einsatz maschineller Beatmung.....	60
Tabelle 23: Übersicht Dialysen	62
Tabelle 24: TIPSS-Implantationen.....	62
Tabelle 25: Übersicht Albumingaben	63
Tabelle 26: Übersicht Kristalloidgaben	64
Tabelle 27: Übersicht Terlipressingaben.....	66
Tabelle 28: Übersicht Noradrenalingaben	67
Tabelle 29: Verteilung Therapieergebnisse nach 28 Tagen	69
Tabelle 30: Vergleich Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Zeitverlauf	70

Tabelle 31: Vergleich Differenzen Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Zeitverlauf ...	71
Tabelle 32: Vergleich Laborparameter im Zeitverlauf (7d).....	78
Tabelle 33: Vergleich Differenzen Laborparameter im Zeitverlauf (7d).....	79
Tabelle 34: Vergleich weiterer Laborparameter im Zeitverlauf (14d)	82
Tabelle 35: Vergleich Differenzen weiterer Laborparameter im Zeitverlauf (14d)	83
Tabelle 36: Vergleich hämodynamischer Parameter im Zeitverlauf (7d).....	85
Tabelle 37: Vergleich Differenzen hämodynamischer Parameter im Zeitverlauf (7d)...	86
Tabelle 38: PiCCO®-Werte im Zeitverlauf	88
Tabelle 39: Übersicht Überleben.....	90
Tabelle 40: Todesursachen.....	92
Tabelle 41: Übersicht Lebertransplantationen	93

1 Einleitung

1.1 Hämodynamisches Monitoring

Hämodynamisches Monitoring beschreibt die wiederholte oder kontinuierliche Echtzeiterfassung verschiedener kardiovaskulärer Parameter zur Beurteilung der Kreislauftsituation und der Gewebeoxygenierung, zur Therapiesteuerung sowie zur Prävention von Komplikationen. Die Grundvoraussetzung für die Entscheidung über ein adäquates und individuelles Monitoring ist die klinische Einschätzung eines Patienten durch einen erfahrenen Intensivmediziner. Die körperliche Untersuchung kann beispielsweise bei der Beurteilung des Volumenstatus eines Patienten mittels Inspektion der Zunge und der Extremitäten, Beurteilung des Hautturgors, abdominaler Palpation, pulmonaler Auskultation und Perkussion, Halsvenen- und Handrückenvenenfüllung sowie Kapillarperfusionstests erste wichtige Anzeichen einer Stauung oder einer Hypoperfusion liefern (Janssens et al., 2016).

Das hämodynamische Monitoring umfasst verschiedene diagnostische Mittel, die sich bezüglich der gelieferten Informationen und der Invasivität unterscheiden. Man unterscheidet ein Basismonitoring von einem erweiterten hämodynamischen Monitoring.

Die Parameter des Basismonitorings sollten bei jedem intensivpflichtigen Patienten routinemäßig unabhängig von der Schwere der Erkrankung erhoben werden. Diese umfassen Atemfrequenz, nicht invasiv abgeleiteten Blutdruckwert, Elektrokardiographie (EKG), Körpertemperatur, Urinproduktion und oxymetrische Sauerstoffsättigung. Verschiedene Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings werden hingegen nur erhoben, wenn der Informationsgewinn durch das Basismonitoring bezüglich des hämodynamischen Zustands eines Patienten für die Initiierung einer geeigneten Therapie nicht ausreicht. Dies trifft zum Beispiel regelmäßig bei der intensivmedizinischen Beurteilung von Patienten mit verschiedenen Schockformen zu. Dabei ist es von zentraler Bedeutung, ob ein Patient zur Stabilisierung von Blutdruck und Herzfrequenz weiteres Volumen benötigt oder schon hypervoläm ist, oder ob ein Patient positiv inotrope oder vasoaktive Substanzen benötigt. Die Komponenten des erweiterten hämodynamischen

Monitorings liefern hierbei vor allem zusätzliche Informationen zu Volumenstatus und Herzzeitvolumen (HZV) sowie zu dem Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch. Das übergeordnete Ziel des erweiterten hämodynamischen Monitorings ist dabei immer, eine optimale Perfusion und Oxygenierung aller Gewebe zu gewährleisten (Janssens et al., 2016).

1.1.1 Pathophysiologische Grundlagen

Einer der wichtigsten Parameter zur Beurteilung des hämodynamischen Zustands eines Patienten ist das HZV bzw. der, häufiger in der klinischen Praxis verwendete, Herzindex (HI) als Maß für die Herzleistung. Das HZV beschreibt das Blutvolumen, das vom linken Ventrikel pro Minute ausgeworfen wird. Dieses wird durch das Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) berechnet.

$$HZV = SV * HF$$

*HZV = Herzzeitvolumen [l/min]
SV = Schlagvolumen [ml]
HF = Herzfrequenz [1/min]*

Als HI bezeichnet man das Produkt aus Schlagvolumenindex und Herzfrequenz, also das Herzzeitvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche. Der kontinuierlich gemessene Wert des Herzindex wird als Pulskontur-Herzindex bezeichnet. Die wichtigsten Determinanten des SV sind wiederum die Vorlast, die Nachlast und die myokardiale Kontraktilität (siehe Abb. 1). Das auf die Körperoberfläche bezogene SV wird als Schlagvolumenindex (SVI) bezeichnet (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

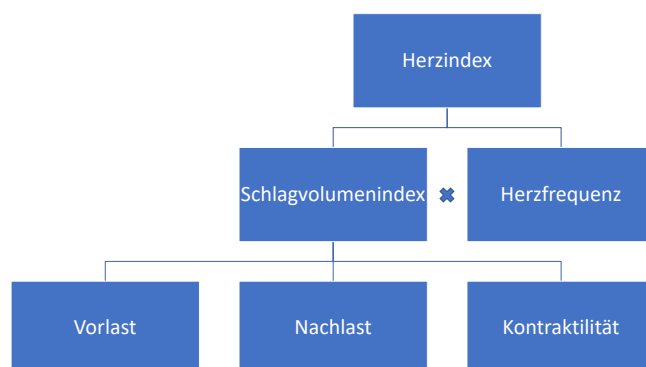


Abbildung 1: Determinanten des Herzindex
(modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)

Als Vorlast wird die Dehnung einer Herzmuskelzelle am Ende der Diastole bezeichnet. Da man den genauen Wert der Vorlast nicht in vivo messen kann, verwendet man im klinischen Bereich näherungsweise den enddiastolischen Druck, oder das enddiastolische Volumen als Surrogatparameter zur Beschreibung der Vorlast (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

So können beispielsweise der zentralvenöse Druck (ZVD) oder der Pulmonalarterienverschlussdruck (PCWP) als Surrogatparameter für die Vorlast verwendet werden. Während der ZVD den Blutdruck im rechten Vorhof des Herzens beschreibt, entspricht der PCWP unter physiologischen Bedingungen dem Blutdruck im linken Vorhof. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ZVD bzw. PCWP im Gegensatz zu volumetrischen Parametern der enddiastolischen Ventrikelfüllung, wie dem Globalen Enddiastolischen Volumenindex (GEDI) (siehe Kap. 1.1.2.5), keine präzisen Annäherungen an die tatsächliche Vorlast darstellen (Kumar et al., 2004). Dies hängt vor allem damit zusammen, dass Füllungsdrücke einer Vielzahl von Einflussfaktoren unterliegen und somit keinen zuverlässigen Rückschluss auf den Volumenstatus zulassen (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008).

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen dem enddiastolischen Ventrikelvolumen und dem Schlagvolumen. Je mehr Blut während der Diastole in den Ventrikel einströmt, desto mehr Blut wird auch bei der nachfolgenden Systole ausgeworfen. Da die Wandspannung des Herzens von dem enddiastolischen Ventrikelvolumen abhängt, besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Vorlast und dem Schlagvolumen des Herzens. Durch diesen Mechanismus ist der Organismus bis zum Erreichen einer bestimmten Wandspannung in der Lage, geringfügige Veränderungen der Ventrikelfüllung zu kompensieren. Wird die ideale Vordehnung der Myokardfasern, also die ideale Wandspannung bzw. Vorlast, überschritten, reagiert das Herz hingegen mit einer Abnahme des Schlagvolumens (siehe Abb. 2). Für eine adäquate Volumentherapie ist daher besonders die Ermittlung der Vorlast elementar (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

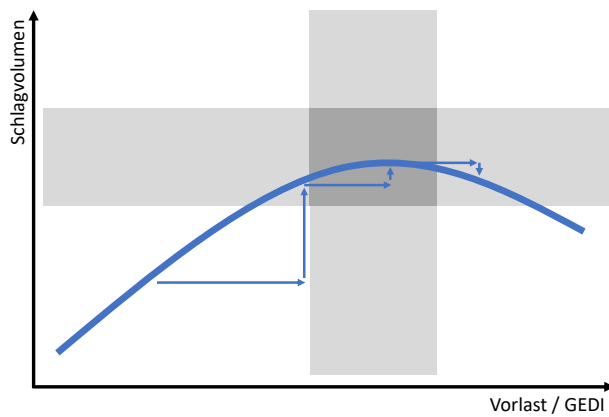


Abbildung 2: Frank-Starling-Mechanismus
(modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)

1.1.2 Methoden der HZV-Bestimmung

Zur Bestimmung des HZV stehen verschiedene Methoden des erweiterten hämodynamischen Monitorings zur Verfügung, die sich in ihrer Invasivität unterscheiden. Eine nicht-invasive Messung des HZV ist beispielsweise mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE), Ösophagusdoppler und transthorakaler Impedanz möglich. Der Pulmonalarterienkatheter (PAK), das FloTrac®-System, das LiDCOplus®-System, das EV1000®-System sowie das PiCCO®-System sind verschiedene Beispiele der invasiven HZV-Bestimmung.

In den folgenden Kapiteln soll näher auf die Eigenschaften und Limitationen des PiCCO®-Systems, das in der RACEHORSE-Studie verwendet wurde, sowie des PAK, der den „Goldstandard“ des erweiterten invasiven hämodynamischen Monitorings darstellt (Marx, Muhl, Zacharowski, & Zeuzem, 2015), eingegangen werden.

1.1.2.1 Indikatordilution als Grundlage

Die Methode der Indikatordilution zur Messung von Flüssen und Verteilungsvolumina wurde erstmals 1870 durch Adolf Fick beschrieben. Nach Fick entspricht der Fluss eines von einem Organ aufgenommenen oder von ihm abgegebenen Indikators der Differenz der Indikatorflüsse im Zuflusstrakt und im Ausflusstrakt (Fick, 1870). Unter der Annahme, dass das gesamte HZV die Lunge passiert, wird das HZV, bei Verwendung von

Sauerstoff (O_2) als Indikator, durch das Verhältnis von der Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit über die Lungenstrombahn in das Blut aufgenommen wird, zur arteriovenösen Sauerstoffdifferenz des Blutes berechnet.

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avD_{O_2}}$$

HZV = Herzzeitvolumen [l/min]

\dot{V}_{O_2} = Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit über die Lungenstrombahn in das Blut aufgenommen wird [l/min]

avD_{O_2} = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz [ml/dl]

Bei der Bestimmung des HZV mittels Fick'schem Prinzip kann als Indikatorsubstanz auch CO_2 verwendet werden. Die Bestimmung des HZV mittels Fick'schem Prinzip unterliegt dabei einer Vielzahl potentieller Störmöglichkeiten, wie z.B. Ungenauigkeiten bei der Bestimmung von \dot{V}_{O_2} sowie des arteriellen und des gemischtvenösen Sauerstoffgehalts. Des Weiteren liefert das Fick'sche Prinzip nur unter der Annahme, dass die Kreislauf- und Atmungsverhältnisse stabil bleiben, verlässliche Werte für das HZV. Diese Annahme ist bei intensivpflichtigen Patienten allerdings nur selten erfüllt (Hoeft, Metzler, & Pasch, 2008).

Das zugrundeliegende Prinzip der Ermittlung von Flüssen und Verteilungsvolumina durch Indikator-dilution besteht darin, über einen Katheter eine vorher definierte Menge eines bestimmten Indikators an einer Stelle zu applizieren und stromabwärts den Konzentrationsverlauf des Indikators nach Verteilung und Verdünnung im Zeitverlauf zu bestimmen. So können nach Aufzeichnung von Indikator-dilutionskurven abhängig von der Geschwindigkeit der Verdünnung eines Indikators Rückschlüsse auf den Blutfluss gezogen werden (siehe Abb. 3) (Hoeft et al., 2008).

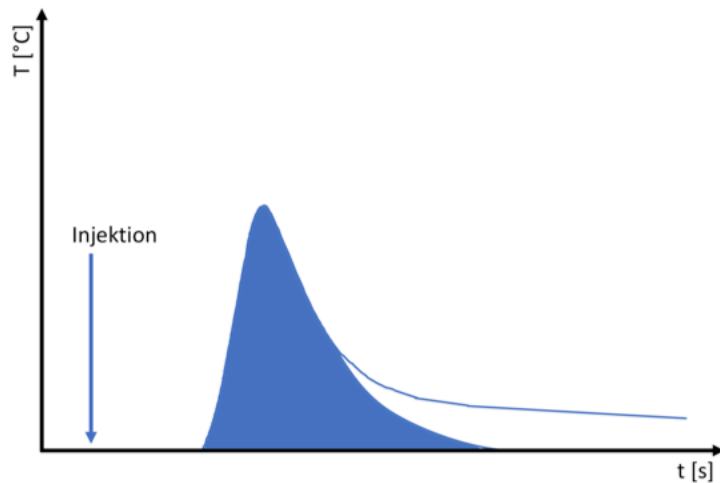


Abbildung 3: Beispiel Indikatorverdünnungskurve
(modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)

Die Geschwindigkeit der Indikator-Verdünnung und damit auch der Verlauf der Indikatorverdünnungskurve hängen von der Applikationslokalisation, der Injektionsgeschwindigkeit, den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Indikators sowie den Gefäß- und Strömungseigenschaften ab. Auf der Grundlage der Indikatorverdünnungskurven können schließlich das HZV und weitere hämodynamische Parameter (siehe Kap. 1.1.2.4 u. 1.1.2.5) berechnet werden. Ein idealer Indikator sollte sich gleichmäßig mit dem Blut vermischen und nicht toxisch sein. Außerdem sollte die Konzentration des Indikators intravasal messbar sein und der Indikator sollte rasch eliminiert werden, damit wiederholte Messungen möglich sind. Die am häufigsten verwendeten Indikatorsubstanzen sind kalte Flüssigkeit, z.B. NaCl 0,9 %, als Kältemittel oder inerte Farbstoffe, wie z.B. Indocyaningrün. Die Indikatorverdünnung mittels zentralvenöser Injektion eines Kältebolus wird auch als Thermodilution bezeichnet. Abhängig von der Position des Thermistors unterscheidet man die pulmonalarterielle und die transpulmonale Thermodilution (siehe Kap. 1.1.2.2 u. 1.1.2.4) (Hoeft et al., 2008; Wolfgang Huber & Rockmann, 2008).

1.1.2.2 Pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter

Die Grundlage zur klinischen Anwendung der Indikatorverdünnung schafften William Swan und Harold Jeremy Ganz 1971 mit der Einführung des PAK (Swan et al., 1970).

Der PAK ist ein mehrlumiger Ballonkatheter, der perkutan über einen zentralvenösen Zugang in Seldinger-Technik zunächst in die V. cava superior vorgeschoben wird und

nach Füllung des Ballons und weiterem Vorschieben durch den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer in die A. pulmonalis einschwimmt. Durch den PAK können der ZVD und der PCWP gemessen werden. Mittels Thermodilution können außerdem weitere hämodynamische Parameter, wie das HZV, der Systemisch Vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) oder die Sauerstoffaufnahme VO_2 ermittelt werden. Als Indikator wird im Rahmen der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmethode eine kalte Indikatorlösung verwendet. Nach Applikation der Lösung im rechten Vorhof wird nach Vermischung der Lösung mit dem Blut im rechten Ventrikel die Temperatur in der A. pulmonalis durch einen Thermistor gemessen. Je geringer die Temperaturdifferenz zwischen Applikationsort im rechten Vorhof und Detektionsort in der A. pulmonalis ist, desto mehr Blut hat der rechte Ventrikel gefördert und desto höher ist das HZV (Marino, 2014).

Da die Ermittlung hämodynamischer Parameter mittels PAK eine relativ invasive Methode darstellt, ist sein Einsatz durch zahlreiche mögliche Komplikationen limitiert. So kann es nach Punktion zu verschiedenen Komplikationen, wie einer arteriellen Punktion, einer Nervenschädigung, einer Luftembolie oder der Ausbildung eines Pneumothorax kommen. Weitere PAK-assoziierte Komplikationen sind die Ausbildung von Herzrhythmusstörungen oder Klappenschädigungen, die Ausbildung von Infektionen, Lungengefäßkomplikationen oder Knotenbildung des Katheters (Hoeft et al., 2008).

Es konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung eines PAK vermehrt unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, während Mortalitätsrate und Hospitalisierungsrate nicht beeinflusst werden konnten (Binanay et al., 2005).

Die Thermodilutionsmessung des HZV mittels PiCCO®-System wurde in verschiedenen Studien gegen die etablierte pulmonalarterielle Thermodilution validiert. Dabei konnte eine gute Genauigkeit der PiCCO®-basierten HZV-Messung mittels Thermodilution gezeigt werden (Della Rocca, Costa, Pompei, Coccia, & Pietropaoli, 2002; Friedman, Berkenstadt, Margalit, Segal, & Perel, 2002; Sakka, Reinhart, & Meier-Hellmann, 1999).

1.1.2.3 Arterielle Pulskonturanalyse

Die von Otto Frank 1899 formulierte Windkesseltheorie bildet die theoretische Grundlage der semiinvasiven arteriellen Pulskonturanalyse (Frank, 1899). Demnach werden die Aorta und die proximalen Arterien als Windkessel beschrieben, der während der Systole mit dem SV gefüllt wird und anschließend während der Systole und der Diastole wieder entleert wird. 1930 folgte durch Otto Frank die erste Abschätzung des SV (Frank, 1930).

Da die menschlichen Kreislaufverhältnisse hierdurch nur unzureichend beschrieben werden, wurden in der Folge verschiedene mathematische Modelle eingeführt, um eine treffendere Näherung für das SV zu erhalten (Marx et al., 2015).

Nach dem Cz-Modell von Wesseling et al. beschreibt das SV in Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz den Quotienten aus systolischem Anteil der arteriellen Druckkurve (A_{sys}) und aortaler Impedanz (Z_{Ao}).

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

SV = Schlagvolumen [ml]

A_{sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve [cm²]

Z_{Ao} = Impedanz der Aorta [Ω]

Für die Berechnung der Z_{Ao} werden altersabhängige Unterschiede von mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP) und HF sowie die druckbedingten nicht-linearen Veränderungen des Aortendurchmessers berücksichtigt (Jansen, Wesseling, Settels, & Schreuder, 1990).

$$Z_{Ao} = \frac{a}{b + (c * MAP) + (d * HF)}$$

Z_{Ao} = Impedanz der Aorta [Ω]

a, b, c, d = altersbedingte Faktoren

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]

HF = Herzfrequenz [1/min]

Nach Ergänzung der Z_{Ao} durch die Korrekturfaktoren kann der Aortendruck auch durch den peripher arteriellen Druck ersetzt werden. Über das errechnete Schlagvolumen kann nach Messung der HF das HZV berechnet werden (Marx et al., 2015).

$$HZV_{PC} = HF * \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

HZV_{PC} = mittels Pulskonturanalyse bestimmtes Herzzeitvolumen [l/min]

HF = Herzfrequenz [1/min]

A_{sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve [cm²]

Z_{Ao} = Impedanz der Aorta [Ω]

Um die individuellen Unterschiede bezüglich Größe und Impedanz der Aorta und der peripheren Arterien zu berücksichtigen, wird das HZV initial durch eine Referenzmethode, wie z.B. transpulmonale oder pulmonalarterielle Thermodilution, bestimmt (Marx et al., 2015).

$$Z_{Ao} = \frac{HZV_{PC}}{HZV_{Ref}} * Z_{Ao*Ref}$$

Z_{Ao} = Impedanz der Aorta [Ω]

HZV_{PC} = mittels Pulskonturanalyse bestimmtes Herzzeitvolumen [l/min]

HZV_{Ref} = mittels Referenzmethode bestimmtes Herzzeitvolumen [l/min]

Z_{Ao*Ref} = Referenzaortenimpedanz [Ω]

In verschiedenen Studien konnte eine gute Übereinstimmung von Pulskontur-HZV und Thermodilutions-HZV gezeigt werden (Della Rocca et al., 2003; Felbinger, Reuter, Eltzschig, Bayerlein, & Goetz, 2005; Godje, Friedl, & Hannekum, 2001; Mielck et al., 2003).

1.1.2.4 Transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO®-System

Das PiCCO®-System (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) kombiniert transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse und ermöglicht es dadurch auf eine Vielzahl von Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings zu schließen. Mittels transpulmonaler Thermodilution können diskontinuierlich Parameter zur Beurteilung von Fluss (HI_{TD} , SVI), Vorlast (GEDI), Kontraktilität und Organfunktionsprüfung (ELWI, PVPI) ermittelt werden. Die Pulskonturanalyse wird über die Ergebnisse der Thermodilutionsmessung kalibriert und erlaubt, im Gegensatz zu der transpulmonalen Thermodilution, auch die Registrierung kontinuierlicher hämodynamischer Parameter zur Beurteilung von Fluss (HI_{PC} , SVI), Kontraktilität, Nachlast (SVRI) und Volumenreagibilität (SVV, PPV) (siehe Kap. 1.1.2.5).

Die Überwachung mittels PiCCO®-System sollte vor allem bei hämodynamisch instabilen Patienten zur Beurteilung des Volumenstatus und zur Therapiesteuerung angewendet werden (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

1.1.2.5 Parameter des hämodynamischen Monitorings

Das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) wird aus den vier Herzhöhlen, der Lungenstrombahn und dem extravaskulären Lungenwasser (EVLW) gebildet. Das pulmonale Thermovolumen (PTV) besteht aus dem als pulmonales Blutvolumen (PBV) bezeichneten Blutvolumen der Lungenstrombahn und dem EVLW (siehe Abb. 4) (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

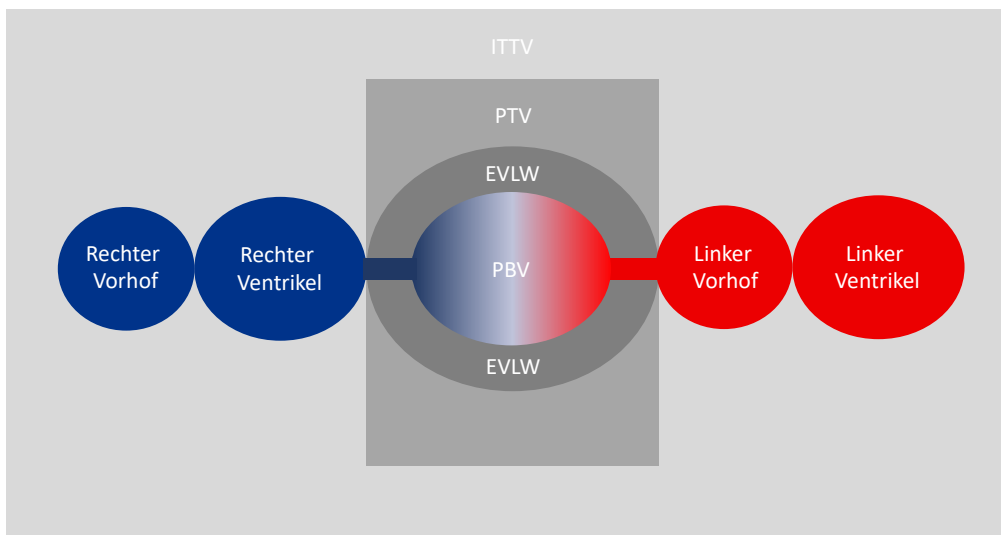


Abbildung 4: Intrathorakale Mischkammern
(modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2013): Hämodynamisches Monitoring)

Über den PiCCO®-Katheter kann eine Thermodilutionskurve aufgezeichnet werden. Über diese lassen sich verschiedene Volumenparameter, insbesondere das HZV, berechnen. Das HZV kann nach modifiziertem Stewart-Hamilton-Algorithmus aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve berechnet werden (siehe Abb. 3) (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

$$HZV_{TD} = \frac{(T_b - T_i) * V_i * K}{\int \Delta T_b * dt}$$

HZV_{TD} = mittels Thermodilution gemessenes Herzzeitvolumen [l/min]

T_b = Bluttemperatur [°C]

T_i = Injektattemperatur [°C]

V_i = Injektatvolumen [l]

K = Korrekturfaktor, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

*∫ΔT_b*dt = Fläche unter der Thermodilutionskurve*

Über die Thermodilutionskurve kann auch noch auf andere Volumenparameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings geschlossen werden. Die Mean Transit time (MTt) beschreibt die durchschnittliche Zeit, in der der Indikator vom Injektionsort bis zu der Detektionsstelle gelangt bis zum Abfall auf 75% des Temperatur-Maximums. Die Down Slope Time (DSt) bezeichnet die exponentielle Abfallzeit der Thermodilutionskurve. (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

Zwischen HZV und MTt bzw. DSt ergeben sich die nachfolgenden Beziehungen (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

$$ITTV = MTt * HZV$$

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen [l]

MTt = Mean Transit time [min]

HZV = Herzzeitvolumen [l/min]

$$PTV = DSt * HZV$$

PTV = pulmonales Thermovolumen [l]

DSt = Down Slope time [min]

HZV = Herzzeitvolumen [l/min]

Das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV) beschreibt das gesamte Blutvolumen, das sich in den vier Herzkammern befindet. Das GEDV entspricht der Differenz von ITTV und PTV und gibt Auskunft über den Füllungsstatus des Herzens und damit über die kardi-ale Vorlast. Das auf die Körperoberfläche bezogene GEDV wird als GEDI bezeichnet (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

$$GEDV = ITTV - PTV$$

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen [l]

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen [l]

PTV = pulmonales Thermovolumen [l]

Das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) setzt sich aus GEDV und PBV zusammen. Das ITBV bezeichnet das Blutvolumen, welches sich im gesamten Herzen und in der Lungenstrombahn befindet.

$$ITBV = GEDV + PBV$$

ITBV = Intrathorakales Blutvolumen [l]

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen [l]

PBV = pulmonales Blutvolumen [l]

Das PiCCO®-System verwendet für die Berechnung des ITBV eine Näherungsfunktion. Grundlage ist die Erkenntnis, dass das ITBV in der Regel ca. 25 % größer ist als das GEDV (Sakka et al., 2000). Das ITBV kann alternativ auch durch Doppelindikatordilution direkt gemessen werden (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

$$ITBV = 1,25 * GEDV - 28,4$$

ITBV = Intrathorakales Blutvolumen [ml]

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen [ml]

Die Kalibrierung der kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO®-Systems erfolgt mittels transpulmonaler Thermodilution. Das durch Thermodilution ermittelte Schlagvolumen kann mit der Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve in Relation gesetzt werden. Dies erlaubt eine kontinuierliche HZV-Bestimmung (siehe Abb. 3 u. Abb. 5) (Pulsion Medical Systems SE, 2013, 2014).

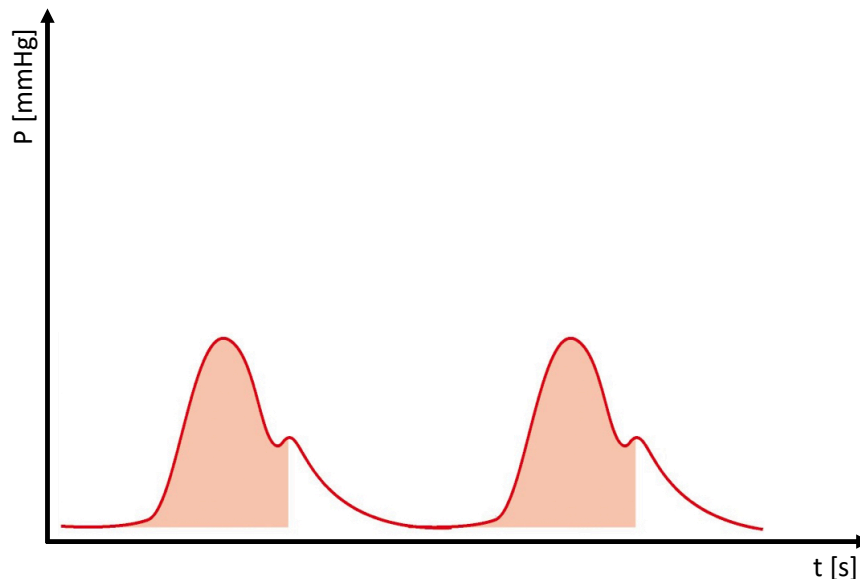


Abbildung 5: Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve
(modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2013): Hämodynamisches Monitoring)

Das PiCCO®-System verwendet zur HZV-Berechnung mittels Pulskonturanalyse einen auf den Überlegungen von Wesseling et al. basierenden weiterentwickelten Algorithmus (siehe Kap. 1.1.2.3). Das PiCCO®-System zeichnet sich durch die Berücksichtigung der durch Thermodilution ermittelten aortalen Compliance aus. (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

$$PCHZV = cal * HF * \int_{Systole} \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) * \frac{dP}{dt} \right) dt$$

PCHZV = Herzzeitvolumen nach Pulskonturanalyse [l/min]
cal = mittels Thermodilution ermittelter Kalibrationsfaktor
HF = Herzfrequenz [1/min]
P(t)/SVR = Fläche unter der Druckkurve [cm²]
C(p) = Aortale Compliance [ml/cmH₂O]
dP/dt = Form der Druckkurve

Verglichen mit anderen Methoden, wie z.B. dem PAK, zeichnet sich das PiCCO®-System durch eine geringere Invasivität aus. Das PiCCO®-System benötigt lediglich einen ZVK und einen arteriellen Zugang. Die Komplikationen des PiCCO®-Systems gleichen daher denen einer arteriellen Punktion und beschränken sich auf Punktionsverletzungen, Infektionen und Durchblutungsstörungen (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

Mittels Schlagvolumen-Variation (SVV) bzw. Pulsdruck-Variation (PPV) wird die Volumenreagibilität eines Patienten beschrieben, also ob eine Steigerung der Vorlast eine Steigerung des Schlagvolumens zur Folge hat. Bei beatmeten Patienten führt der intrathorakale Überdruck während der frühen Inspirationsphase zu einer Steigerung der linksventrikulären Vorlast. Bei volumenreagiblen Patienten kommt es infolgedessen zu einer Steigerung des Schlagvolumens bzw. des Pulsdrucks. Um die SVV zu bestimmen, werden aus der arteriellen Druckkurve für 30 s Schlagvolumina ermittelt und miteinander verglichen (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mittel}}$$

SVV = Schlagvolumen-Variation [%]
SV_{max} = maximales Schlagvolumen [ml]
SV_{min} = minimales Schlagvolumen [ml]
SV_{mittel} = mittleres Schlagvolumen [ml]

Die Berechnung des PPV erfolgt analog zu der Berechnung des SSV.

$$PPV = \frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{mittel}}$$

PPV = Pulsdruck-Variation [%]
PP_{max} = maximaler Pulsdruck [mmHg]
PP_{min} = minimaler Pulsdruck [mmHg]
PP_{mittel} = mittlerer Pulsdruck [mmHg]

Die Nachlast entspricht unter physiologischen Bedingungen der Wandspannung, die in der Auswurfphase im linken Ventrikel aufgebaut wird. Nach dem Laplace-Gesetz ist die Wandspannung das Produkt aus transmuralen Druck und Gefäßradius, geteilt durch die Wanddicke. Im klinischen Bereich verwendet man den SVRI als Surrogatparameter für die Wandspannung bzw. die Nachlast. (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

$$SVRI = \left[\frac{(MAP - ZVD)}{HI} \right] * 80$$

*SVRI = Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex [dyn*s*cm⁻⁵*m²]*
MAP = mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]
ZVD = zentralvenöser Druck [mmHg]
HI = Herzindex [l/min/m²]

Durch Vasokonstriktion steigt der SVRI an und der Fluss bzw. der HI nimmt ab, durch Vasodilatation kommt es hingegen zu einer Abnahme des SVRI und zu einer Steigerung des Flusses bzw. des HI (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

Der Extravaskuläre Lungenwasser-Index (ELWI) bezeichnet das auf das Körpergewicht indizierte EVLW und dient der Quantifizierung eines Lungenödems, welches eine Flüssigkeitsansammlung im Interstitium des Lungengewebes oder in den Alveolen beschreibt. Die Diagnose eines Lungenödems mittels ELWI ist, im Vergleich zur Diagnose mittels Röntgen-Thorax, durch eine höhere Spezifität gekennzeichnet. Der Pulmonalvasculäre Permeabilitätsindex (PVPI) erlaubt darüber hinaus eine Differenzierung zwischen kardiogenem Lungenödem und Permeabilitäts-Lungenödem (Pulsion Medical Systems SE, 2014).

1.2 Hepatorenales Syndrom

Als Leberzirrhose wird das gemeinsame Endstadium verschiedener chronisch progredienter Lebererkrankungen bezeichnet. Es kommt zur Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur mit Leberzelluntergang sowie zu einem knotigen Organumbau mit der Ausbildung bindegewebiger Septen. Zu den häufigsten Ursachen der Leberzirrhose zählen bei einer Inzidenz von ca. 250/100000/Jahr in den Industrieländern in ca. 40-60 % Alkoholabusus und in ca. 25-30 % chronische Virushepatitiden (Dancygier, 2003).

Die Leberzirrhose stellte mit 20934 Todesfällen 1990 die achthäufigste sowie mit 19020 Todesfällen 2010 die zehnthäufigste Todesursache in Deutschland dar (Plass et al., 2014).

Das Überleben der an Leberzirrhose erkrankten Patienten wird wesentlich durch auftretende Komplikationen bestimmt. Zu den potentiell letalen Komplikationen der Leberzirrhose zählen eine erhöhte Blutungsneigung infolge einer Abnahme der Syntheseleistung der Leber, Varizenblutungen, Leberausfallskoma, das hepatozelluläre Karzinom als Spätfolge der Leberzirrhose sowie das hepatorenale Syndrom (HRS) (Dancygier, 2003).

1.2.1 Definition

Der Begriff hepatorenales Syndrom wurde erstmals um 1930 von Chirurgen zur Beschreibung eines Nierenversagens infolge von biliärer Chirurgie oder Lebertrauma verwendet (Helwig & Schulz, 1932; Orr & Helwig, 1939; Wilensky, 1939).

Erst später wurde der Begriff für Fälle von Nierenversagen infolge von dekompensierter Leberfunktion bei Leberzirrhose oder akutem Leberversagen (ALV) eingesetzt. Hecker und Sherlock beschrieben 1956 erstmals Patienten mit Leberzirrhose oder akuter Hepatitis, welche infolge schwerer Leberinsuffizienz Zeichen von akutem Nierenversagen bei unauffälligem Nierenbefund zeigten (Hecker & Sherlock, 1956).

Als akutes Nierenversagen (ANV) bezeichnet man eine akute signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion, die mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergeht. Ätiologisch kann man ein ANV in prärenales, renales und postrenales ANV einteilen. Ein prärenales ANV geht von einer Beeinträchtigung der renalen Perfusion aus. Kommt es durch eine Funktionsstörung des Nierenparenchyms zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, wird dies als renales oder intrinsisches ANV bezeichnet. Ein postrenales ANV beschreibt eine akute Einschränkung der Nierenfunktion infolge einer Obstruktion der ableitenden Harnwege (Burchardi, Larsen, Kuhlen, Jauch, & Schölmerich, 2008).

Die Differenzierung der Ursache eines akuten Nierenversagens ist für Patienten mit Leberzirrhose zur Therapieplanung und Prognosestellung essentiell. Da das HRS ein funktionelles ANV beschreibt und da es für die Diagnose eines HRS keinen Test gibt, verlässt man sich bei der Diagnosestellung primär auf den Ausschluss von Differentialdiagnosen. Deshalb forderten die Mitglieder des International Club of Ascites (ICA) in ihrer ersten Definition eines HRS 1996 neben dem Vorliegen von Ascites und Leberzirrhose den Ausschluss eines Schocks, der Einnahme nephrotoxischer Medikamente sowie einer parenchymalen Nierenerkrankung, gekennzeichnet durch eine Proteinurie > 500 mg/Tag, Mikrohämaturie > 50 RBC/HPF oder durch ein auffälliges Nierensonogramm. Ferner musste der Wert des Serum-Kreatinins über 1,5 mg/dl liegen und der Serum-Kreatinin-Wert durfte sich nicht innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen einer Diuretika-Therapie

und Start der Volumenersatztherapie mit Albumin unter 1,5 mg/dl verbessern. Außerdem wurden abhängig von dem klinischen Erscheinungsbild zwei Typen des HRS unterschieden. Während ein Typ 1 HRS durch eine schnell fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert durch eine Verdopplung der ursprünglichen Serum-Kreatinin-Konzentration auf einen Wert $> 2,5$ mg/dl oder eine Reduktion der ursprünglichen 24h-Kreatinin-Clearance um 50 % auf einen Wert < 20 ml/min in weniger als zwei Wochen, gekennzeichnet ist, beschreibt ein Typ 2 HRS klinische Fälle, in denen das Nierenversagen weniger schnell fortschreitet und die häufig durch schweren Ascites auffallen, der nur schlecht auf Diuretika reagiert (Arroyo et al., 1996).

Es besteht eine enge ätiologische Beziehung zwischen einigen prädisponierenden Faktoren und der Entwicklung eines Typ 1 HRS. Zu diesen Faktoren zählt neben schweren bakteriellen Infektionen, gastrointestinale Blutungen, größeren chirurgischen Eingriffen und Zirrhose-überlagernder Hepatitis insbesondere die spontan bakterielle Peritonitis (SBP). Auch Patienten, die zuvor an einem Typ 2 HRS erkrankt waren, entwickelten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein Typ 1 HRS, wenn sie einen dieser prädisponierenden Faktoren aufwiesen (Arroyo, Guevara, & Gines, 2002; Follo et al., 1994; Navasa et al., 1998; Toledo et al., 1993).

2007 wurden die ursprünglichen Diagnosekriterien von 1996 durch den ICA modifiziert. Seitdem wurde für die Diagnose eines HRS keine Kreatinin-Clearance < 40 ml/min mehr gefordert, da die Kreatinin-Clearance in der Praxis schwieriger zu ermitteln ist als der Serum-Kreatinin-Spiegel und die Nierenfunktion nicht genauer vorhersagt. Patienten mit anhaltender bakterieller Infektion wurden außerdem nicht länger von der Diagnose eines HRS ausgeschlossen, solange Sie keinen septischen Schock hatten. Dadurch konnten Patienten mit HRS und anhaltender bakterieller Infektion schon vor vollständiger Genesung von der Infektion einer Therapie zugeführt werden. Albumin wurde anstelle von Salin zur Volumenexpansion empfohlen, da Albumin zu einer höheren und anhaltenderen Volumenexpansion führte als Salin. Des Weiteren wurden unwesentliche Nebenkriterien, wie ein geringer Natrium-Urinspiegel, von der Diagnosestellung ausgeschlossen. Nach dieser Definition, auf die sich auch die vorliegende Studie bezieht, liegt ein HRS also bei Patienten vor, die an Leberzirrhose mit Ascites leiden, einen Serum-Kreatinin-Wert $> 1,5$ mg/dl haben, keine Verbesserung des Serum-Kreatinin-Wertes

nach mindestens zwei Tagen nach Absetzen der Diuretika und Volumensubstitution mit Albumin zeigen, keine Schocksymptomatik zeigen, nicht mit nephrotoxischen Medikamenten therapiert wurden sowie keine parenchymale Nierenerkrankung haben. Ferner wurden durch den ICA 2007 verschiedene Formen des Ansprechens einer Therapie definiert. Demnach liegt ein vollständiges Ansprechen oder eine Rückbildung eines HRS vor, wenn der Serum-Kreatinin-Wert unter 1,5 mg/dl bzw. 133 $\mu\text{mol/l}$ abfällt. Ein partielles Ansprechen ist als Abfall des Serum-Kreatinin-Wertes um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes definiert, wobei der Endwert nicht unter 1,5 mg/dl bzw. 133 $\mu\text{mol/l}$ abfällt. Von einem Rezidiv eines HRS spricht man hingegen bei Wiederauftreten eines Nierenversagens mit einem Serum-Kreatinin-Wert über 1,5 mg/dl bzw. 133 $\mu\text{mol/l}$ nach Beendigung der Therapie. Sinkt der Serum-Kreatinin-Wert nach Therapie nicht um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes oder unter 1,5 mg/dl bzw. 133 $\mu\text{mol/l}$, liegt kein Ansprechen vor (Salerno, Gerbes, Gines, Wong, & Arroyo, 2007).

Das Acute Kidney Injury Network (AKIN) brachte 2007 überarbeitete Diagnosekriterien für die Definition eines ANV heraus. Demnach liegt ein ANV vor, wenn der Serum-Kreatinin-Wert entweder um $\geq 0,3$ mg/dl oder um das $\geq 1,5$ -fache des Ausgangswertes innerhalb von 48h ansteigt oder wenn das Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h über sechs Stunden beträgt. Je nach Anstieg des Serum-Kreatinins und Harnausscheidung unterscheidet man drei verschiedene Stadien nach AKIN (Mehta et al., 2007).

2012 wurden die AKIN-Diagnosekriterien und die Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease (RIFLE) Diagnosekriterien durch ein Expertengremium kombiniert und als Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Diagnosekriterien formuliert, um eine einheitliche Grundlage bei der Diagnosestellung eines ANV zu schaffen. Nach KDIGO ist ein ANV durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden oder durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins um das $\geq 1,5$ -fache des Ausgangswertes innerhalb der letzten sieben Tage oder ein Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h über sechs Stunden definiert. Des Weiteren wird ein ANV nach KDIGO je nach Anstieg des Serum-Kreatinins und Harnausscheidung ebenfalls in drei Stadien eingeteilt (Kellum, Lameire, & Group, 2013).

Die AKIN-Kriterien erwiesen sich als ein guter Prädiktor für die Mortalität von schwerkranken und intensivpflichtigen Patienten mit Leberzirrhose (Joannidis et al., 2009; Tu et al., 2011). Ferner konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites konventionelle Diagnosekriterien eines ANV eine genauere Vorhersage der stationären Mortalität erlauben, als die AKIN-Kriterien. Die prognostische Genauigkeit der AKIN-Kriterien kann bei diesen Patienten allerdings erhöht werden, wenn man die AKIN-Stadien oder einen Cut-off-Wert für das Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl zu den Diagnosekriterien hinzuzieht (Piano et al., 2013). Außerdem haben Patienten mit Leberzirrhose und Ascites eine signifikant höhere Krankenhausmortalität, wenn ein ANV durch die AKIN-Kriterien diagnostiziert wurde (de Carvalho et al., 2012).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden die ursprünglichen Diagnosekriterien für ein ANV bei Patienten mit Leberzirrhose 2015 durch den ICA abermals überarbeitet. Als Grundlage für die neuen Diagnosekriterien eines ANV bei Patienten mit Leberzirrhose dienten die KDIGO-Kriterien. Damit man ein ANV von einem chronischen Nierenversagen (CNV) besser unterscheiden kann, wurde der starre Serum-Kreatinin-Grenzwert von 1,5 mg/dl verlassen und dynamischen Änderungen des Serum-Kreatinin-Wertes in die neuen Diagnosekriterien integriert. Da viele Patienten mit Leberzirrhose und Ascites trotz relativ normaler GFR oligurisch sind, wurde die Urinausscheidung von den Diagnosekriterien ausgeschlossen. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Verschlechterung der Nierenfunktion von einem kompensierten zu einem dekompensierten Zustand häufig ein schleichender Prozess, der bei weiterer Verschlechterung oft schnell fortschreitet. Daher ist die Wahl eines sinnvollen Baseline-Serum-Kreatinins gerade bei Patienten mit Leberzirrhose und ambulant erworbenem ANV von großer Bedeutung, um den aktuellen Zustand eines Patienten zu detektieren und eine stadiengerechte Therapie zu gewährleisten, da bei diesen Patienten häufig kein Serum-Kreatinin-Wert aus den letzten sieben Tagen vorliegt. Basierend auf vorherigen Erfahrungen wurde als Baseline-Serum-Kreatinin ein Serum-Kreatinin-Wert innerhalb der letzten drei Monate vor Aufnahme definiert, falls ein Serum-Kreatinin-Wert innerhalb der letzten sieben Tage nicht verfügbar ist (Angeli et al., 2015). Da durch MDRD-Formel geschätzte Baseline-Serum-Kreatinin-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites sehr ungenau sind, finden diese in den Diagnosekriterien für ANV bei Patienten mit Leberzirrhose keine Anwendung (Francoz et al., 2010).

Die Diagnosekriterien für ein HRS wurden 2015 ebenfalls modifiziert. Ein starrer Cut-off-Serum-Kreatinin-Wert wurde auch von der Definition eines HRS ausgeschlossen. Außerdem wurde eine Verdopplung des Serum-Kreatinins auf einen Wert $> 2,5$ mg/dl innerhalb von zwei Wochen zur Definition eines Typ 1 HRS verlassen, weil bei Patienten mit Typ 1 HRS ein höherer Serum-Kreatinin-Wert am Anfang einer Therapie mit Terlipressin und Albumin mit einem schlechteren Ansprechen verbunden ist (Boyer et al., 2011) und die Verzögerung der Initiierung einer adäquaten Therapie durch das Abwarten von zwei Wochen für den Patienten somit von Nachteil sein kann. Da Patienten, welche die Diagnosekriterien für ein HRS erfüllen, trotzdem strukturelle Nierenschäden aufweisen können, wird in den überarbeiteten Diagnosekriterien auf die potentielle Bedeutung von Urin-Biomarkern zur Unterscheidung verschiedener Typen von ANV bei Patienten mit Leberzirrhose hingewiesen, um eine bestmögliche Therapiezuführung zu ermöglichen (Angeli et al., 2015).

1.2.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch beschreibt das HRS als relativ häufige Komplikation bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ein funktionelles Nierenversagen infolge starker renaler Vasokonstriktion (Gines et al., 1993).

Die initiale hämodynamische Veränderung bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist eine sinusoidale portale Hypertension. Es wird angenommen, dass es bei Patienten mit portaler Hypertension durch eine vermehrte Ausschüttung von potenten Vasodilatoren zu einer arteriellen Vasodilatation vor allem im Splanchnicusgebiet kommt (Arroyo et al., 2002).

Eine wichtige Rolle in der Entstehung eines hyperdynamen Kreislaufs wird dabei besonders Stickstoffmonoxid (NO) zugeschrieben (Martin, Gines, & Schrier, 1998; Wiest & Groszmann, 1999). Die arterielle Vasodilatation im Splanchnicusgebiet hat eine Reduktion des effektiven zirkulierenden Blutvolumens zur Folge und führt folglich zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems (SNS). Eine vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) und eine verminderte Ausschüttung von renalen Vasodilatoren hat eine renale

Vasokonstriktion mit erhöhter Natrium- und Wasserretention sowie verminderter GFR und als Endstufe ein HRS zur Folge (Arroyo et al., 1996).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Leberzirrhose, portaler Hypertension und zirkulatorischer Dysfunktion auch schon in einem Stadium mit aufrechterhaltener Wasserausscheidung ohne Aktivierung des RAAS und des SNS zu erhöhter Natriumretention neigen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch noch nicht geklärt (Salo et al., 1995).

Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf kommt es bei zunächst stabil bleibendem Plasmavolumen, HZV und systemischen Gefäßwiderstand (SVR) zu einer weiteren Erhöhung der Natriumretention und Aktivierung von RAAS und SNS (Arroyo et al., 2002; Bosch et al., 1980). In diesem Stadium wird die GFR vermutlich über eine vermehrte renale Ausschüttung von Prostaglandinen und NO aufrechterhalten, welche als Gegenspieler eines aktivierten RAAS und SNS fungieren (Ros et al., 1995). Die Wasserretention ist zu diesem Zeitpunkt zwar durch verstärkte ADH-Aktivität erhöht, kann jedoch durch die antagonistische Wirkung von Prostaglandin E₂ kompensiert werden (Perez-Ayuso et al., 1984).

Ein Ungleichgewicht in der Aktivität von systemischen Vasokonstriktoren und renalen Vasodilatoren führt letztlich bei normaler renaler Histologie zu der Entwicklung eines HRS mit niedrigem arteriellem Druck und stark eingeschränkter GFR. In diesem Stadium ist die Natrium- und Wasserretention stark erhöht (Arroyo et al., 2002). Neben weiter erhöhter Aktivität von RAAS und SNS sind wahrscheinlich auch eine erhöhte Plasmakonzentration von Endothelin (Moore et al., 1992) sowie weiterer renaler Vasokonstriktoren und eine verringerte Produktion von renalen Vasodilatoren (Rimola et al., 1986) an der Entstehung dieses dekompensierten Stadiums beteiligt.

Auch wenn das HRS hauptsächlich durch ein funktionelles Nierenversagen infolge starker renaler Vasokonstriktion bei dekompensierter Leberzirrhose auffällt, stellt das HRS wahrscheinlich eher ein generalisiertes Syndrom infolge zirkulatorischer Dysfunktion mit zusätzlichen Funktionsstörungen in anderen Organen, wie Herz, Lunge, Gehirn und Gastrointestinaltrakt, dar (Arroyo et al., 2002; Salerno et al., 2007).

Ruiz-del-Arbol et al. untersuchten bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites detailliert, inwiefern sich wesentliche hämodynamische Parameter durch die Entwicklung eines HRS verändern. Bei Patienten, die in der Folge ein HRS entwickelten, verringerten sich der MAP, das HZV und der PCWP signifikant, während sich die Plasma-Renin-Aktivität, die Noradrenalin-Konzentration und der Lebervenen-Druckgradient signifikant erhöhten. Diese Daten geben einen Hinweis darauf, dass ein HRS die Folge eines reduzierten HZV bei starker arterieller Vasodilatation ist (Ruiz-del-Arbol et al., 2005).

Es wird angenommen, dass sich die Pathomechanismen von einem Typ 1 HRS und einem Typ 2 HRS unterscheiden. Bei einem Typ 2 HRS kann die renale Vasokonstriktion wahrscheinlich besser durch eine vermehrte Bildung von intrarenalen Vasodilatoren kompensiert werden, da die zirkulatorische Dysfunktion langsamer und stabiler fortschreitet als bei einem Typ 1 HRS. Ein Typ 1 HRS zeichnet sich hingegen durch eine rasche Progression der zirkulatorischen Alterationen aus. Infolge dessen kommt es zur renalen Ischämie und dadurch zur verminderten Produktion von intrarenalen Vasodilatoren. Die im Vergleich zum Typ 2 HRS stärkere Imbalance in der Aktivität von intrarenalen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren fördert wiederum das Fortschreiten der renalen Ischämie (Arroyo et al., 2002).

1.2.3 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz für die Entwicklung eines HRS beträgt bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites ca. 8 % (Arroyo, Fernandez, & Gines, 2008).

Laut einer Follow-up-Studie von Gines et al. mit 234 Patienten beträgt die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit Leberzirrhose und Ascites ein HRS zu entwickeln 18 % in einem Jahr sowie 38 % in fünf Jahren. Als einzige unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines HRS wurden in einer multivariaten Analyse eine niedrige Serum-Natrium-Konzentration, eine hohe Plasma-Renin-Aktivität sowie das Fehlen einer Hepatomegalie identifiziert (Gines et al., 1993).

Nach Ruiz-del-Arbol et al. zeigten Patienten ohne HRS signifikant höhere Baseline-Werte von MAP und HZV sowie signifikant niedrigere Baseline-Werte von Plasma-Renin-Aktivität, Noradrenalin-Konzentration und Lebervenen-Druckgradient als Patienten, die in der Folge ein HRS entwickelten. Die Plasma-Renin-Aktivität und das HZV wurden dabei als einzige unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines HRS erkannt (Ruiz-del-Arbol et al., 2005).

Montoliu et al. untersuchten in einer Follow-up-Studie mit 263 Patienten verschiedene Ursachen für funktionelles Nierenversagen bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites. Demnach entwickelten etwa 50 % der Patienten eine Art von funktionellem Nierenversagen, wobei ein HRS (7,6 %) nach durch Infektion bedingtem Nierenversagen (14,1 %) und prärenalem Nierenversagen (27,4 %) die seltenste Ursache darstellte (Montoliu et al., 2010).

1.2.4 Prognose

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose haben eine deutlich schlechtere Prognose, wenn diese ein funktionelles Nierenversagen entwickeln. Nach Montoliu et al. beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne Nierenversagen 91 %, während Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und funktionellem Nierenversagen eine 1-Jahres-Überlebensrate von nur 46,9 % haben (Montoliu et al., 2010).

Auch wenn das HRS eine potentiell reversible Komplikation der Leberzirrhose darstellt, hat das Typ 1 HRS, wenn es nicht therapiert wird, von allen Komplikationen der Leberzirrhose mit einem mittleren Überleben von ca. zwei Wochen die schlechteste Prognose (Gines et al., 1993).

Boyer et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit einem Typ 1 HRS die mediane Überlebenszeit durch eine Therapie aus Albumin und Terlipressin bzw. Albumin auf 23,8 Tage bzw. 20,7 Tage gesteigert werden konnte (Boyer et al., 2016).

Nach Sanyal et al. führt die Rückbildung eines Typ 1 HRS bei Patienten, die mit Albumin und Terlipressin therapiert wurden, zu einer Verbesserung des Kurzzeitüberlebens (Sanyal et al., 2008).

Ein Typ 2 HRS hat zwar eine bessere Prognose als ein Typ 1 HRS, verglichen mit Patienten mit Leberzirrhose und Ascites ist das mittlere Überleben mit sechs Monaten jedoch schlechter (Rodés, Bosch, & Arroyo, 1975).

Die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit HRS sind Leber- und Nierenversagen, bakterielle Infektionen und gastrointestinale Blutungen (Alessandria et al., 2005).

Retrospektive Studien weisen darauf hin, dass ca. 17 % der Patienten, die mit Ascites hospitalisiert werden, sowie über die Hälfte aller Patienten, die an einer Leberzirrhose-assoziierten Komplikation versterben, an einem HRS erkrankt sind (Dagher & Moore, 2001).

Nach Alessandria et al. lässt sich das mittlere Überleben von Patienten mit Leberzirrhose und HRS anhand des HRS Typen und des Model of End Stage Liver Disease-Scores (MELD-Score) abschätzen. Während Patienten mit einem Typ 1 HRS unabhängig von ihrem MELD-Score eine schlechte Prognose mit einem mittleren Überleben von einem Monat hatten, zeigten Patienten mit einem Typ 2 HRS und einem MELD-Score ≥ 20 ein mittleres Überleben von drei Monaten sowie Patienten mit einem Typ 2 HRS und einem MELD-Score < 20 ein mittleres Überleben von elf Monaten (Alessandria et al., 2005).

$$MELD - Score = 10 * (0,957 * \ln(Kreatinin) + 0,378 * \ln(Bilirubin) + 1,12 * \ln(INR) + 0,643$$

Kreatinin = Serum-Kreatinin-Konzentration [mg/dl]

Bilirubin = Gesamt-Bilirubin-Konzentration [mg/dl]

INR = International normalized ratio

Verbesserte Serum-Kreatinin-Werte und MELD-Scores infolge einer Therapie sollten bei Patienten mit einem Typ 1 HRS nicht dazu verleiten, eine mögliche Lebertransplantation (LTX) hinauszuzögern, da diese Patienten weiterhin eine sehr schlechte Prognose haben (Salerno et al., 2007).

1.2.5 Therapie

Bei der Therapie eines HRS stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung, die sich in ihrer Invasivität und Wirksamkeit unterscheiden.

Je nach Ursache des HRS wird zuerst durch Alkoholkarenz, durch das Absetzen von Diuretika sowie durch die Behandlung von etwaigen Infekten und Blutungen versucht, den auslösenden Faktor in der Entstehung des HRS zu beeinflussen und so ein weiteres Fortschreiten des funktionellen Nierenversagens zu verhindern.

Infolge eines verbesserten Verständnisses der pathophysiologischen Zusammenhänge des HRS wurden verschiedene Therapieansätze untersucht. Dabei erwiesen sich besonders die intravaskuläre Volumenexpansion und die Anwendung von Vasokonstriktoren, der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS) und die Lebertransplantation als wirksame Therapiemöglichkeiten.

Da die meisten Daten zur Therapie eines HRS aus retrospektiven Studien, Pilotstudien und nichtrandomisierten kontrollierten Studien mit kleiner Patientenzahl stammen, beruhen aktuelle Therapieempfehlungen zum Teil auch auf der Erfahrung von Experten (Salerno et al., 2007).

1.2.5.1 Medikamentöse Therapie

Guevara et al. konnten 1998 erstmals zeigen, dass ein HRS durch medikamentöse Therapie rückgängig gemacht werden kann. Zur Überprüfung der These, dass sich ein HRS durch renale Vasokonstriktion infolge einer Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens aufgrund arterieller Vasodilatation entwickelt, erhielten die Patienten Albumin zur intravaskulären Volumenexpansion sowie das synthetische Vasopressin-Analogon Ornipressin, das nicht-selektiv agonistisch an V1-Rezeptoren wirkt und dadurch zu einer deutlichen Vasokonstriktion vor allem im Splanchnicusgebiet führt. In der randomisierten kontrollierten Studie wurden jeweils acht Patienten drei oder 15 Tage lang mit Albumin und Ornipressin behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Administration der Kombinationstherapie in der Drei-Tage-Interventionsgruppe zu einer Normalisierung der Aktivität von RAAS und SNS führte, während nur eine leichte Verbesserung der

Nierenfunktion beobachtet wurde. Bei Patienten, die 15 Tage behandelt wurden, wurde eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion mit einer Normalisierung der Serum-Kreatinin-Konzentration, eine deutliche Zunahme des renalen Plasmaflusses (RPF) und der GFR sowie eine Abnahme der Aktivität von RAAS und SNS und eine signifikante Zunahme des MAP erreicht. Bei vier Patienten in der 15-Tage-Interventionsgruppe konnte sogar eine Rückbildung des HRS erzielt werden und es kam bei keinem dieser vier Patienten zu einem Rezidiv eines HRS. Bei drei der acht Patienten in der 15-Tage-Interventionsgruppe traten jedoch ischämische Komplikationen auf, sodass trotz möglicher Reversibilität des HRS durch die verlängerte Kombinationstherapie zum vorsichtigen Einsatz geraten wurde (Guevara, Gines, Fernandez-Esparrach, et al., 1998).

In einer Studie von Gülberg et al. konnte durch die Therapie mit Albumin, Ornipressin und Dopamin, das durch Stimulierung von DA1-Rezeptoren in der Niere vasodilatativ wirkt, bei vier von sieben Patienten ein HRS erfolgreich umgekehrt werden. Bei zwei von vier Patienten kam es allerdings zu einem Rezidiv eines HRS. Drei Patienten zeigten ebenfalls unerwünschte Nebenwirkungen in Form von intestinaler Ischämie und ventrikulärer Tachyarrhythmie (Gulberg, Bilzer, & Gerbes, 1999).

Terlipressin ist, wie Ornipressin, ein nicht-selektiver V1 Vasopressin-Agonist. Terlipressin hat als Prodrug von Lysin-Vasopressin allerdings eine längere Halbwertszeit. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Terlipressin, bei einer ähnlichen Wirksamkeit in der Therapie eines HRS wie Ornipressin, zu weniger ischämischen Komplikationen führt (Mulkay et al., 2001; Uriz et al., 2000).

Nach Ortega et al. zeigen Patienten mit einem HRS, die eine Kombinationstherapie mit Albumin und Terlipressin erhalten, verglichen mit solchen, die lediglich mit Terlipressin behandelt werden, wesentlich häufiger ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie. Bei 17 % der Patienten die ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie zeigten, kam es zu einem Rezidiv eines HRS. Nur ein Patient zeigte ischämische Nebenwirkungen. Des Weiteren war nur eine Kombinationstherapie mit einem deutlichen Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration, einer Zunahme des arteriellen Drucks und einer Abnahme der

Aktivität des RAAS assoziiert. Daraus kann geschlossen werden, dass Albumin die Wirksamkeit einer Terlipressin-Therapie bei Patienten mit einem HRS deutlich verbessern kann (Ortega et al., 2002).

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Verbesserung der Nierenfunktion durch eine Kombinationstherapie mit Albumin und Terlipressin bei Patienten mit einem HRS zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen kann (Moreau et al., 2002; Ortega et al., 2002; Sanyal et al., 2008).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird in den Therapieempfehlungen des ICA von 2007 eine Kombinationstherapie mit Albumin und Terlipressin empfohlen. Anfangs sollten 0,5-1 mg Terlipressin alle vier bis sechs Stunden gegeben werden. Wenn ein frühes Ansprechen, definiert durch einen Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration um $> 25\%$ nach zwei Tagen, ausbleibt, soll die Terlipressin-Dosis alle zwei Tage bis maximal 12 mg/Tag verdoppelt werden. Falls die Serum-Kreatinin-Konzentration bei maximaler Terlipressin-Dosis nach sieben Tagen nicht um mindestens 50 % abfällt oder wenn nach den ersten drei Therapietagen kein Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration zu beobachten ist, sollte die Terlipressin-Therapie abgebrochen werden. Bei Patienten, die ein frühes Ansprechen zeigen, sollte die Terlipressin-Therapie hingegen bis zu einer Rückbildung des HRS oder bis maximal 14 Tage fortgeführt werden. Die empfohlene Albumin-Dosis beträgt 1 g/kgKG bis maximal 100 g am ersten Tag, gefolgt von 20-40 g an den folgenden Therapietagen. Die Albumintherapie sollte unterbrochen werden, wenn die Serum-Albumin-Konzentration > 45 g/l beträgt. Falls ein Patient im Verlauf der Albumintherapie ein Lungenödem entwickelt, sollte die Therapie gestoppt werden (Salerno et al., 2007).

Duvoux et al. untersuchten in einer Pilotstudie den Effekt einer Kombinationstherapie aus Noradrenalin, Albumin und Furosemid bei Patienten mit einem Typ 1 HRS. Bei 83 % der Patienten, die diese Therapie erhalten haben, konnte nach fünf bis zehn Tagen eine Rückbildung des HRS beobachtet werden. Ferner wiesen die Patienten einen signifikanten Rückgang der Serum-Kreatinin-Konzentration, des aktiven Renins und der Serum-Aldosteron-Konzentration sowie einen signifikanten Anstieg der Kreatinin-Clearance, der Natrium-Urinausscheidung und des MAP auf. Bei einem Patienten trat als therapie-assoziierte Nebenwirkung eine myokardiale Hypokinesie auf, welche nach Dosisreduk-

tion des Noradrenalin reversibel war. Duvoux et al. schlussfolgerten, dass eine Kombinationstherapie aus Noradrenalin, Albumin und Furosemid eine effektive und sichere Therapie für Patienten mit einem Typ 1 HRS darstellt (Duvoux et al., 2002). Alessandria et al. evaluierten in einer anderen Pilotstudie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Noradrenalin und Albumin gegen eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin und schlussfolgerten, dass Noradrenalin in der Therapie eines HRS genauso effektiv und sicher ist wie Terlipressin und somit eine günstige und gut verfügbare Therapiealternative darstellt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein wesentlicher Anteil der Patienten auf eine alleinige Therapie mit Albumin ansprach, sofern ein ZVD von 10-15 cmH₂O aufrechterhalten wurde (Alessandria et al., 2007).

Angeli et al. prüften bei Patienten mit HRS die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit dem Prodrug Midodrin, das als α_1 -Adrenorezeptor-Agonist wirkt, und Octreotid, das als synthetisches Somatostatin-Analogon eine Inhibition von endogenen Vasodilatoren bewirkt und somit besonders im Splanchnicusgebiet vasokonstriktorisch wirkt. Verglichen mit Patienten, die mit Albumin und Dopamin therapiert wurden, erzielten Patienten, die 20 Tage lang Albumin, Midodrin und Octreotid erhielten, eine deutliche Verbesserung des RPF, der GFR und der Natrium-Urinausscheidung, sowie eine signifikante Abnahme der Plasma-Renin-Aktivität, des Plasma-Vasopressins und des Plasma-Glucagons. Außerdem wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet (Angeli et al., 1999).

Wong et al. untersuchten den Effekt des nicht-selektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Tezosentan bei Patienten mit einem Typ 2 HRS. Die Studie wurde aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen. Ein Patient entwickelte eine systemische Hypotension, bei vier weiteren Patienten kam es infolge der Tezosentan-Applikation zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie zu einer Abnahme des Urinvolumens, während sich der MAP nicht signifikant veränderte. Deshalb muss angenommen werden, dass die Gabe von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Leberzirrhose und einem Typ 2 HRS zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Daher muss dieser Therapieansatz als nicht sicher gewertet werden (Wong, Moore, Dingemans, & Jalan, 2008).

Es erscheint somit schwierig, die Aktivität der einzelnen Mediatoren, die auf renaler Ebene zur Vasokonstriktion beitragen, selektiv zu steuern ohne dabei schwere Nebenwirkungen hervorzurufen. Zusätzlich ist eine Verbesserung der renalen Vasokonstriktion durch Beeinflussung nur einer der beteiligten Mediatoren unwahrscheinlich. Daher gilt es bei der Therapie eines HRS als sinnvollerer Ansatz, die ursprünglichen hämodynamischen Veränderungen, die zur Entstehung des HRS führen, zu behandeln (Arroyo et al., 2002).

Boyer et al. stellten in einer randomisierten kontrollierten Studie einer Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin eine Monotherapie mit Albumin gegenüber. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten haben, verglichen mit Patienten, die eine Monotherapie erhalten haben, einen stärkeren Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentrationen zeigten. Die beiden Patientengruppen zeigten hinsichtlich der Rückbildung eines HRS jedoch keinen signifikanten Unterschied. Insgesamt traten in beiden Patientengruppen gleich viele therapieassoziierte Nebenwirkungen auf. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten haben, traten dagegen mehr ischämische Ereignisse auf als bei Patienten, die eine Monotherapie erhalten haben (Boyer et al., 2016).

Umgelter, Huber et al. konnten zeigen, dass Ascitespunktionen mit Hämodynamik-gesteuerter Volumentherapie mit Albumin zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen können und eine sichere Therapie bei intensivpflichtigen Patienten mit HRS darstellen (Umgelter, Reindl, et al., 2008).

Albumin kann bei Patienten mit SBP zur Prophylaxe eines Typ 1 HRS eingesetzt werden. Patienten, mit Leberzirrhose und SBP, die zusätzlich zu einem Antibiotikum mit Albumin therapiert werden, entwickeln seltener ein HRS und haben, verglichen mit Patienten, die kein Albumin erhalten, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (Sort et al., 1999). Nach Fernandez et al. ist dieser positive Effekt von Albumingaben bei Patienten mit SBP sowohl auf eine Verbesserung der Herzfunktion als auch auf eine Abnahme der arteriellen Vasodilatation zurückzuführen. (Fernandez et al., 2004)

Bei Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis kann durch eine Therapie mit dem Tumornekrosefaktor-Inhibitor Pentoxifyllin die Wahrscheinlichkeit, ein HRS zu entwickeln, signifikant verringert werden. Außerdem kann bei diesen Patienten durch eine Pentoxifyllin-Therapie die Mortalität reduziert werden (Akriviadis et al., 2000).

1.2.5.2 TIPSS

Ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPSS) ist ein portosystemisches Shuntverfahren zur Senkung des Pfortaderdrucks. Zur Anlage eines TIPSS wird in Angiographie eine Verbindung zwischen Pfortader und Lebervene angelegt, so dass portalvenöses gestautes Blut nach Einlegen eines Stents dauerhaft ohne Passage der Leberkapillaren in den großen Kreislauf abfließen kann (Dancygier, 2003).

Brensing et al. untersuchten 2000 die Wirksamkeit einer TIPSS-Implantation bei Patienten mit Leberzirrhose und HRS, nachdem mehrere kleine Studien (Alam, Bass, LaBerge, Ring, & Somberg, 1995; Guevara, Gines, Bandi, et al., 1998) eine Verbesserung der Nierenfunktion durch TIPSS-Implantation bei Patienten mit einem Typ 1 HRS angedeutet haben. Von initial 41 Patienten mit einem Typ 1 HRS oder einem Typ 2 HRS konnte bei 31 Patienten ein TIPSS implantiert werden. Zehn Patienten konnten aufgrund einer Serum-Bilirubin-Konzentration ≥ 15 , eines Child-Pugh-Scores > 12 oder einer spontanen schweren Enzephalopathie nicht mit einem TIPSS therapiert werden. Ein weiterer Patient verstarb infolge der TIPSS-Implantation. Bei den restlichen 30 Patienten führte die Implantation eines TIPSS zu einer deutlichen Reduktion des portalvenösen Drucks sowie zu einer signifikanten Verbesserung der Kreatinin-Clearance und der Natrium-Exkretion. Des Weiteren werden bei Patienten mit HRS, die einen TIPSS implantiert bekommen, möglicherweise verbesserte Langzeit-Überlebensraten erreicht. Als einzige unabhängige Prädiktoren für das Überleben nach TIPSS stellten sich die Serum-Bilirubin-Konzentration und der HRS Typ heraus (Brensing et al., 2000).

Nach Wong et al. führt die Implantation eines TIPSS bei Patienten mit Leberzirrhose und einem Typ 1 HRS nach der Applikation einer kombinierten medikamentösen Therapie mit Midodrin, Octreotid und Albumin zu einer weiteren Verbesserung von Nierenfunktion und Natrium-Exkretion, sowie zu einer Normalisierung der RAAS-Aktivität und zu einer erfolgreichen Behandlung von Ascites (Wong, Pantea, & Sniderman, 2004).

Ein Nachteil der TIPSS-Implantation bei Patienten mit HRS ist die eingeschränkte Einsetzbarkeit, da viele Patienten mit HRS Kontraindikationen für eine TIPSS-Implantation in Form von schwerer Enzephalopathie, hohen Serum-Bilirubin-Konzentrationen oder hohen Child-Pugh-Scores aufweisen (Gerbes & Gulberg, 2005).

Aufgrund dieser Informationen wird die Therapie eines HRS mittels TIPSS durch den ICA besonders für geeignete Patienten, die kein vollständiges Ansprechen auf eine Therapie mit Vasokonstriktoren zeigen, oder zur Aufrechterhaltung einer normalen Nierenfunktion und zur Behandlung von Ascites infolge eines vollständigen Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie empfohlen (Salerno et al., 2007).

Nach einer Studie von Saugel, Huber et al. profitieren Patienten mit Niereninsuffizienz, kompensierter hepatozellulärer Funktion, verringerter kardialer Vorlast und eingeschränkter kardialer Leistung am meisten von der Implantation eines TIPSS (Saugel et al., 2012).

1.2.5.3 Lebertransplantation

Eine Lebertransplantation ist die Therapiemöglichkeit der Wahl zur Behandlung eines HRS (Salerno et al., 2007).

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit HRS, die eine Lebertransplantation erhielten, sowohl hämodynamische und neurohormonelle Veränderungen als auch die Fähigkeit, Natrium und freies Wasser auszuschcheiden, zurückbilden (Navasa et al., 1993).

Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Leberzirrhose und einem HRS liegt nach Lebertransplantation bei 60 % und ist damit nur geringfügig schlechter als die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Leberzirrhose ohne HRS, welche bei 70-80 % liegt (Seu, Wilkinson, Shaked, & Busuttil, 1991).

Patienten mit HRS haben nach Lebertransplantation jedoch häufiger Komplikationen, verbringen mehr Zeit auf der Intensivstation und haben höhere stationäre Mortalitätsraten als Patienten ohne HRS (Nair, Verma, & Thuluvath, 2002; Rimola et al., 1987).

Bei Patienten mit HRS konnten direkt nach Lebertransplantation außerdem eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion und, verglichen mit Patienten ohne HRS, eine häufigere Notwendigkeit von Hämodialysen beobachtet werden (Gonwa, Morris, Goldstein, Husberg, & Klintmalm, 1991; Marik, Wood, & Starzl, 2006). Dies ist eventuell auch auf den Einsatz der nephrotoxischen Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus, die nach Lebertransplantation zur Immunsuppression gegeben werden, zurückzuführen. Deshalb wird empfohlen, vor der Gabe dieser Medikamente eine initiale Erholung der Nierenfunktion, welche ca. 48-72 Stunden nach Lebertransplantation eintritt, abzuwarten (Salerno et al., 2007).

Durch Verwendung des MELD-Scores, durch den Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion bei der Verteilung von Spenderorganen bevorzugt werden, und durch Verbesserung des Kurzzeitüberlebens mithilfe einer Therapie mit Vasopressoren und Albumin haben Patienten mit HRS heutzutage eine deutlich bessere Chance auf eine Lebertransplantation und damit auch eine bessere langfristige Überlebenschance.

2 Fragestellung

Seitdem die Pathophysiologie des HRS näher untersucht wurde und bekannt wurde, dass eine Reduktion des effektiven zirkulierenden Blutvolumens wahrscheinlich zu der Entstehung eines HRS beiträgt, zählt die intravaskuläre Volumenexpansion zu einem der Grundpfeiler der rationalen Therapie des HRS.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus Albumin und Vasopressoren bei Patienten mit HRS zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt (siehe Kap. 1.2.5.1). Diese Erkenntnisse wurden bei der Formulierung der ersten Therapieempfehlungen für das HRS durch den ICA 2007 berücksichtigt. Seitdem wird das Absetzen von Diuretika sowie die Kombination aus Albumin-Infusionen mit Terlipressin als Therapie der Wahl für Patienten mit HRS empfohlen (Salerno et al., 2007).

Die Empfehlung des ICA zur Dosierung von Terlipressin variiert zwischen 2 mg/d und 12 mg/d und orientiert sich an einer Verdopplung der Start-Dosis bei Nicht-Ansprechen alle

zwei Tage. Die Empfehlung zur Albumin-Substitution liegt bei 1 g Albumin/kgKG am ersten Tag (bis maximal 100 g) und 20-40 g an den Folgetagen. Diese Dosisempfehlungen erscheinen arbiträr und wenig individualisiert.

Als Grundlage zur Ermittlung des Volumenstatus eines Patienten stehen verschiedene Vorlastparameter bereit. Dabei unterscheidet man zwischen den Füllungsdruck-Parametern ZVD und PCWP, den volumetrischen Vorlastparametern GEDV und ITBV und den Parametern zur Volumenreagibilität SVV und PPV (siehe Kap. 1.1.2.4 u. Kap. 1.1.2.5). Der ZVD hat sich in der Therapie des HRS nicht bewährt (W. Huber et al., 2005; Umgelter, Wagner, et al., 2008). Dies ist auf eine erhebliche Abhängigkeit des ZVD von diversen hämodynamischen und respiratorischen Parametern, vor allem den bei Patienten mit Leberzirrhose häufig erheblich erhöhten intra-abdominellen Druck (IAP), zurückzuführen (W. Huber et al., 2015). Sowohl der ZVD, als auch der mittels PAK gewonnene PCWP zeigen eine schlechte Korrelation mit GEDI oder SVI und scheinen keine nützlichen Prädiktoren für die kardiale Vorlast zu sein (Kumar et al., 2004).

Mehrere Studien deuten hingegen darauf hin, dass modernes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO®-System zu einer optimierten Dosierung der Albumin-Substitution und gegebenenfalls auch zu einer besseren Steuerung einer Terlipressin-Therapie beitragen könnte. So konnte gezeigt werden, dass der mittels PiCCO®-System gewonnene GEDI, im Gegensatz zum ZVD, als Indikator der kardialen Vorlast geeignet ist (Umgelter, Wagner, et al., 2008). Ferner sind Veränderungen des HI mit Veränderungen des GEDI, jedoch nicht mit Veränderungen des ZVD, unabhängig verbunden (W. Huber et al., 2015). Die Parameter SVV und PPV sind als Prädiktoren für die Volumenreagibilität geeignet und somit nützlich für eine optimierte Volumensubstitution (Berkenstadt et al., 2001; Michard et al., 2000). Auch die Bestimmung des ELVW ist bei der Volumensteuerung hilfreich. Es konnte gezeigt werden, dass ein Überschreiten bestimmter EVLW-Werte mit einer erhöhten Mortalität korrelierte (Eisenberg, Hansbrough, Anderson, & Schuster, 1987; Sakka, Klein, Reinhart, & Meier-Hellmann, 2002). Somit könnten die mittels PiCCO®-System ermittelten Parameter eine entscheidende Hilfe bei der Definition von Mindest- und zugleich Höchstmenge der Volumen-Substitution darstellen.

Durch diese Studie soll der Stellenwert einer frühzeitigen PiCCO®-gesteuerten Volumen-Therapie des HRS gegenüber dem konventionellen Vorgehen ermittelt werden.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienart

Inhalt dieser Dissertation ist die retrospektive statistische Analyse einer prospektiven, randomisierten Studie zur frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumen-Therapie beim hepatorenenal Syndrom (Early goal-directed volume resuscitation in hepatorenal syndrome: RACEHORSE). Zur Überprüfung der Überlegenheit einer frühzeitigen PiCCO®-gesteuerten Volumen-Therapie des HRS gegenüber dem konventionellen Vorgehen wurden, nach Randomisierung und Aufteilung der Patienten in eine Interventionsgruppe und in eine Kontrollgruppe, neben Serum-Kreatinin-Konzentrationen weitere Laborparameter sowie hämodynamische Parameter im Zeitverlauf bestimmt. Die vorgestellten Daten wurden zwischen 01.12.2009 und 31.07.2013 auf der internistischen Intensivstation 2/11 der II. medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben. In der Interventionsgruppe wurde zur Erhebung verschiedener hämodynamischer Parameter zusätzlich auf das PiCCO₂®-System (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) zurückgegriffen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der Projektnummer 2553/09 zugelassen. Die Patientendaten wurden zum Schutz der Identität der Patienten zur statistischen Analyse anonymisiert weitergegeben.

3.2 Patienten

Insgesamt wurden anfänglich 30 Patienten in die Studie eingeschlossen, im Verhältnis 2:1 randomisiert und in eine Interventionsgruppe und in eine Kontrollgruppe aufgeteilt (siehe Tab. 1). Ursprünglich war ein Vergleich der beiden Gruppen im Sinne einer „Intention-to-treat-Analyse“ (ITT) vorgesehen.

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
1	3
2	7
4	13
5	20
6	22
8	23
9	24
10	25
11	27
12	28
14	30
15	
16	
17	
18	
19	
21	
26	
29	

Tabelle 1: Übersicht eingeschlossene Patienten vor Ausschlüssen

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Das einzige Einschlusskriterium war ein gesichertes HRS nach den Diagnosekriterien des ICA von 2007, also das Vorliegen einer Leberzirrhose mit Ascites und neu aufgetretenem Kreatinin-Anstieg auf $> 1,5$ mg/dl sowie der Ausschluß von Schock, Medikamenten-induziertem ANV und parenchymatöser Nierenerkrankung (Salerno et al., 2007).

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, Herzinsuffizienz NYHA \geq III, vorbestehende weitere Erkrankungen, die ein Überleben von drei Monaten unwahrscheinlich machten und ein fehlendes Einverständnis des Patienten oder seines Betreuers.

Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Studieneinschluss eine Nierenerersatz-Therapie erhielten oder innerhalb von 14 Tagen einer Lebertransplantation zugeführt wurden, wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da diese Interventionen regelmäßig den Serum-Kreatinin-Wert beeinflussen. Durch Ausschluss dieser Patienten konnte eine bessere Beurteilung der Auswirkung einer medikamentösen Therapie auf die Nierenfunktion anhand des Serum-Kreatinin-Wertes ermöglicht werden. Die Patienten Nummer 4, 5 und 12 erhielten innerhalb der ersten 24 Stunden wegen schwerer

Azidose bzw. wegen Elektrolytentgleisungen eine Nierenersatz-Therapie und wurden somit von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten Nummer 20 und 30 wurden innerhalb von 14 Tagen einer Lebertransplantation zugeführt und wurden daher von der Studie ausgeschlossen. Nach Ausschlüssen blieben in der Interventionsgruppe 16 Patienten, in der Kontrollgruppe 9 Patienten und insgesamt 25 Patienten eingeschlossen (siehe Abb. 6 u. Tab. 2). Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden entsprechend einer Per-Protocol-Analyse (pp) gegenübergestellt.

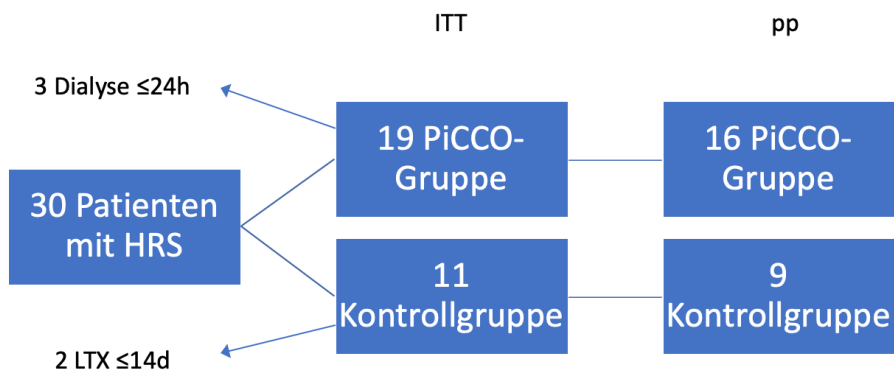


Abbildung 6: Ausschlüsse

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
1	3
2	7
6	13
8	22
9	23
10	24
11	25
14	27
15	28
16	
17	
18	
19	
21	
26	
29	

Tabelle 2: Übersicht eingeschlossene Patienten nach Ausschlüssen

3.4 Studienablauf

3.4.1 Versuchsaufbau

Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten als Voraussetzung für eine PiCCO®-gesteuerte Volumentherapie einen ZVK, der in die Vena jugularis interna oder in die Vena femoralis eingebracht wurde, und einen speziellen arteriellen PiCCO®-Katheter (PV2015L20), der in die Arteria femoralis eingebracht wurde. Das distale Lumen des ZVKs wurde über einen Injektat-Sensor und ein Injektat-Sensorkabel an ein Temperaturkabel angeschlossen. Der arterielle PiCCO®-Katheter wurde über ein Temperaturverbindungskabel ebenfalls an das Temperaturkabel angeschlossen, welches wiederum mit einem PiCCO₂®-Monitor verbunden wurde. Der arterielle PiCCO®-Katheter wurde zusätzlich über einen zweiten Schenkel mittels eines Dreiwegehahns an einen arteriellen Drucksensor angeschlossen. Dieser wurde über ein Druckübertragungskabel ebenfalls mit dem PiCCO₂®-Monitor verbunden. Zur Entlüftung der Sensorleitung wurde außerdem ein Spülbeutel angeschlossen (siehe Abb. 7).

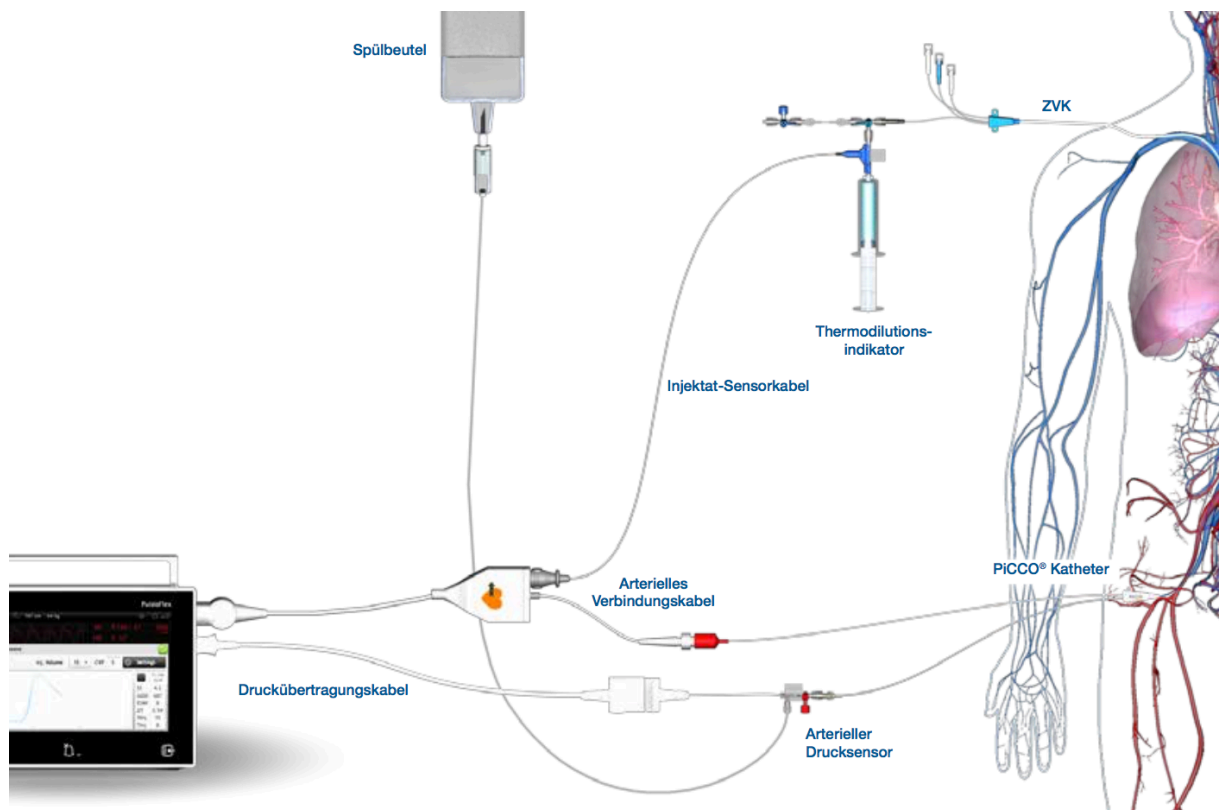


Abbildung 7: Aufbau PiCCO®-System
(modifiziert nach: Pulsion Medical Systems SE (2014): PiCCO-Technologie)

3.4.2 Ablauf einer PiCCO®-Messung

Zunächst wurde der Patient, sofern er keinen erhöhten Hirndruck oder kardiogenen Schock hatte, in Rückenlage mit Oberkörper- und Bein-Flachlage gebracht. Danach wurde der Druckaufnehmer am Dreiwegehahn zur Umgebungsluft geöffnet und durch Drücken der Nulltaste zunächst am PiCCO₂®-Monitor und anschließend am bettseitigen Überwachungsmonitor ein Nullabgleich durchgeführt. Anschließend, nachdem die ZVD-Leitung durchgespült war, wurde durch Öffnen des Dreiwegehahns in Richtung ZVK der aktuelle ZVD gemessen und am PiCCO₂®-Monitor eingegeben. Daraufhin wurden zunächst drei Einwegspritzen unter sterilen Bedingungen mit jeweils 15 ml 4 °C kalter 0,9 %iger Kochsalzlösung aufgezogen. Nach diesen Vorbereitungsschritten konnte die eigentliche, aus drei Messzyklen bestehende PiCCO®-Messung beginnen. Für den ersten Messzyklus wurde die erste mit Kochsalzlösung aufgezogene Einwegspritze an das distale Lumen des ZVKs angeschlossen. Danach wurde am PiCCO₂®-Monitor die Starttaste gedrückt. Anschließend wurde die erste, mit Kochsalzlösung aufgezogene, Einwegspritze, nach Aufforderung zur Injektion auf dem PiCCO₂®-Monitor, zügig (unter 7 Sekunden) und gleichmäßig injiziert. Die beiden übrigen mit Kochsalzlösung aufgezogenen Einwegspritzen wurden ebenfalls nach Aufforderung zur Injektion auf dem PiCCO₂®-Monitor injiziert. Nach der letzten Messung konnte der Patient wieder in der ursprünglichen Position gelagert werden. Das PiCCO®-System ermittelt aus den Messdaten der drei Messungen Mittelwerte, welche als Referenzwerte für die kontinuierlichen PC-Berechnungen dienen. Bei zu starken Abweichungen der Messdaten wurde die jeweilige Messung verworfen und wiederholt. Schließlich konnten die Mittelwerte der jeweiligen Messdaten auf einem PiCCO®-Formular dokumentiert werden.

3.4.3 Therapie-Arme

Je nach Randomisierung wurden die Patienten nach bisherigem Standard des ICA therapiert (Salerno et al., 2007) oder erhielten eine PiCCO®-gesteuerte Volumentherapie.

Entsprechend den Empfehlungen des ICA wurden bei den Patienten in der Kontrollgruppe nach Einschluss in die Studie Diuretika abgesetzt und 1 g Albumin/kgKG am ersten Tag (bis maximal 100 g) sowie 20-40 g an den Folgetagen appliziert. Des Weiteren erhielten die Patienten Noradrenalin bzw. Terlipressin, falls dies für indiziert erachtet

wurde. Der Ziel-ZVD für die Patienten in der Kontrollgruppe lag bei 8-12 mmHg, der Ziel-MAP bei > 65 mmHg. Zusätzlich wurde bei den Patienten eine Ascitespunktion zur Diagnose bzw. zur Therapie einer SBP durchgeführt, falls dies für indiziert erachtet wurde.

Das Vorgehen bei den Patienten in der Interventionsgruppe wurde durch ein Therapieprotokoll bestimmt, das auf drei aufeinanderfolgende, vorher definierte, therapeutische Algorithmen verweist (siehe Abb. 8, 9, 10 u. 11). Die Algorithmen orientieren sich an den hämodynamischen Parametern GEDI und ELWI sowie am Oxygenierungsindex (pO_2/FiO_2), der als Quotient aus dem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) berechnet wird, sowie an eventuell durchgeführten therapeutischen Ascitespunktionen und an der Zellzahl im Ascites bzw. an eventuellen Diagnosen einer SBP. Der GEDI dient dabei der Steuerung des zentralen effektiven Blutvolumens, während ELWI und arterielle Oxygenierung die Diagnose einer pulmonalen Überwässerung ermöglichen. Zur Volumensteuerung wurden bei den Patienten dabei in den ersten vier Tagen mindestens zwei PiCCO®-Messungen pro 24 Stunden durchgeführt. Die Patienten in der Interventionsgruppe wurden ebenfalls mit Noradrenalin bzw. Terlipressin therapiert, falls dies für indiziert erachtet wurde.

PiCCO-Gruppe: Bilanz 4-stündlich

Phase-1:

- Baseline Kreatinin-Clearance (4h)
- Basislabor inklusive Cystatin C, Albumin im Serum, Proteinurie, vasoaktive Hormone; Oberbauchsono (OBS); Fraktionierte Natrium-Exkretion (FNE)
- Absetzen Diuretika
- Bilanz -2h bis 0h vor Ascitespunktion
- PiCCO-1a (Baseline) unmittelbar vor Ascitespunktion diagnostisch
Ascitespunktion therapeutisch optional
- Bilanz 0h bis +2h nach Ende therapeutische Ascitespunktion
- PiCCO-1b unmittelbar nach Ende der therapeutischen Ascitespunktion (entfällt, falls keine therapeutische Ascitespunktion); vasoaktive Hormone
- Albumin bis 1,5g/kg/d nach
 - a.) Zellzahl
 - b.) Unabhängig davon nach PiCCO-Algorithmus
 - Davon 50% binnen 2-4h nach Ende der Ascitespunktion:
 - **Siehe Algorithmus A für Substitution nach PiCCO-1b (nach PiCCO-1a, falls nur diagnostische Punktion)**

Phase-2:

- 50% des nach PiCCO-1a/1b ermittelten Albuminbedarfs über 20-22h
- PiCCO-2 8h nach PiCCO-1a; gegebenenfalls additiv Kristalloid; Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN); Kreatinin-Clearance; FNE
- PiCCO-3 16h nach PiCCO-1a; gegebenenfalls additiv Kristalloid; Kreatinin, BUN; Kreatinin-Clearance; FNE
 - **Siehe Algorithmus C für PiCCO-2 und PiCCO-3**

Phase-3:

- PiCCO-4 24h nach PiCCO-1a; vasoaktive Hormone; Kreatinin, BUN; Kreatinin-Clearance; FNE; Proteinurie
 - Gemäß Werten von PiCCO-4: Neues Ziel Albumin bis 1g/kg/24h; davon 50% binnen 8h
 - **Siehe Algorithmus B für PiCCO-4**
- 50% des nach PiCCO-2 ermittelten Albuminbedarfs über 16h
- PiCCO-5 8h nach PiCCO-4; gegebenenfalls additiv Kristalloid; Kreatinin, BUN; Kreatinin-Clearance; FNE
- PiCCO-6 16h nach PiCCO-4; gegebenenfalls additiv Kristalloid; Kreatinin, BUN; Krea-Clearance; FNE
- PiCCO-7 24h nach PiCCO-4; vasoaktive Hormone; Kreatinin, BUN; Kreatinin-Clearance; FNE; neutrophilengelatase-assoziiertes Lipocalin (NGAL); Proteinurie
 - **Sh. Algorithmus C für PiCCO-5 bis PiCCO-X**

Ab Tag 3 bis Tag 7:

- PiCCO 3x/d; Urinfo 8-stündlich; Kreatinin-Clearance 8-stündlich
- Nach jeder PiCCO-Messung Kristalloid +/- Albumin entsprechend Algorithmus C
- Vasoaktive Hormone 1x/Tag bis Tag 7

Tag 8-14:

- PiCCO 2x/d; Urinfo 12-stündlich; Kreatinin-Clearance 12-stündlich
- Nach jeder PiCCO-Messung Kristalloid +/- Albumin entsprechend Algorithmus
- Vasoaktive Hormone mit letzter PiCCO-Messung

Abbildung 8: RACEHORSE-Therapieprotokoll

Algorithmus A: Nach PiCCO-1a bzw. 1b:

Falls SBP und keine therapeutische Ascitespunktion: Gemäß PiCCO-1a

GEDI	<800	Albumin 1,5g/kgKG
GEDI	800-1000	Albumin 1g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,75g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,5g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$
GEDI	>1000	Albumin 0,75g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,5g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,25g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$

Falls SBP und therapeutische Ascitespunktion $\geq 1,5L$: Gemäß PiCCO-1b

GEDI	<900	Albumin 1,5g/kgKG
GEDI	900-1100	Albumin 1g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,75g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,5g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$
GEDI	>1100	Albumin 0,75g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,6g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,4g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$

Falls keine SBP und keine therapeutische Ascitespunktion: Gemäß PiCCO-1a

GEDI	<680	Albumin 1g/kgKG
GEDI	680-750	Albumin 1g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,75g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,5g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$
GEDI	750-850	Albumin 0,75g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,6g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,4g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$

Falls keine SBP, aber therapeutische Ascitespunktion >1,5L: Gemäß PiCCO-1b

GEDI	<900	Albumin 1g/kgKG
GEDI	900-1000	Albumin 1g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,75g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,5g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$
GEDI	>1000	Albumin 0,75g/kg/KG, falls ELWI <10* Albumin 0,6g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \geq 200$ Albumin 0,4g/kg, falls ELWI \geq 10* und $pO_2/F_iO_2 \leq 200$

***Cut-off ELWI 12, falls MAP nicht ≥ 65 mmHg ohne Katecholamin**

Cave: Maximal erreichbares Gewicht 100kg

Abbildung 9: Algorithmus A

Algorithmus B: Nach PiCCO-4:

Unabhängig von SBP und Ascitespunktion

GEDI <800	Albumin 1g/kgKG
GEDI 800-1000	Albumin 1g/kg/KG, falls ELWI <10*
	Albumin 0,75g/kg, falls ELWI ≥10* und pO ₂ /F _i O ₂ ≥200
	Albumin 0,5g/kg, falls ELWI ≥10* und pO ₂ /F _i O ₂ <200
GEDI >1000	Albumin 0,75g/kg/KG, falls ELWI <10*
	Albumin 0,5g/kg, falls ELWI ≥10* und pO ₂ /F _i O ₂ ≥200
	Albumin 0,25g/kg, falls ELWI ≥10* und pO ₂ /F _i O ₂ <200

*Cut-off ELWI 12, falls MAP nicht ≥65mmHg ohne Katecholamin

Cave: Maximal erreichbares Gewicht 100kg

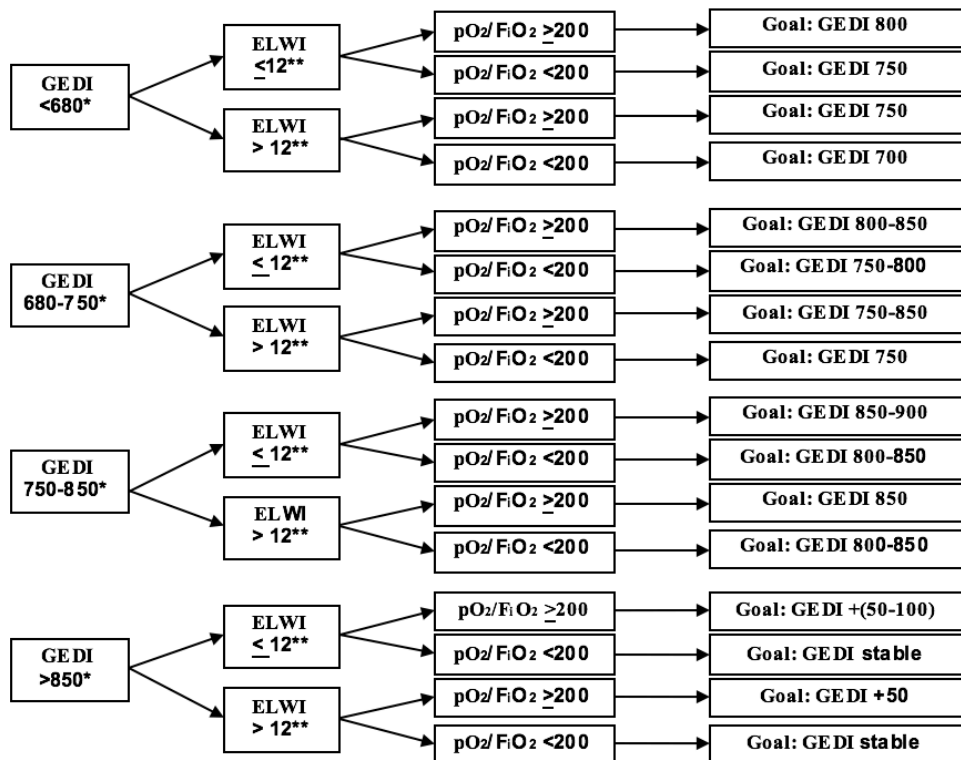
Abbildung 10: Algorithmus B

Algorithmus C: PiCCO-2-PiCCO-X (außer nach PiCCO-1a bzw. 1b und PiCCO 4)

Substitution nach PiCCO-2 und PiCCO-3 sowie PiCCO-5-PiCCO-7 Kristalloid

Ansonsten wahlweise Albumin und/oder Kristalloid;

nach erneuter Ascitespunktion Albumin empfohlen



ITBI: ml/sqm; ELWI: ml/kg; pO₂/F_iO₂: mmHg

* If SVV/PPV applicable decide according to cumulative evidence of GEDI and SVV/PPV (probability of volume responsiveness: very high, high, moderate, none). Consider further PiCCO-derived parameters such as Cardiac Index CI and Global Ejection Fraction GEF.

** Use ELWI cut-off 14ml/kg, if MAP is not ≥65 without catecholamines

Abbildung 11: Algorithmus C

Die Patienten erhielten im Rahmen der Studie Baxalta® Human Albumin 200 g/l Infusionslösung. Der Anteil der Patienten, der zusätzlich mit Terlipressin therapiert wurde, erhielt Ferring® Glycylpressin 1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

3.5 Erhobene Daten

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden von jedem Patienten neben dem Einschussdatum und der Randomisierung die patientenbezogenen Daten Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Alkoholkonsum, Nikotinkonsum und die Genese der Leberzirrhose (äthyltoxisch, viral, autoimmun oder kryptogen) dokumentiert. Des Weiteren wurden verschiedene Einflussgrößen zur Berechnung des Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Scores und des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores als Baseline-Werte erhoben (siehe Tab. 3 u. 4). Der APACHE II Score dient der Klassifikation der Schwere einer Krankheit bzw. der Überlebenswahrscheinlichkeit von intensivpflichtigen Patienten und wird innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eines Patienten auf eine Intensivstation erhoben. Der APACHE II Score kann Werte zwischen 0 und 71 annehmen. Während nicht-operierte Patienten mit einem APACHE II Score von 5 bis 9 eine Mortalitätsrate von unter 10 % haben, ist die Mortalitätsrate von nicht-operierten Patienten mit einem APACHE II Score von 25 bis 29 größer als 50 % (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985). Mittels SOFA Score kann die Organfunktion und das Mortalitätsrisiko von intensivpflichtigen Patienten eingeschätzt werden. Der SOFA Score berücksichtigt die Funktionen von Atmungssystem, Nervensystem und kardiovaskulärem System sowie die Leberfunktion, die Blutgerinnung und die Nierenfunktion. Dabei wird die Funktion jedes einzelnen Organsystems mit 0 Punkten bei normaler Funktion bis 4 Punkten bei weit eingeschränkter Funktion bewertet. Somit kann der SOFA Score Werte zwischen 0 und 24 annehmen, wobei höhere Werte mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden sind (Vincent et al., 1996).

APACHE II Score	
	Rektale Temperatur
	Arterieller Mitteldruck
	Herzfrequenz
	Atemfrequenz
Oxygenierung	falls $FiO_2 \geq 0,5$: alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO ₂)
	falls $FiO_2 < 0,5$: Sauerstoffpartialdruck (pO ₂)
	Arterieller pH-Wert
	Serum-Natrium-Konzentration
	Serum-Kalium-Konzentration
	Serum-Kreatinin-Konzentration
	Hämatokrit
	Leukozyten
	Glasgow Coma Scale (GCS)
	Alter
	Chronic Health Score

Tabelle 3: Einflussgrößen APACHE II Score

SOFA Score
Oxygenierungsindex (pO ₂ /FiO ₂)
Glasgow Coma Scale (GCS)
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) oder Einsatz von Vasopressoren
Serum-Bilirubin-Konzentration
Thrombozyten
Serum-Kreatinin-Konzentration

Tabelle 4: Einflussgrößen SOFA Score

Verschiedene Herz-Kreislauf-Parameter und Laborparameter (siehe Tab. 5 u. 6) wurden sowohl zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als Baseline-Werte, als auch alle acht Stunden im Verlauf der Studie erhoben. Zu diesen Zeitpunkten wurden außerdem die Ventilation bzw. bei beatmeten Patienten der Beatmungsmodus (druckunterstützt oder druckkontrolliert) und die FiO₂ erfasst. Ferner wurde aufgezeichnet, wieviel Albumin und Vasopressoren die Patienten erhalten haben. Des Weiteren wurde notiert, ob eine Ascitespunktion durchgeführt worden ist und gegebenenfalls wurde die Zellzahl und die Punktionsmenge bestimmt.

Herz-Kreislaufparameter
Herzfrequenz (HF)
Blutdruck (RR) (systolisch/diastolisch)
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
Zentralvenöser Druck (ZVD)
Herzindex (HI)
Systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI)
Globaler Enddiastolischer Volumenindex (GEDI)
Extravaskulärer Lungenwasser-Index (ELWI)

Tabelle 5: Herz-Kreislaufparameter

Laborparameter
Serum-Natrium-Konzentration
Serum-Kreatinin-Konzentration
Serum-Harnstoff-Konzentration
Urin-Natrium-Konzentration
Urin-Kreatinin-Konzentration
Urin-Harnstoff-Konzentration

Tabelle 6: Laborparameter

Als Baseline-Werte sowie alle 24 Stunden wurden zusätzlich die Thrombozytenzahl, der Quick-Wert, die Serum-Konzentrationen von Bilirubin, Albumin, Adrenalin, Noradrenalin, Aldosteron, ADH und Cystatin C sowie die Plasma-Renin-Aktivität und die Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) erhoben.

Im Studienverlauf wurde zusätzlich alle acht Stunden eine Flüssigkeitsbilanzierung vorgenommen. Dabei wurden die Ein- und Ausfuhrmengen der Patienten notiert.

3.6 Studienendpunkte

Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination aus der Rückbildung eines HRS gemäß den Diagnosekriterien des ICA von 2007 im Sinne eines Abfalls des Serum-Kreatinin-Wertes auf $\leq 1,4$ mg/dl mit Serum-Kreatinin-Werten $\leq 1,5$ mg/dl vor und nach dieser Messung innerhalb von 48 Stunden binnen 14 Tagen und einem Überleben ohne Dialyse für länger als 28 Tage ohne Durchführung einer Lebertransplantation innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss definiert.

Als sekundärer Endpunkt wurde ein partielles Ansprechen, also ein Abfallen des Serum-Kreatinin-Wertes um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes, wobei der Endwert innerhalb von 48 Stunden binnen 14 Tagen nicht unter 1,5 mg/dl bzw. 133 $\mu\text{mol/l}$ abfällt, mit einem Überleben ohne Dialyse für länger als 28 Tage ohne Durchführung einer Lebertransplantation innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss definiert. Weitere sekundäre Endpunkte waren ein Rückgang des Serum-Kreatinin-Wertes auf $< 1,5$ mg/dl bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 48 Stunden binnen 14 Tagen ohne Terlipressin-Therapie, die Inzidenz einer Nierenersatz-Therapie innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss, intensivstationäre Mortalität innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss, Nebenwirkungen des Monitorings, die Häufigkeit des Einsatzes von Terlipressin, Nebenwirkungen von Terlipressin, der Aufenthalt auf der Intensivstation sowie die Kosten-Nutzen-Analyse.

Abbildung 12 zeigt eine Übersicht über die auf das Gesamtkollektiv bezogenen erzielten Therapieergebnisse in einem Beobachtungszeitraum von 28 Tagen nach Studieneinschluss bzw. über die erreichten Studienendpunkte.

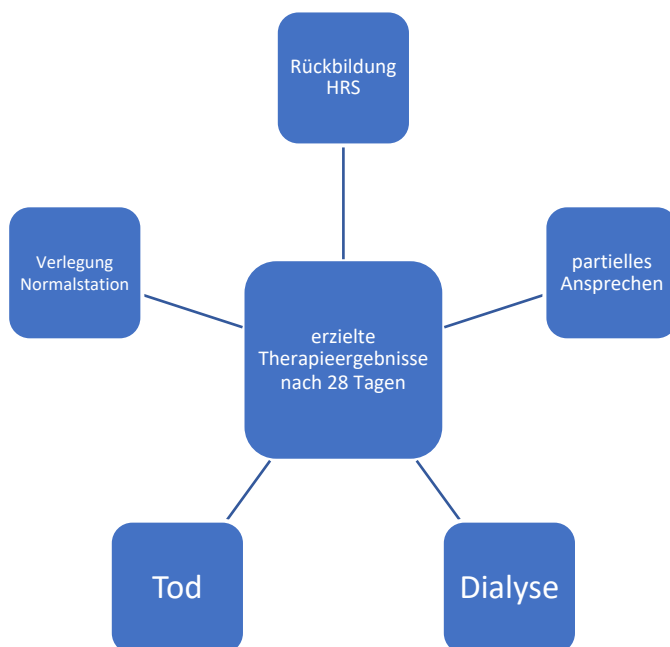


Abbildung 12: Übersicht erzielter Therapieergebnisse nach 28 Tagen

Als Therapieergebnis wurde das zuerst erreichte Therapieergebnis berücksichtigt. Bei einem Patienten, der beispielsweise innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss zuerst dialysiert worden ist und dann ebenfalls innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss verstorben ist, wurde die durchgeführte Dialyse als das zunächst erreichte Therapieergebnis nach 28 Tagen berücksichtigt.

3.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics® für Mac Version 24 (IBM®, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zunächst zur Ermittlung von fehlerhaften Eingaben, Ausreißern und Extremwerten deskriptiv analysiert. Kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Zur Darstellung von kontinuierlichen Variablen wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) gebildet. Eine grafische Beschreibung der Variablen erfolgte mittels Säulendiagrammen. Mittelwertvergleiche erfolgten mittels Exaktem Test nach Fisher bzw. χ^2 -Test für kategoriale Variablen sowie mittels t-Test für unabhängige Stichproben bzw. t-Test für abhängige Stichproben für kontinuierliche Variablen. Zur Beschreibung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte eine Analyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ angenommen, ein nicht signifikanter Trend bei einem zweiseitigen p-Wert $< 0,1$.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In der Interventionsgruppe waren 5 Frauen und 11 Männer eingeschlossen, in der Kontrollgruppe 4 Frauen und 5 Männer (siehe Abb. 13).

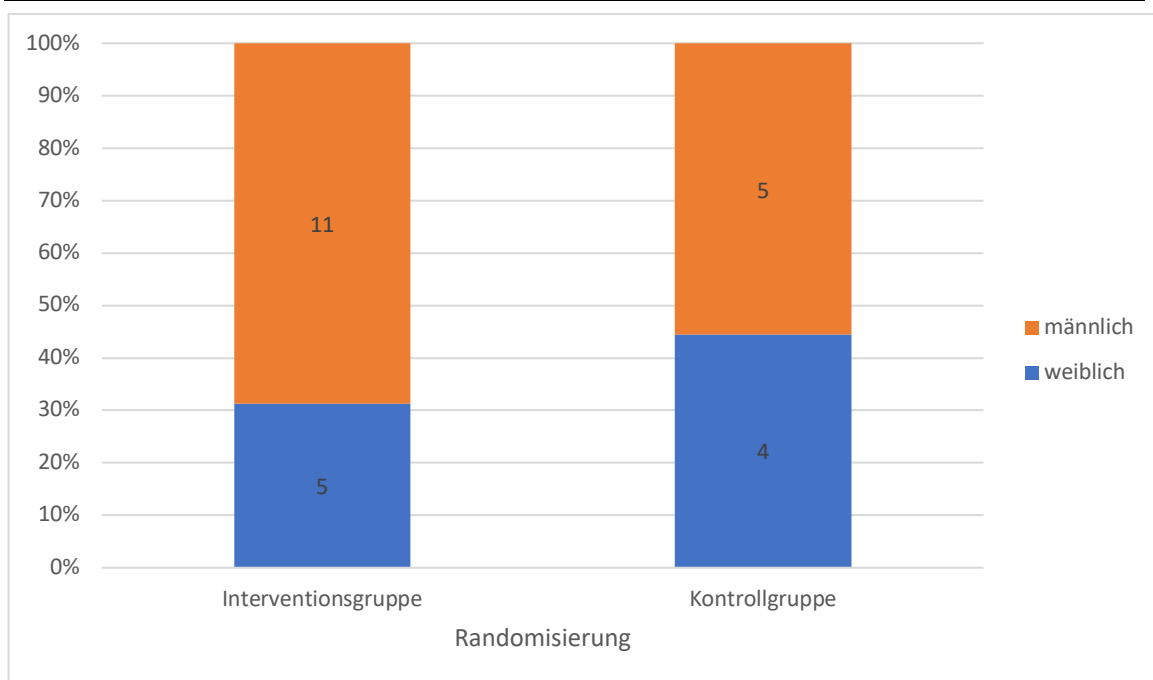


Abbildung 13: Verteilung Geschlechter

Das durchschnittliche Alter lag in der Interventionsgruppe bei $56 \pm 10,9$ Jahren und in der Kontrollgruppe bei $56,2 \pm 15,2$ Jahren. Die ältesten Patienten in der Interventionsgruppe waren bei Studieneinschluss 72 Jahre alt, der älteste Patient in der Kontrollgruppe 76. Der jüngste Patient in der Interventionsgruppe war bei Studieneinschluss 39 Jahre alt, der jüngste Patient in der Kontrollgruppe 28 (siehe Abb. 14).

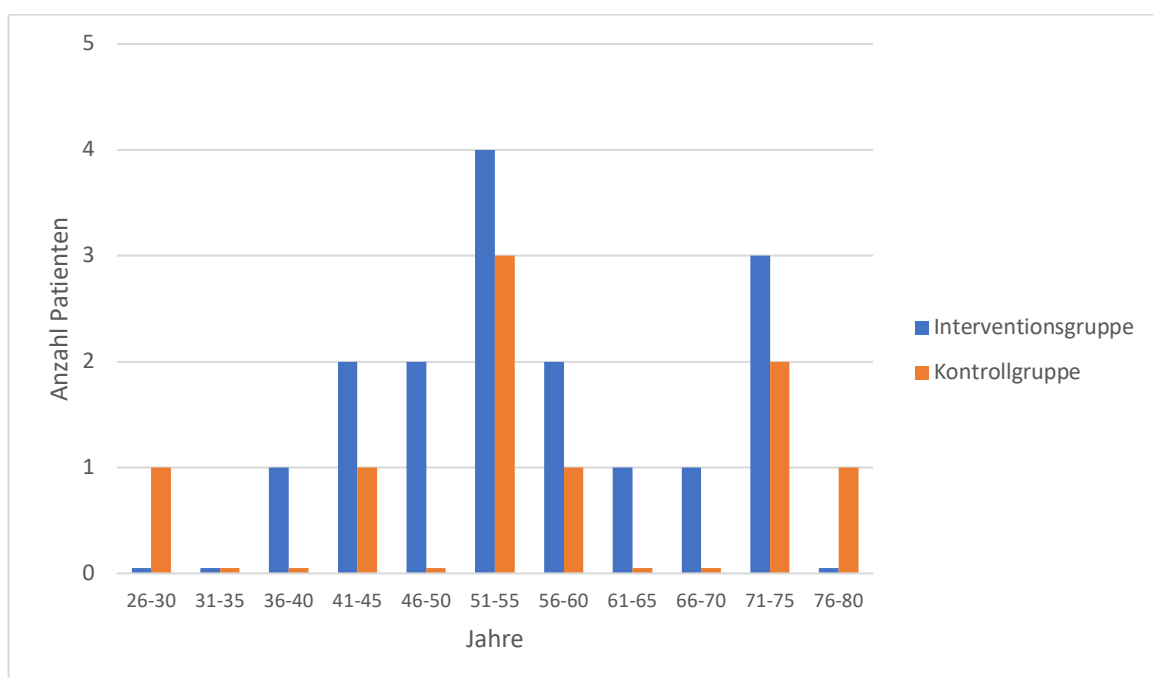


Abbildung 14: Verteilung Alter

In beiden Gruppen traten die meisten Fälle eines HRS infolge einer Leberzirrhose äthyltoxischer Genese auf. In zwei Fällen waren chronische Virushepatitiden C Ursache einer Leberzirrhose, in einem Fall war die Ursache der Leberzirrhose kryptogen (siehe Abb. 15).

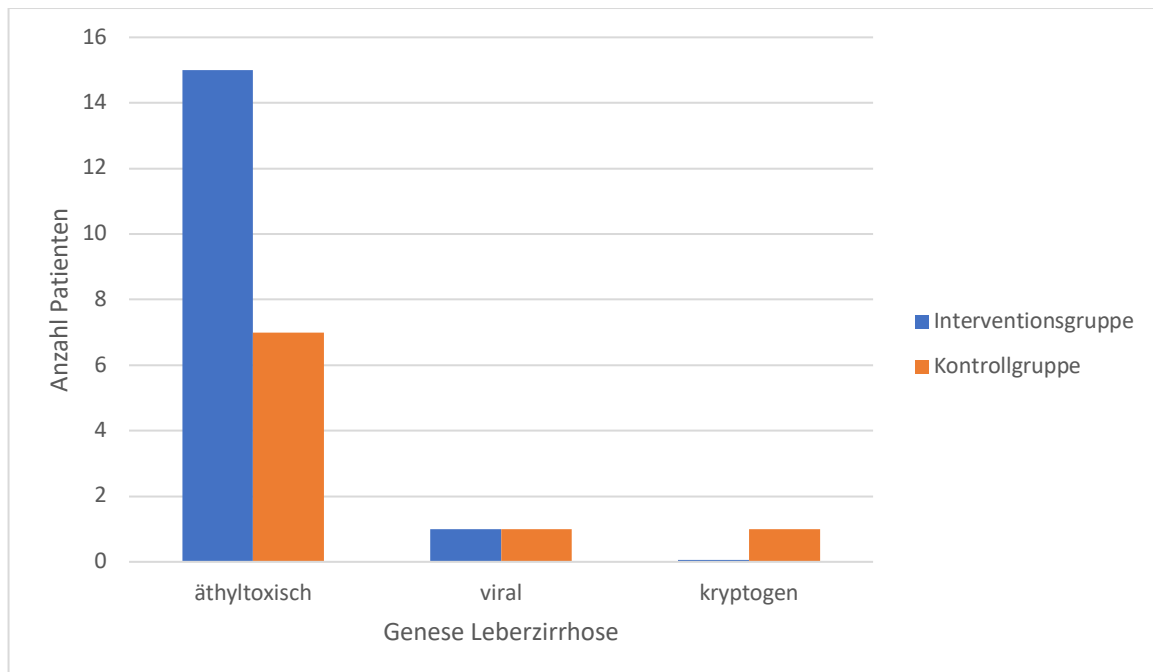


Abbildung 15: Verteilung Genese Leberzirrhose

Die Patienten in der Interventionsgruppe hatten einen durchschnittlichen Baseline-APACHE II Score von $24,3 \pm 5,6$, in der Kontrollgruppe betrug der durchschnittliche APACHE II Score zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses $24,8 \pm 5,1$ (siehe Abb. 16).

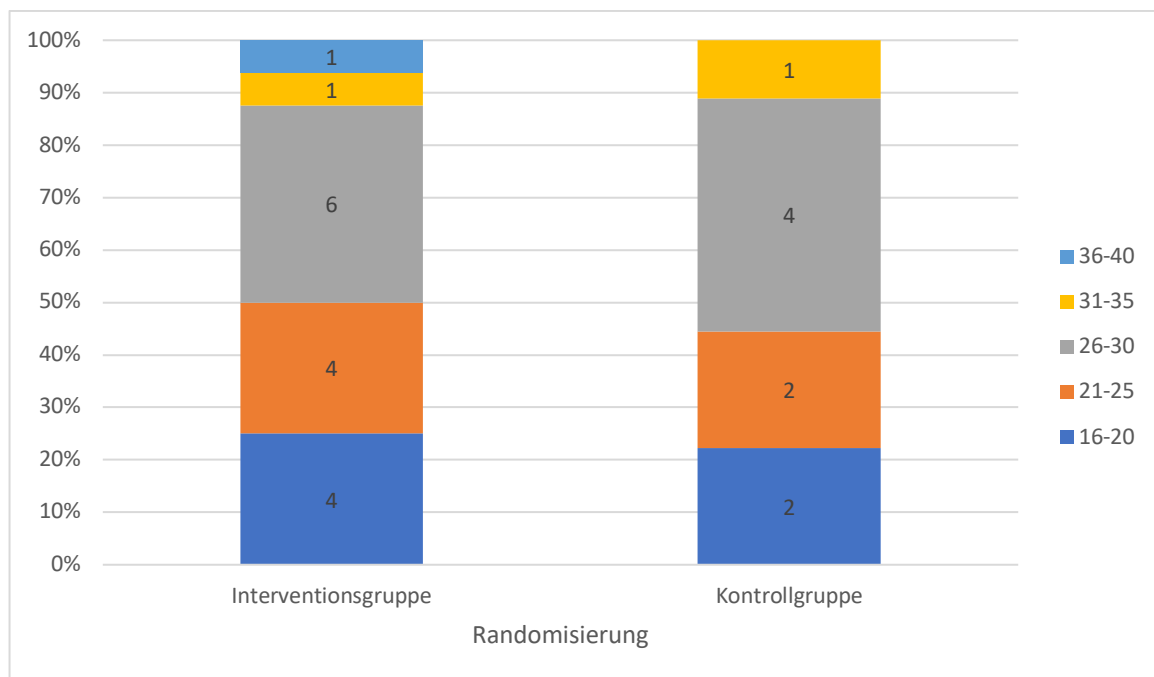


Abbildung 16: Verteilung APACHE II Scores

Der durchschnittliche Baseline-SOFA Score betrug zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Interventionsgruppe $8,9 \pm 2,9$ und in der Kontrollgruppe $8,6 \pm 3,0$ (siehe Abb. 17).

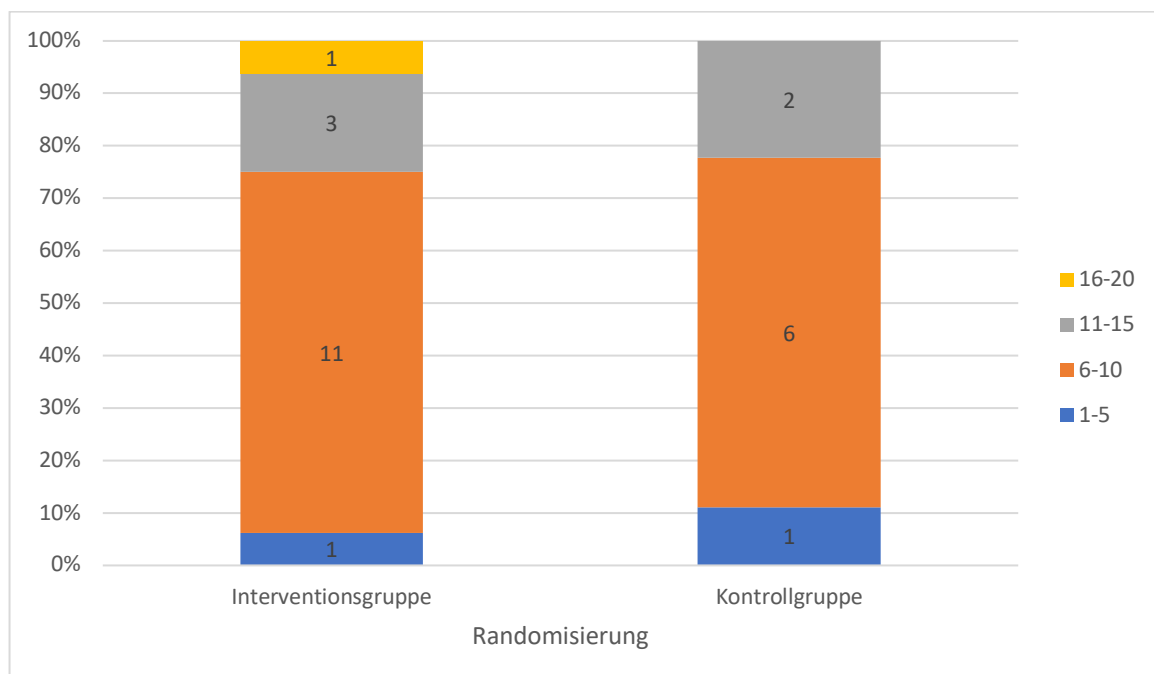


Abbildung 17: Verteilung SOFA Scores

In der Interventionsgruppen wurde vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei 8 von 16 Patienten (50 %) und in der Kontrollgruppe bei 3 von 9 Patienten (33,3 %) eine SBP diagnostiziert (siehe Abb. 18).

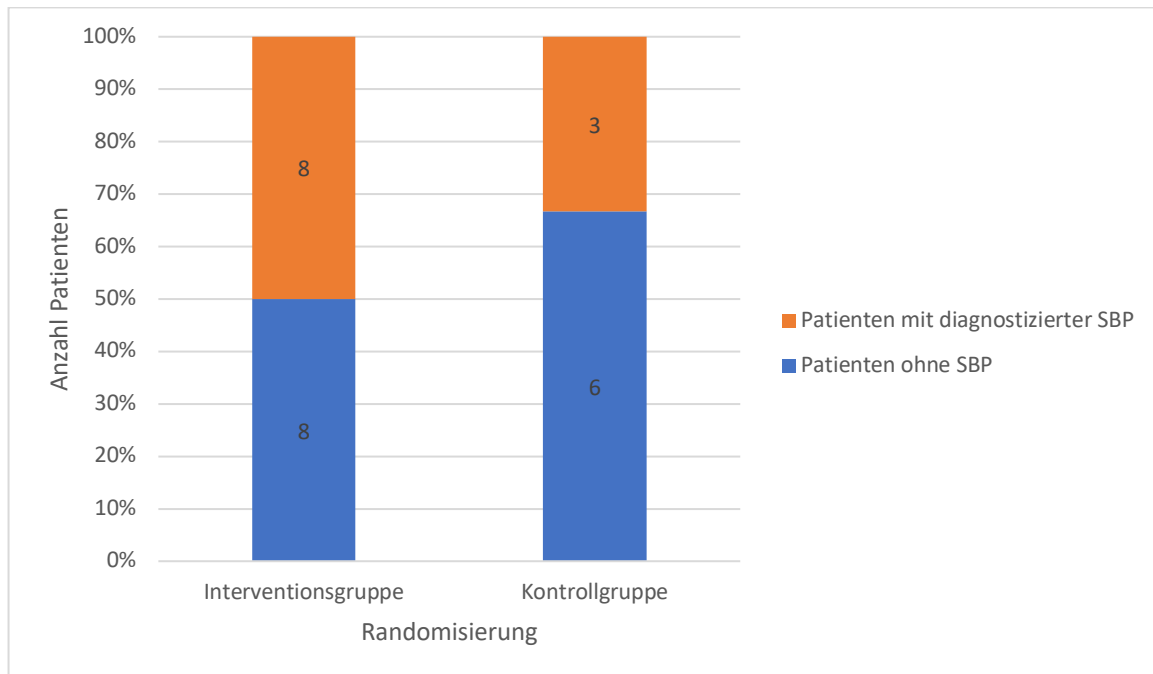


Abbildung 18: Verteilung diagnostizierte SBP

Der durchschnittliche Baseline-Wert des Serum-Kreatinins betrug zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Interventionsgruppe $3,7 \pm 1,6$ mg/dl, in der Kontrollgruppe $3,2 \pm 1,3$ mg/dl. Nach den Diagnosekriterien des ICA von 2007 (Salerno et al., 2007) lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Interventionsgruppe bei 11 von 16 Patienten (68,8 %) ein Typ 1 HRS mit einem Serum-Kreatinin-Wert $>2,5$ mg/dl vor. Bei 5 von 16 Patienten (31,2 %) lag ein Typ 2 HRS mit einem Serum-Kreatinin-Wert von 1,5-2,5 mg/dl vor. In der Kontrollgruppe erfüllten 6 von 9 Patienten (66,7 %) die Diagnosekriterien für ein Typ 1 HRS und 3 von 9 Patienten (33,3 %) die Diagnosekriterien für ein Typ 2 HRS (siehe Abb. 19 u. 20).

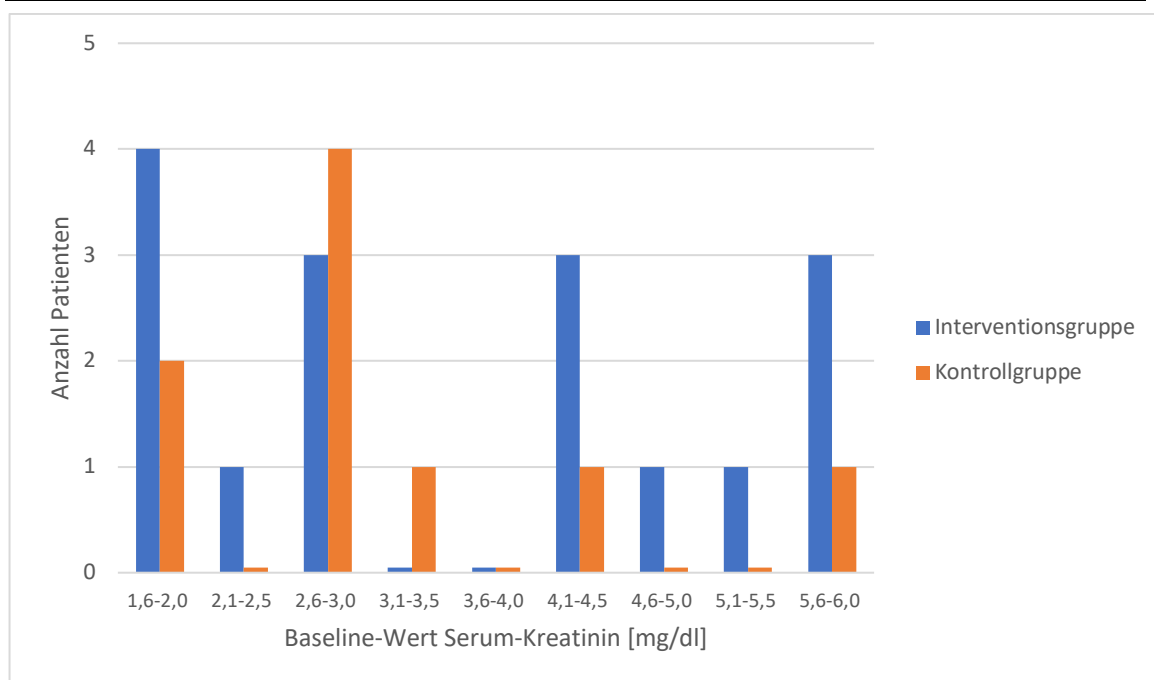


Abbildung 19: Verteilung Baseline-Werte Serum-Kreatinin

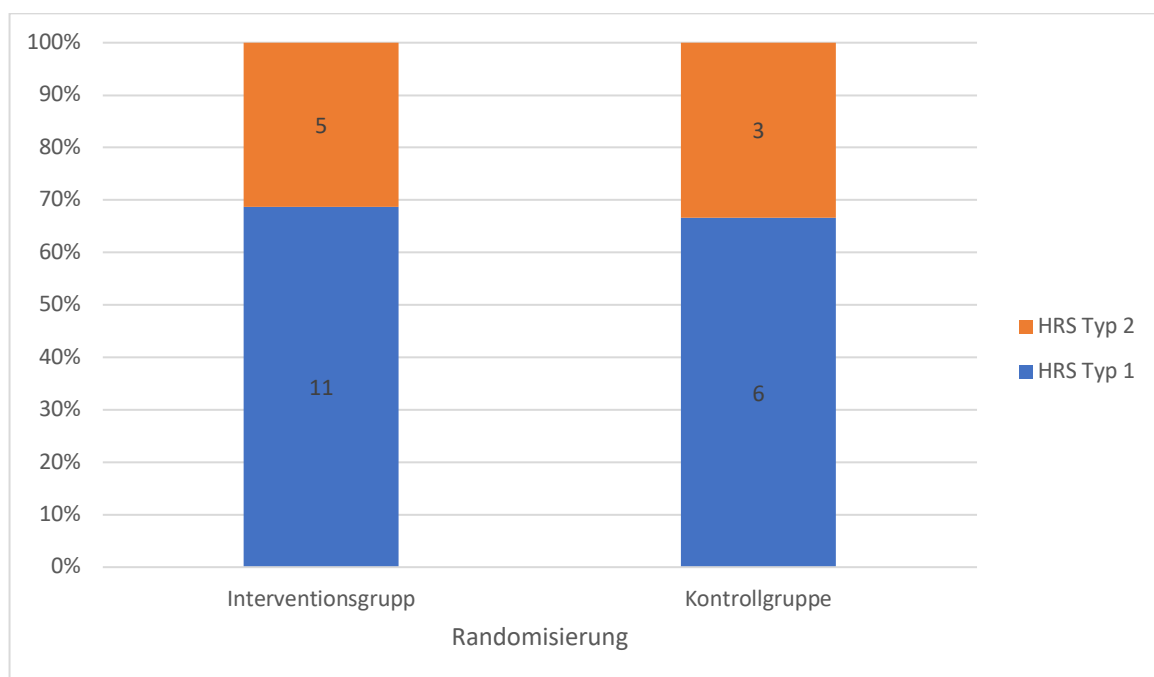


Abbildung 20: Verteilung HRS Typ

Der durchschnittliche Baseline-Wert des Serum-Bilirubins betrug in der Interventionsgruppe $16,0 \pm 18,2$ mg/dl und in der Kontrollgruppe $5,5 \pm 8,9$ mg/dl. Die Verteilung der Baseline-Werte des Serum-Bilirubins sind in Abbildung 21 dargestellt.

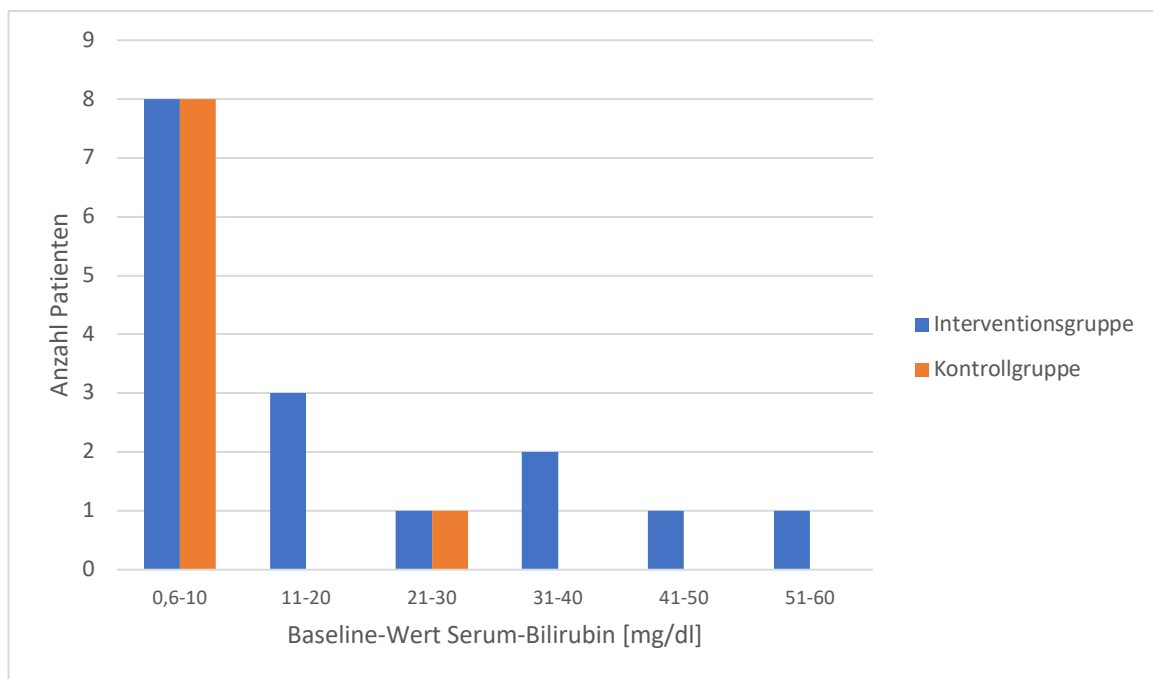


Abbildung 21: Verteilung Baseline-Werte Serum-Bilirubin

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über alle Baseline-Charakteristika.

		Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD) / n (%))	Kontrollgruppe (Mittelwert (± SD) / n (%))	p*
Patientenanzahl		16 (64 %)	9 (36 %)	
Geschlecht: m/w		11 (68,8 %) / 5 (31,2 %)	5 (55,6 %) / 4 (44,4 %)	0,671
Alter (Jahre)		56 (± 10,9)	56,2 (± 15,2)	0,967
Größe (cm)		172,6 (± 8,6)	171,1 (± 10,6)	0,701
Gewicht (kg)		80,4 (± 17,0)	75,1 (± 25,2)	0,534
BMI (kg/m ²)		46,5 (± 8,8)	43,4 (± 12,4)	0,479
Alkohol (g/d)		7,9 (± 23,1)	13,3 (± 40,0)	0,700
Nikotin (py)		3,5 (± 11,1)	8,8 (± 12,5)	0,342
Genese Leberzirrhose	äthyltoxisch	15 (93,8 %)	7 (77,8 %)	
	viral	1 (6,2 %)	1 (11,1 %)	
	kryptogen	0 (0,0 %)	1 (11,1 %)	
HRS Typ	Typ 1	11 (68,8 %)	6 (66,7 %)	1,000
	Typ 2	5 (31,2 %)	3 (33,3 %)	
APACHE II Score		24,3 (± 5,6)	24,8 (± 5,1)	0,818
SOFA Score		8,9 (± 2,9)	8,6 (± 3,0)	0,795
SBP: ja/nein		8 (50 %) / 8 (50 %)	3 (33,3 %) / 6 (66,7 %)	0,677
Thrombozyten (G/l)		119,9 (± 67,1)	82,2 (± 30,8)	0,127
Quick-Wert (%)		44,3 (± 13,9)	53,9 (± 11,9)	0,094
Serum-Bilirubin (mg/dl)		16,0 (± 18,2)	5,5 (± 8,9)	0,067
Serum-Albumin (g/dl)		2,9 (± 0,6)	2,9 (± 0,8)	0,976
Serum-Natrium (mmol/l)		132,1 (± 7,8)	138,4 (± 8,4)	0,069
Serum-Kreatinin (mg/dl)		3,6 (± 1,5)	3,1 (± 1,3)	0,411
Serum-Harnstoff (mg/dl)		82,9 (± 74,7)	53,6 (± 21,0)	0,264
Serum-Adrenalin (pg/ml)		272,1 (± 155,1)	186,0 (± 175,2)	0,230
Serum-Noradrenalin (pg/ml)		1866,0 (± 1101,1)	3038,1 (± 4081,5)	0,422
Serum-Aldosteron (pg/ml)		1043,8 (± 1075,8)	703,5 (± 1103,0)	0,465
Serum-ADH (ng/l)		13,4 (± 17,7)	7,4 (± 6,1)	0,476
Serum-Cystatin C (mg/dl)		2,5 (± 0,8)	2,5 (± 0,4)	0,899
Plasma-Renin-Aktivität (ng/ml/h)		11,6 (± 7,6)	8,9 (± 7,7)	0,436
Urin-Natrium (mmol/l)		31,5 (± 27,9)	39,4 (± 27,1)	0,497
Urin-Kreatinin (mg/dl)		94,7 (± 50,6)	120,3 (± 49,9)	0,235
Urin-Harnstoff (mg/dl)		448,3 (± 204,7)	403,7 (± 186,1)	0,594
ICG-PDR (%/min)		4,8 (± 1,5)	5,9 (± 2,5)	0,237
Herzfrequenz (Schläge/min)		90,8 (± 17,9)	77,4 (± 17,3)	0,084
Systolischer arterieller Blutdruck (mmHg)		119,7 (± 20,0)	118,4 (± 27,6)	0,898
Diastolischer arterieller Blutdruck (mmHg)		56,6 (± 9,8)	59,2 (± 9,0)	0,518
MAP (mmHg)		78,4 (± 13,9)	80,0 (± 13,9)	0,849
ZVD (mmHg)		10,5 (± 6,2)	12,0 (± 5,5)	0,581
HI (l/min/m ²)		4,1 (± 1,4)		
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)		1318,8 (± 488,1)		
GEDI (ml/m ²)		763,5 (± 180,2)		
ELWI (ml/kg)		9,0 (± 4,4)		

Tabelle 7: Baseline-Charakteristika

*Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels Exaktem Test nach Fisher (kategoriale Variablen) bzw. mittels t-Test für unabhängige Stichproben (kontinuierliche Variablen)

4.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Nach Erfassung der Baseline-Werte wurden in Abständen von acht Stunden verschiedene Laborwerte und hämodynamische Parameter erfasst (siehe Kap. 3.5, 4.4.2, 4.4.3 u. 4.4.4). Bezogen auf ganze Tage wurden die Zeitpunkte 1/1, 1/2, 1/3, 2/1, 2/2, 2/3 und 3/1 definiert, die ab Studieneinschluss in Abständen von jeweils acht Stunden aufeinander folgten. Außerdem wurden verschiedene nicht-medikamentöse Therapieformen registriert, welche sowohl einen potentiellen Einfluss auf die erhobenen Laborwerte und hämodynamischen Parameter hatten, als auch mitbestimmend für weitere Albumin- und Vasopressorgaben in der Interventionsgruppe waren. Diesbezüglich waren vor allem durchgeführte Ascitespunktionen, Einsätze maschineller Beatmung, Dialysen sowie durchgeführte TIPSS-Implantationen relevant.

4.2.1 Ascitespunktionen

Zu den Zeitpunkten 1/1, 1/2, 1/3, 2/1, 2/2, 2/3 und 3/1 wurde registriert, ob bei den eingeschlossenen Patienten eine Ascitespunktion durchgeführt worden ist. Im Falle einer durchgeführten Ascitespunktion wurden ferner die Indikation der Ascitespunktion, die Punktionsmenge und die Zellzahl dokumentiert. Zum Zeitpunkt 1/1 erhielten in der Interventionsgruppe 14 von 16 Patienten (87,5 %) eine Ascitespunktion und in der Kontrollgruppe 4 von 9 Patienten (44,4 %), zum Zeitpunkt 1/2 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 2 von 9 (22,2 %), zum Zeitpunkt 1/3 keiner der eingeschlossenen Patienten, zum Zeitpunkt 2/1 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %), zum Zeitpunkt 2/2 in der Interventionsgruppe 0 von 16 (0 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %), zum Zeitpunkt 2/3 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %) und zum Zeitpunkt 3/1 in der Interventionsgruppe 4 von 16 (25 %) und in der Kontrollgruppe 0 von 9 (0 %). Die Tabellen 8 bis 15 zeigen eine Übersicht über die durchgeführten Ascitespunktionen.

Zeitpunkt	Interventionsgruppe (n (%))	Kontrollgruppe (n (%))	p*	p**
1/1	14 (87,5 %)	4 (44,4 %)	0,058	0,021
1/2	1 (6,25 %)	2 (22,2 %)	0,530	0,238
1/3	0 (0 %)	0 (0 %)		
2/1	1 (6,25 %)	1 (11,1 %)	1,000	0,671
2/2	0 (0 %)	1 (11,1 %)	0,360	0,174
2/3	1 (6,25 %)	1 (11,1 %)	1,000	0,671
3/1	4 (25 %)	0 (0 %)	0,260	0,102

Tabelle 8: Durchgeführte Ascitespunktionen

*Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels Exaktem Test nach Fisher

**Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels χ^2 -Test

	Interventionsgruppe (Mittelwert (\pm SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (\pm SD))
Punktionsmenge 1/1	4607,5 (\pm 4246,1)*	1501,1 (\pm 2370,9)
Punktionsmenge 1/2	456,3 (\pm 1825,0)	1500,0 (\pm 3182,0)
Punktionsmenge 1/3		
Punktionsmenge 2/1	481,3 (\pm 1925,0)	772,2 (\pm 2316,7)
Punktionsmenge 2/2	0,0 (\pm 0,0)	666,7 (\pm 2000,0)
Punktionsmenge 2/3	3,13 (\pm 12,5)	344,4 (\pm 1033,3)
Punktionsmenge 3/1	1400,0 (\pm 2550,0)**	0,0 (\pm 0,0)

Tabelle 9: Übersicht Punktionsmengen

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben

(* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Patient Nummer	Randomisierung	Indikation	Punktionsmenge (l)	Zellzahl (G/l)
1	Interventionsgruppe	therapeutisch	3,80	1,39
2	Interventionsgruppe	therapeutisch	6,30	0,14
6	Interventionsgruppe	diagnostisch	0,01	0,31
8	Interventionsgruppe	therapeutisch	6,20	0,13
9	Interventionsgruppe	therapeutisch	2,50	0,35
10	Interventionsgruppe	therapeutisch	4,00	0,97
11	Interventionsgruppe	therapeutisch	3,10	0,09
14	Interventionsgruppe	diagnostisch	0,01	0,49
15	Interventionsgruppe	therapeutisch	8,30	0,09
16	Interventionsgruppe	therapeutisch	15,00	0,09
17	Interventionsgruppe	therapeutisch	1,50	0,11
18	Interventionsgruppe	therapeutisch	10,40	0,37
19	Interventionsgruppe	therapeutisch	5,30	0,50
29	Interventionsgruppe	therapeutisch	7,30	0,35
13	Kontrollgruppe	therapeutisch	6,00	1,07
22	Kontrollgruppe	diagnostisch	0,01	0,13
23	Kontrollgruppe	therapeutisch	4,50	0,11
28	Kontrollgruppe	therapeutisch	3,00	0,09

Tabelle 10: Ascitespunktionen 1/1

Patient Nummer	Randomisierung	Indikation	Punktionsmenge (l)	Zellzahl (G/l)
29	Interventionsgruppe	therapeutisch	7,30	0,35
7	Kontrollgruppe	therapeutisch	9,00	0,09
23	Kontrollgruppe	therapeutisch	4,50	0,11

Tabelle 11: Ascitespunktionen 1/2

Patient Nummer	Randomisierung	Indikation	Punktionsmenge (l)	Zellzahl (G/l)
1	Interventionsgruppe	therapeutisch	7,70	0,43
27	Kontrollgruppe	therapeutisch	6,95	0,17

Tabelle 12: Ascitespunktionen 2/1

Patient Nummer	Randomisierung	Indikation	Punktionsmenge (l)	Zellzahl (G/l)
13	Kontrollgruppe	therapeutisch	6,00	1,26

Tabelle 13: Ascitespunktionen 2/2

Patient Nummer	Randomisierung	Indikation	Punktionsmenge (l)	Zellzahl (G/l)
10	Interventionsgruppe	diagnostisch	0,05	n.b.
23	Kontrollgruppe	therapeutisch	3,10	0,22

Tabelle 14: Ascitespunktionen 2/3

Patient Nummer	Randomisierung	Indikation	Punktionsmenge (l)	Zellzahl (G/l)
8	Interventionsgruppe	therapeutisch	5,10	0,88
18	Interventionsgruppe	therapeutisch	7,00	0,45
19	Interventionsgruppe	therapeutisch	4,50	0,38
29	Interventionsgruppe	therapeutisch	5,80	0,39

Tabelle 15: Ascitespunktionen 3/1

4.2.2 Maschinelle Beatmung

Zu den Zeitpunkten 1/1, 1/2, 1/3, 2/1, 2/2, 2/3 und 3/1 wurde ferner erfasst, welche Patienten maschinell beatmet wurden. Zum Zeitpunkt 1/1 wurde keiner der eingeschlossenen Patienten maschinell beatmet, zum Zeitpunkt 1/2 in der Interventionsgruppe 0 von 16 (0 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %), zum Zeitpunkt 1/3 in der Interventionsgruppe 0 von 16 (0 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %), zum Zeitpunkt 2/1 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %), zum Zeitpunkt 2/2 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 (11,1 %), zum Zeitpunkt 2/3 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 3 von 9 (33,3 %) und zum Zeitpunkt 3/1 in der Interventionsgruppe 1 von 16 (6,3 %) und in der Kontrollgruppe 3 von 9 (33,3 %). Die Tabellen 16 bis 22 zeigen eine Übersicht über die Anwendung maschineller Beatmung. Die Abbildungen 22 und 23 zeigen eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen bezüglich der angewendeten maschinellen Beatmungen.

Patient Nummer	Randomisierung	Beatmungsmodus	FiO ₂
28	Kontrollgruppe	druckkontrolliert	0,40

Tabelle 16: Beatmung 1/2

Patient Nummer	Randomisierung	Beatmungsmodus	FiO ₂
28	Kontrollgruppe	druckunterstützt	0,35

Tabelle 17: Beatmung 1/3

Patient Nummer	Randomisierung	Beatmungsmodus	FiO ₂
14	Interventionsgruppe	druckkontrolliert	1,00
28	Kontrollgruppe	druckkontrolliert	0,35

Tabelle 18: Beatmung 2/1

Patient Nummer	Randomisierung	Beatmungsmodus	FiO ₂
14	Interventionsgruppe	druckunterstützt	0,70
28	Kontrollgruppe	druckunterstützt	0,35

Tabelle 19: Beatmung 2/2

Patient Nummer	Randomisierung	Beatmungsmodus	FiO ₂
14	Interventionsgruppe	druckunterstützt	0,70
13	Kontrollgruppe	druckkontrolliert	0,70
22	Kontrollgruppe	druckunterstützt	0,35
28	Kontrollgruppe	druckunterstützt	0,35

Tabelle 20: Beatmung 2/3

Patient Nummer	Randomisierung	Beatmungsmodus	FiO ₂
14	Interventionsgruppe	druckkontrolliert	0,65
13	Kontrollgruppe	druckkontrolliert	0,70
22	Kontrollgruppe	druckunterstützt	0,35
28	Kontrollgruppe	druckunterstützt	0,40

Tabelle 21: Beatmung 3/1

Zeitpunkt	Interventionsgruppe (n (%))	Kontrollgruppe (n (%))	p*	p**
1/2	0 (0 %)	1 (11,1 %)	0,360	0,174
3/1	1 (6,25 %)	3 (33,3 %)	0,116	0,076

Tabelle 22: Einsatz maschineller Beatmung

*Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels Exaktem Test nach Fisher

**Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels χ^2 -Test

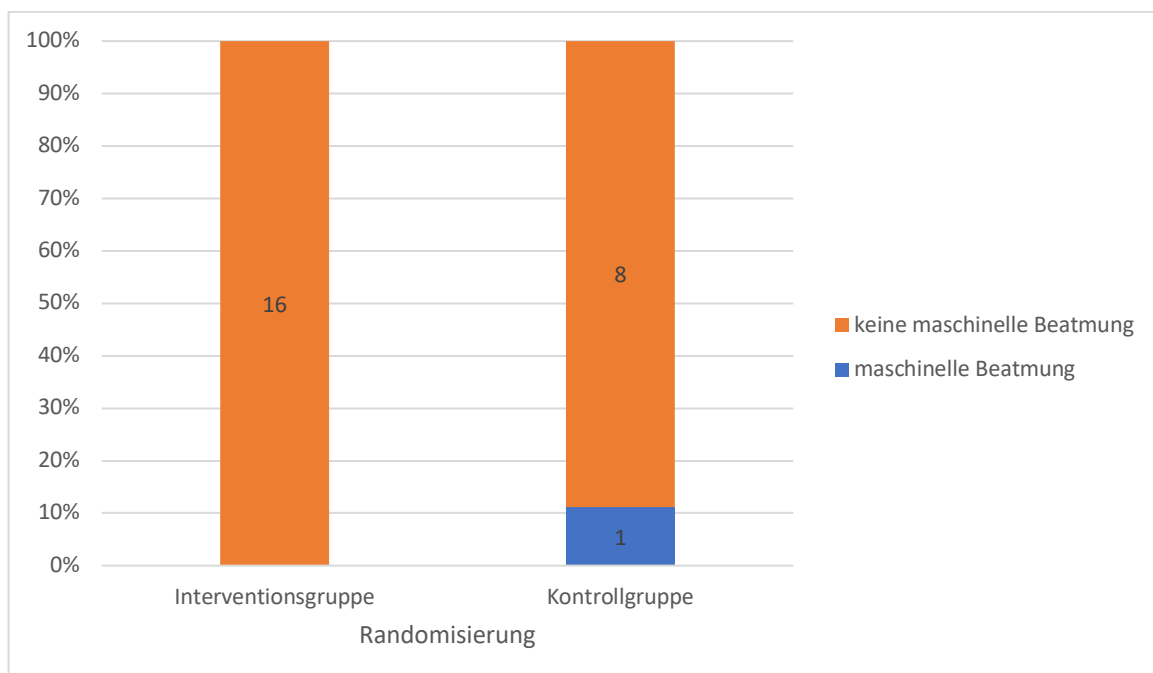


Abbildung 22: Anwendung Maschineller Beatmung 1/2

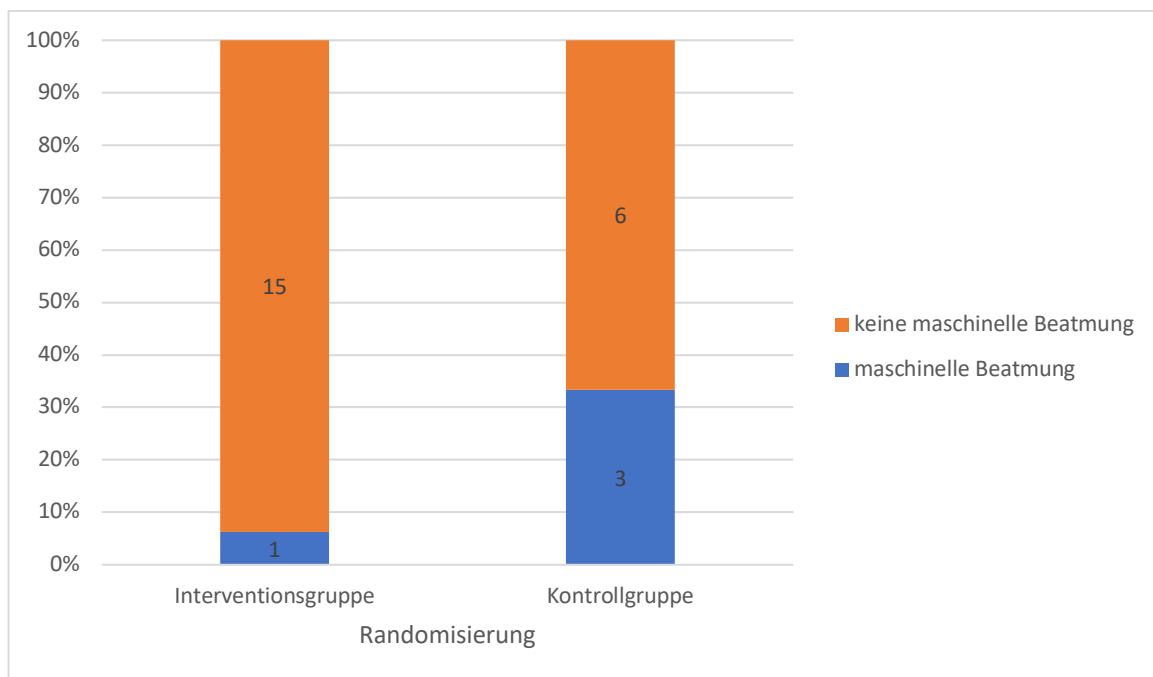


Abbildung 23: Anwendung Maschinelles Beatmung 3/1

4.2.3 Dialysen

In der Interventionsgruppe wurden insgesamt 6 von 16 Patienten (37,5 %) dialysiert und in der Kontrollgruppe 5 von 9 Patienten (55,6 %). Tabelle 23 zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Dialysen.

Patient Nummer	Randomisierung	Dialyse ab Tag nach Studieneinschluss	Indikation
8	Interventionsgruppe	12	Schwere Azidose
9	Interventionsgruppe	5	Akut auf chronische Niereninsuffizienz
10	Interventionsgruppe	4	Progredienter Anstieg der Retentionsparameter mit Anurie
11	Interventionsgruppe	20	Progredienter Anstieg der Retentionsparameter mit Anurie
14	Interventionsgruppe	3	Progredienter Anstieg der Retentionsparameter mit Anurie
29	Interventionsgruppe	32	Beginnende Urämie
3	Kontrollgruppe	17	Hydropische Dekompensation mit Ausbildung eines Lungenödems
13	Kontrollgruppe	4	Progredienter Anstieg der Retentionsparameter mit Anurie
22	Kontrollgruppe	6	Akut auf chronische Niereninsuffizienz
25	Kontrollgruppe	7	Progredienter Anstieg der Retentionsparameter mit Anurie
28	Kontrollgruppe	5	Schwere Azidose

Tabelle 23: Übersicht Dialysen

4.2.4 TIPSS-Implantationen

In der Interventionsgruppe wurde bei 3 von 16 Patienten (18,8 %) und in der Kontrollgruppe bei 1 von 9 Patienten (11,1 %) nach Studieneinschluss ein TIPSS implantiert. Tabelle 24 zeigt eine Übersicht über die TIPSS-Implantationen.

Patient Nummer	Randomisierung	TIPSS-Implantation an Tag nach Studieneinschluss	Indikation
18	Interventionsgruppe	6	Massive portale Hypertension
19	Interventionsgruppe	9	Progrediente hydropische Dekompensation
29	Interventionsgruppe	11	Therapierefraktärer Ascites und anhaltend schlechte Nierenfunktion
3	Kontrollgruppe	4	Rezidivierende Verschlechterungen der Nierenfunktion

Tabelle 24: TIPSS-Implantationen

4.3 Medikamentöse Therapie

4.3.1 Albumingaben

Tabelle 25 zeigt eine detaillierte Übersicht über die erfolgten Albumingaben in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (± SD))
Albumingabe Tag 1 (g)	80,4 (± 40,8)	95,0 (± 17,7)
Albumingabe Tag 1 (g/kg)	1,0 (± 0,4)**	1,4 (± 0,5)
Albumingabe Tag 2 (g)	61,9 (± 32,2)**	29,1 (± 19,3)
Albumingabe Tag 2 (g/kg)	0,8 (± 0,3)**	0,4 (± 0,3)
Albumingabe Tag 3 (g)	34,4 (± 25,8)	31,4 (± 34,4)
Albumingabe Tag 3 (g/kg)	0,4 (± 0,3)	0,4 (± 0,4)
Albumingabe gesamt Tag 1-3 (g)	174,6 (± 75,1)	151,6 (± 40,3)
Albumingabe gesamt Tag 1-3 (g/kg)	2,1 (± 0,7)	2,3 (± 0,7)
Durchschnittliche Albumingabe pro Tag (g)	58,2 (± 25,0)	50,5 (± 13,4)
Durchschnittliche Albumingabe pro Tag (g/kg)	0,7 (± 0,2)	0,8 (± 0,2)

Tabelle 25: Übersicht Albumingaben

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Abbildung 24 zeigt die Albumingaben in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe pro Tag im Zeitverlauf.

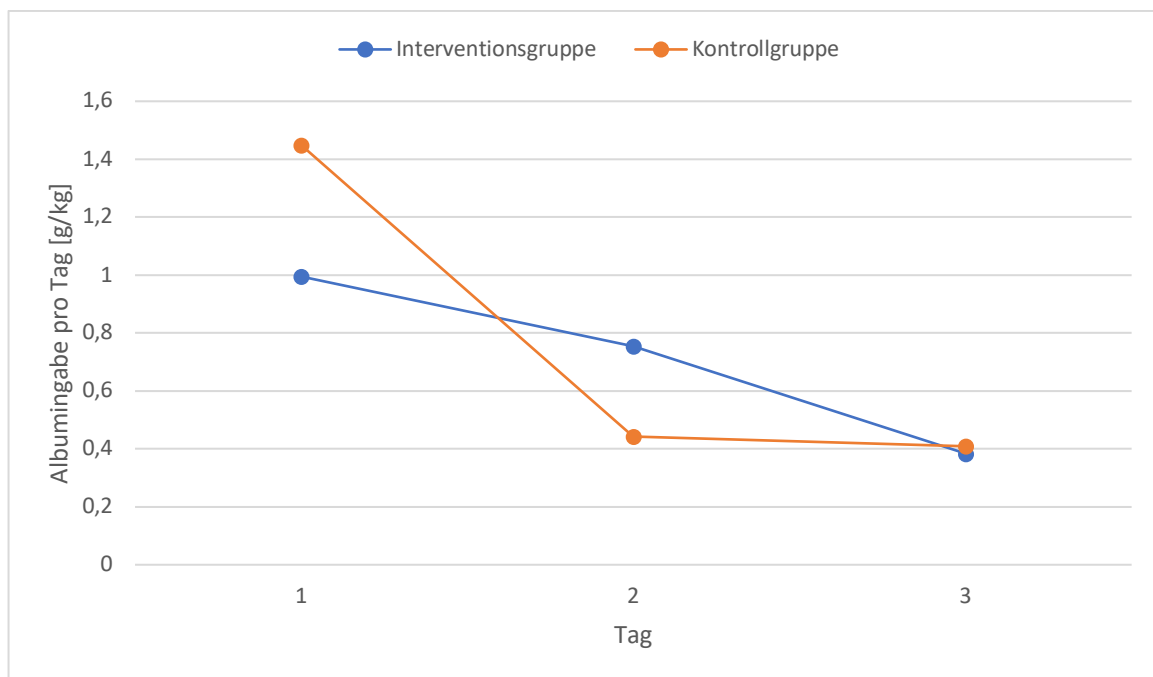


Abbildung 24: Albumingaben im Zeitverlauf

4.3.2 Kristalloidgaben

In Tabelle 26 sind die Kristalloidgaben in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe dargestellt.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD))	Kontrollgruppe (Mit- telwert (± SD))
Kristalloidgabe Tag 1 (ml)	2426,4 (± 1734,2)	1591,4 (± 1008,8)
Kristalloidgabe Tag 1 (ml/kg)	31,8 (± 22,0)	24,6 (± 17,3)
Kristalloidgabe Tag 2 (ml)	2318,7 (± 1382,6)	1693,8 (± 1025,8)
Kristalloidgabe Tag 2 (ml/kg)	30,0 (± 19,0)	30,3 (± 29,4)
Kristalloidgabe Tag 3 (ml)	1956,6 (± 1791,7)	1193,1 (± 521,3)
Kristalloidgabe Tag 3 (ml/kg)	25,7 (± 22,6)	20,0 (± 14,1)
Kristalloidgabe Tag 4 (ml)	1941,6 (± 1551,7)*	1051,4 (± 570,4)
Kristalloidgabe Tag 4 (ml/kg)	26,4 (± 24,3)	16,6 (± 13,9)
Kristalloidgabe Tag 5 (ml)	2211,8 (± 3017,0)	819,3 (± 706,8)
Kristalloidgabe Tag 5 (ml/kg)	31,2 (± 48,2)	12,8 (± 11,2)
Kristalloidgabe gesamt Tag 1-5 (ml)	10335,8 (± 7724,1)*	6615,1 (± 2761,7)
Kristalloidgabe gesamt Tag 1-5 (ml/kg)	137,9 (± 117,2)	100,7 (± 75,0)
Durchschnittliche Kristalloid- gabe pro Tag (ml)	2067,2 (± 1544,8)*	1223,0 (± 552,3)
Durchschnittliche Kristalloid- gabe pro Tag (ml/kg)	27,6 (± 23,4)	20,1 (± 15,0)

Tabelle 26: Übersicht Kristalloidgaben

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Abbildung 25 zeigt die Kristalloidgaben in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe pro Tag im Zeitverlauf.

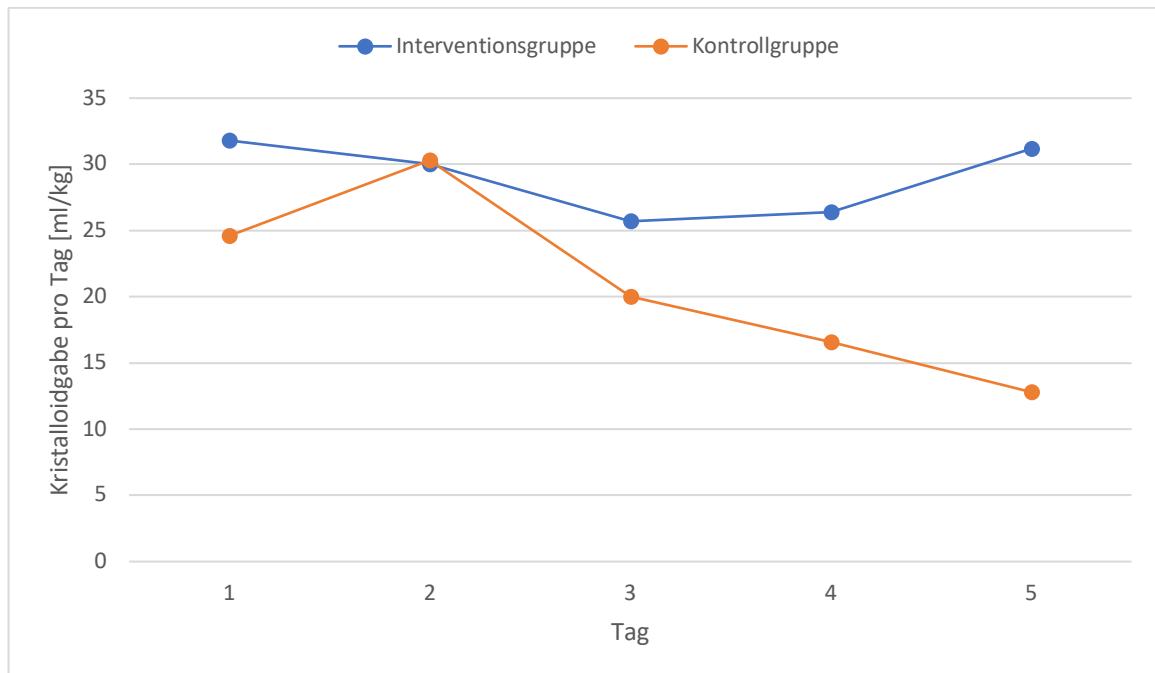


Abbildung 25: Kristalloidgaben im Zeitverlauf

4.3.3 Terlipressingaben

In Tabelle 27 sind die Terlipressingaben in der Interventionsgruppe sowie in der Kontrollgruppe zusammengefasst.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (± SD))
Terlipressingabe 1/1 (mg/h)	0,00 (± 0,00)	0,02 (± 0,04)
Terlipressingabe 1/2 (mg/h)	0,00 (± 0,00)	0,02 (± 0,05)
Terlipressingabe 1/3 (mg/h)	0,02 (± 0,09)	0,00 (± 0,00)
Terlipressingabe 2/1 (mg/h)	0,01 (± 0,04)	0,01 (± 0,02)
Terlipressingabe 2/2 (mg/h)	0,01 (± 0,03)	0,00 (± 0,00)
Terlipressingabe 2/3 (mg/h)	0,02 (± 0,06)	0,03 (± 0,09)
Terlipressingabe 3/1 (mg/h)	0,04 (± 0,12)	0,10 (± 0,14)

Tabelle 27: Übersicht Terlipressingaben

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Abbildung 26 zeigt die Terlipressingaben in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe für die Zeitpunkte 1/1, 1/2, 1/3, 2/1, 2/2, 2/3 und 3/1.

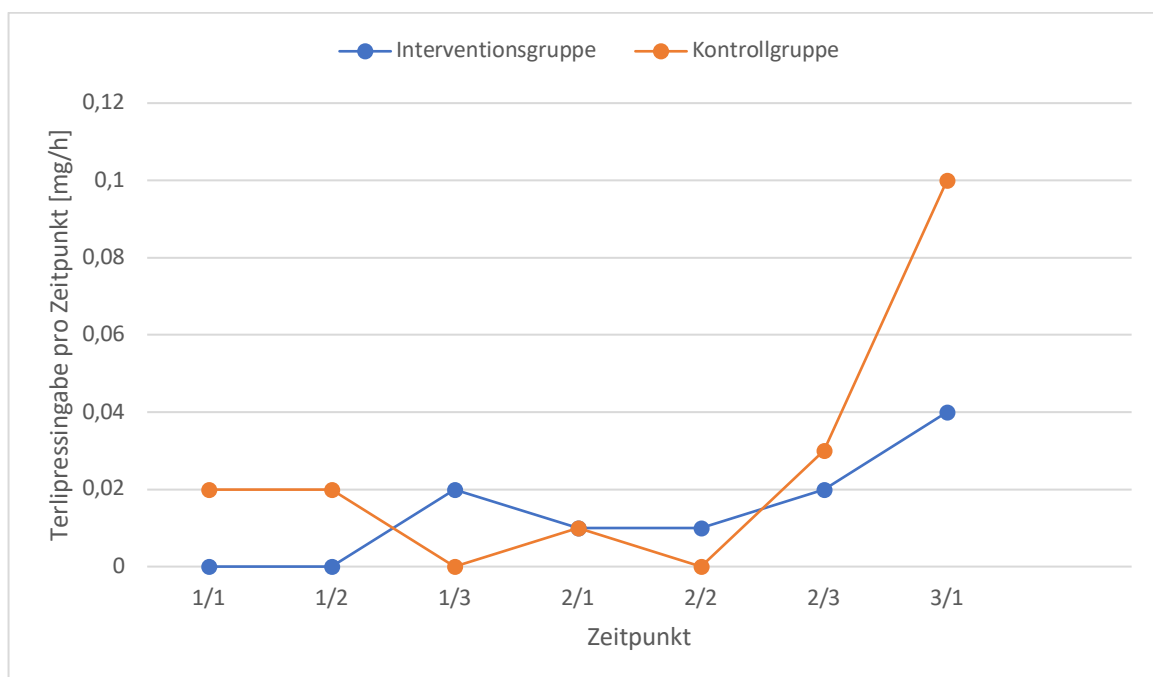


Abbildung 26: Terlipressingaben im Zeitverlauf

4.3.4 Noradrenalingaben

Tabelle 28 zeigt eine Übersicht über die Noradrenalingaben im Zeitverlauf.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (± SD))
Noradrenalingabe 1/1 (µg/h)	128,9 (± 223,0)	359,4 (± 682,0)
Noradrenalingabe 1/2 (µg/h)	184,0 (± 258,8)	164,1 (± 304,2)
Noradrenalingabe 1/3 (µg/h)	144,9 (± 257,0)	382,8 (± 660,1)
Noradrenalingabe 2/1 (µg/h)	344,3 (± 488,4)	351,6 (± 611,4)
Noradrenalingabe 2/2 (µg/h)	80,9 (± 163,4)	101,6 (± 287,3)
Noradrenalingabe 2/3 (µg/h)	109,4 (± 203,5)	179,7 (± 437,4)
Noradrenalingabe 3/1 (µg/h)	162,5 (± 288,2)	187,5 (± 366,2)

Tabelle 28: Übersicht Noradrenalingaben

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

In Abbildung 27 sind die Noradrenalingaben im Zeitverlauf grafisch dargestellt.

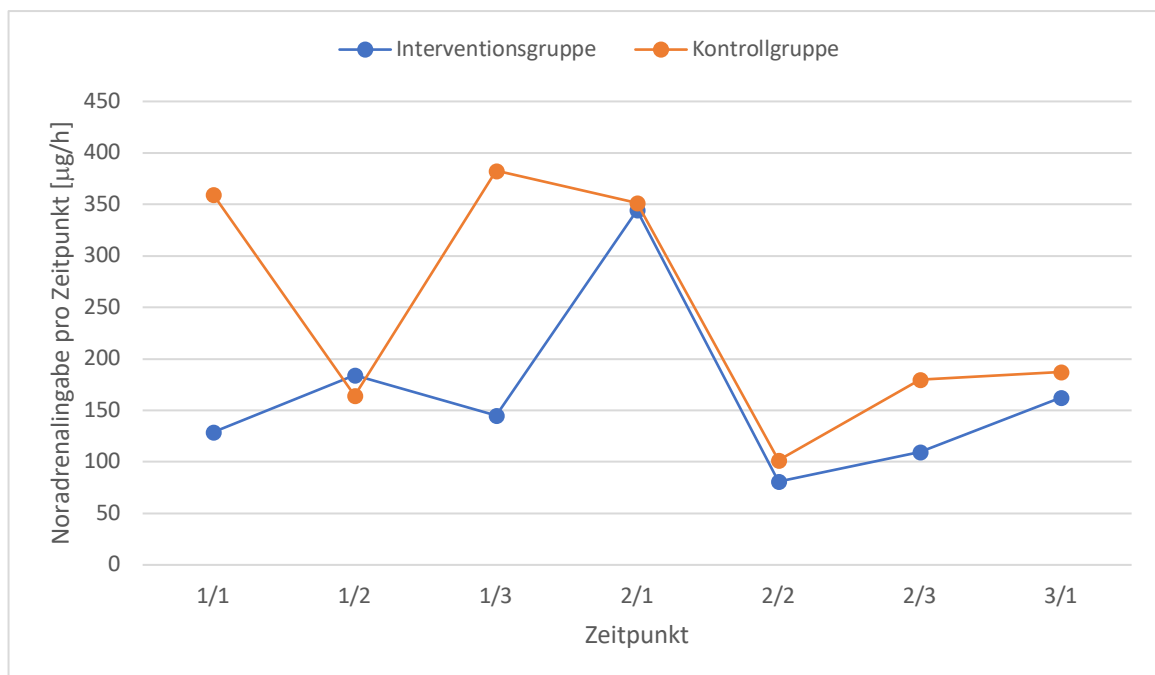


Abbildung 27: Noradrenalingaben im Zeitverlauf

4.4 Therapieerfolg

4.4.1 Therapieergebnisse nach 28 Tagen

Der primäre Endpunkt wurde als Kombination aus einer Rückbildung eines HRS im Sinne eines Abfalls des Serum-Kreatinin-Wertes auf $\leq 1,4$ mg/dl mit Serum-Kreatinin-Werten $\leq 1,5$ mg/dl vor und nach dieser Messung innerhalb von 48 Stunden binnen 14 Tagen und einem Überleben ohne Dialyse für länger als 28 Tage ohne Durchführung einer Lebertransplantation innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss definiert (siehe Kap. 3.6).

6 von 16 Patienten (37,5 %) in der Interventionsgruppe und 0 von 9 Patienten (0 %) in der Kontrollgruppe konnten diesen primären Endpunkt erreichen.

Ein partielles Ansprechen im Sinne eines Abfalls des Serum-Kreatinin-Wertes um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes, wobei der Endwert innerhalb von 48 Stunden binnen 14 Tagen nicht unter 1,5 mg/dl bzw. 133 $\mu\text{mol/l}$ abfällt, mit einem Überleben ohne Dialyse für länger als 28 Tage ohne Durchführung einer Lebertransplantation innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss konnte in der Interventionsgruppe von 0 von 16 Patienten (0%) und in der Kontrollgruppe von 1 von 9 Patienten (11,1%) erzielt werden.

In der Interventionsgruppe wurden 5 von 16 Patienten (31,3 %) und in der Kontrollgruppe 5 von 9 Patienten (55,6 %) innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschlusses dialysiert (siehe Kap. 4.2.3).

In der Interventionsgruppe sind 3 von 16 Patienten (18,8 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 Patienten (11,1 %) innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss auf der Intensivstation verstorben.

Bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) in der Interventionsgruppe und bei 2 von 9 Patienten (22,2 %) in der Kontrollgruppe wurde der intensivstationäre Aufenthalt durch die Verlegung auf eine Normalstation vor Ablauf der 28 Tage beendet.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigten also 6 von 25 Patienten (24 %) eine Rückbildung eines HRS und 1 von 25 Patienten (4 %) ein partielles Ansprechen. 10 von 25 Patienten (40 %) wurden dialysiert, 4 von 25 Patienten (16 %) sind verstorben und 4 von 25 Patienten (16 %) wurden auf eine Normalstation verlegt.

Die Verteilung der Therapieergebnisse nach 28 Tagen ist Tabelle 29 und Abbildung 28 zu entnehmen. Hinsichtlich einer Rückbildung eines HRS bzw. des Erreichens des primären Endpunktes konnte zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

	Interventionsgruppe (n (%))	Kontrollgruppe (n (%))	p*	p**
Rückbildung HRS	6 (37,5 %)	0 (0 %)	0,057	0,035
Partielles Ansprechen	0 (0 %)	1 (11,1 %)	0,360	0,174
Dialyse	5 (31,2 %)	5 (55,6 %)	0,397	0,233
Tod	3 (18,8 %)	1 (11,1 %)	1,000	0,617
Verlegung Normalstation	2 (12,5 %)	2 (22,2 %)	0,602	0,522

Tabelle 29: Verteilung Therapieergebnisse nach 28 Tagen

*Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels Exaktem Test nach Fisher

**Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels χ^2 -Test

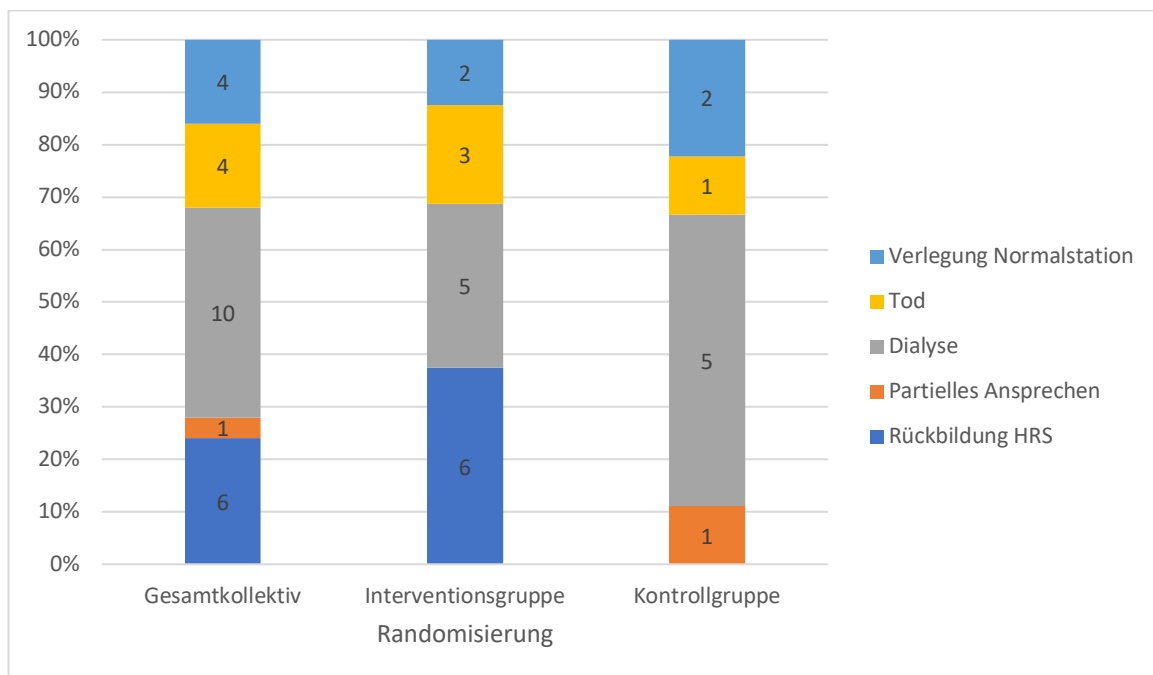


Abbildung 28: Verteilung Therapieergebnisse nach 28 Tagen

4.4.2 Entwicklung der Nierenfunktion

4.4.2.1 Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf

In Tabelle 30 sind die mittleren Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie 3,5 und 7 Tage nach Studieneinschluss gegenübergestellt. Falls 7 Tage nach Studieneinschluss kein Kreatinin-Wert verfügbar war, wurde der letzte verfügbare Kreatinin-Wert als Serum-Kreatinin_7d definiert. Serum-Kreatinin_3,5d bezeichnete in diesen Fällen den Kreatinin-Wert zwischen dem Datum des letzten verfügbaren Kreatinin-Wertes und dem Einschlussdatum. Für Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach Studieneinschluss dialysiert wurden, wurde der letzte Kreatinin-Wert vor Beginn der Dialyse als Serum-Kreatinin_7d definiert. In Tabelle 26 werden für die Patienten, die innerhalb von 7 Tagen dialysiert wurden, außerdem korrigierte Kreatinin-Werte (Serum-Kreatinin_korrigiert) angegeben, um eine mögliche Verfälschung der Kreatinin-Werte durch Dialysen zu berücksichtigen. Dafür wurden die Serum-Kreatinin-Konzentrationen, die nach Dialyse 7 Tage nach Studieneinschluss <4 mg/dl waren, durch einen Kreatinin-Wert von 4 mg/dl ersetzt. In Tabelle 27 sind die mittleren Differenzen von Serum-Kreatinin_7d und Baseline-Serum-Kreatinin angegeben (Δ Serum-Kreatinin_7d bzw. Δ Serum-Kreatinin_7d_korrigiert).

	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert Baseline (\pm SD)	Mittelwert 3,5d (\pm SD)	Mittelwert 7d (\pm SD)	Mittelwert Baseline (\pm SD)	Mittelwert 3,5d (\pm SD)	Mittelwert 7d (\pm SD)
Serum-Kreatinin (mg/dl)	3,6 (\pm 1,5)	2,7 (\pm 1,8)	2,5 (\pm 1,8) ++	3,1 (\pm 1,3)	2,4 (\pm 1,5) †	2,5 (\pm 1,6)
Serum-Kreatinin_korrigiert (mg/dl)⊗		2,7 (\pm 1,8)	2,7 (\pm 1,8) †		2,4 (\pm 1,5)	2,8 (\pm 1,7)

Tabelle 30: Vergleich Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Zeitverlauf

⊗ Serum-Kreatinin-Konzentrationen, die nach Dialyse 7 Tage nach Studieneinschluss <4 mg/dl waren, wurden durch einen Kreatinin-Wert von 4 mg/dl ersetzt

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben

(* p <0,1; ** p <0,05; *** p <0,01; **** p <0,005)

Vergleiche zwischen Mittelwerten Baseline und Mittelwerten 7d erfolgten mittels t-Test für abhängige Stichproben

(† p <0,1; †† p <0,05; ††† p <0,01; †††† p <0,005)

	Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (± SD))
ΔSerum-Kreatinin_7d (mg/dl)	-1,2 (± 1,7)	-0,6 (± 1,3)
ΔSerum-Kreatinin_7d_korrigiert (mg/dl)	-1,0 (± 1,9)	-0,3 (± 1,7)

Tabelle 31: Vergleich Differenzen Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Zeitverlauf
Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

In Abbildung 29 sind die korrigierten mittleren Serum-Kreatinin-Konzentrationen der beiden Gruppen im Therapieverlauf dargestellt.

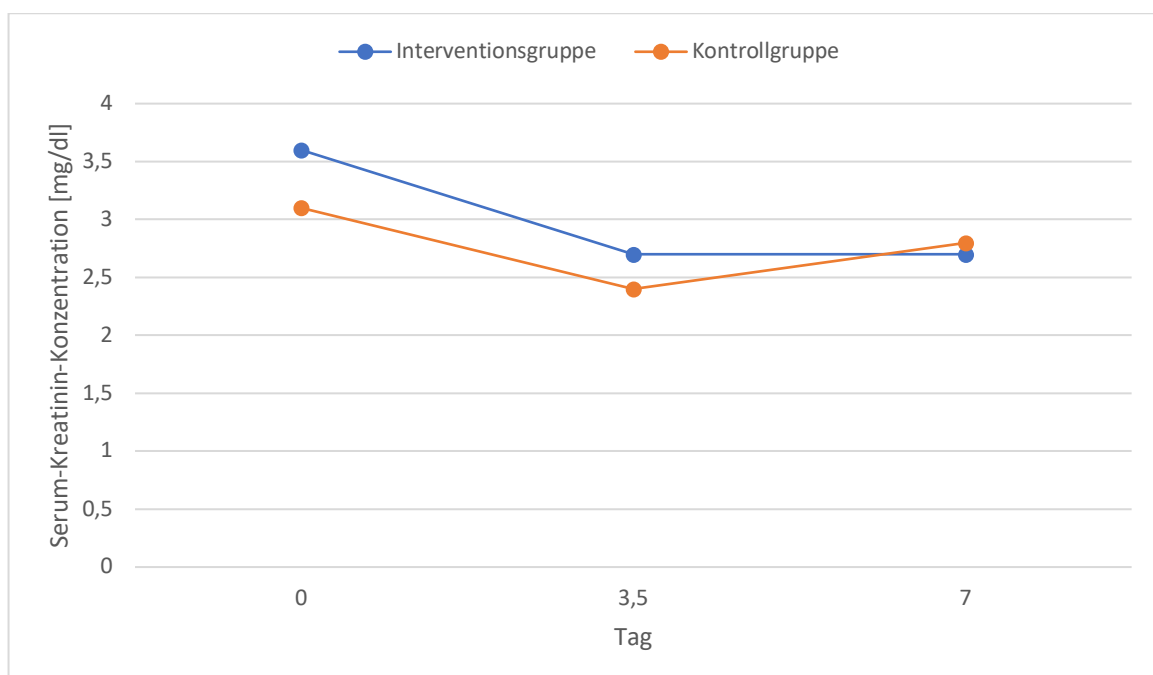


Abbildung 29: Korrigierte mittlere Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf

Die Abbildungen 30 und 31 zeigen die korrigierten Serum-Kreatinin-Konzentrationen aller eingeschlossenen Patienten in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe im Therapieverlauf. Der Mittelwert ist jeweils als fette Linie, Werte der Patienten, die den primären Endpunkt erreicht haben, sind als durchgehende Linie und Werte der Patienten, die den primären Endpunkt verfehlt haben, sind als gestrichelte Linie dargestellt.

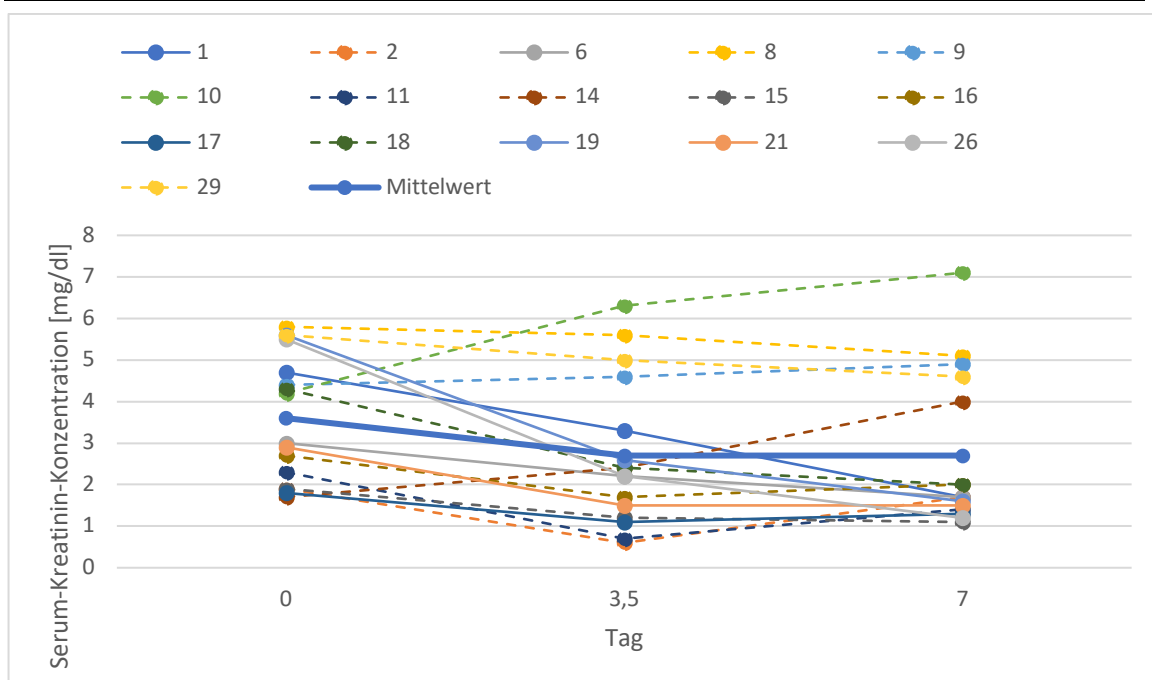


Abbildung 30: Einzelne Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der Interventionsgruppe im Therapieverlauf

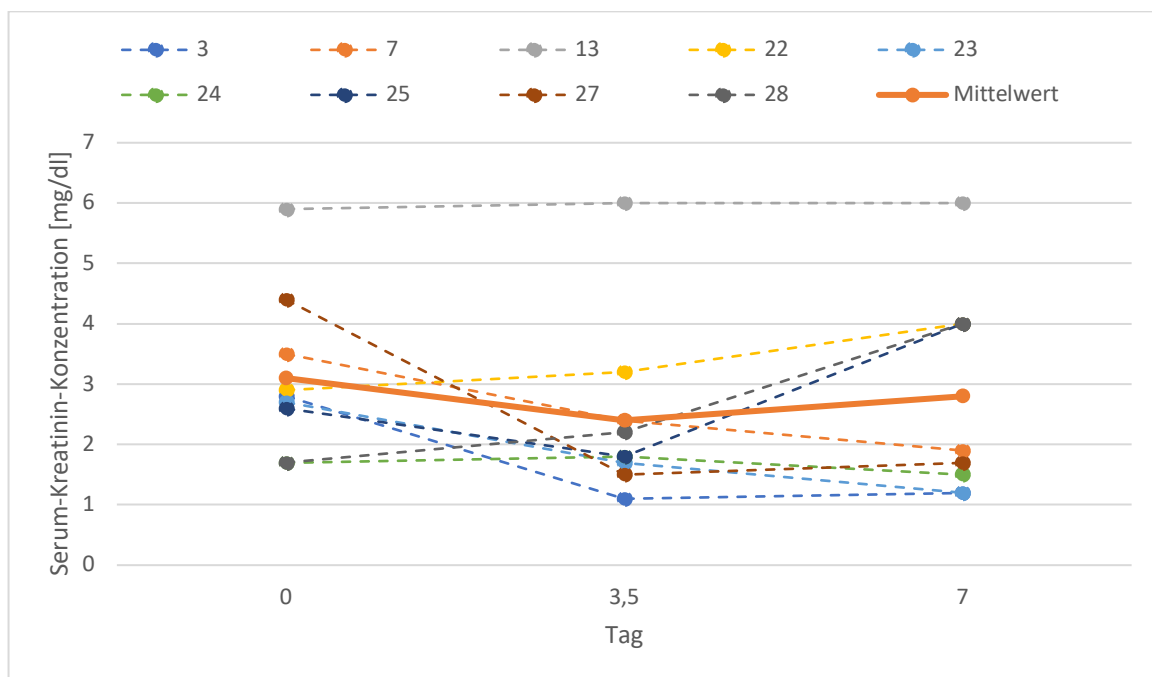


Abbildung 31: Einzelne Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der Kontrollgruppe im Therapieverlauf

4.4.2.2 Weitere Laborparameter im Therapieverlauf

In den Abbildungen 32 bis 41 sind die Laborparameter Thrombozyten, Quick-Wert, Bilirubin, Albumin, Natrium, Harnstoff, Urin-Natrium, Urin-Kreatinin, Urin-Harnstoff und ICG-PDR im Therapieverlauf dargestellt. Dazu wurden die Baseline-Werte mit den letz-

ten verfügbaren Werten innerhalb von 7 Tagen nach Studieneinschluss (Wert_7d) verglichen. Falls 7 Tage nach Studieneinschluss kein Wert verfügbar war, wurde der letzte verfügbare Wert als Wert_7d definiert.

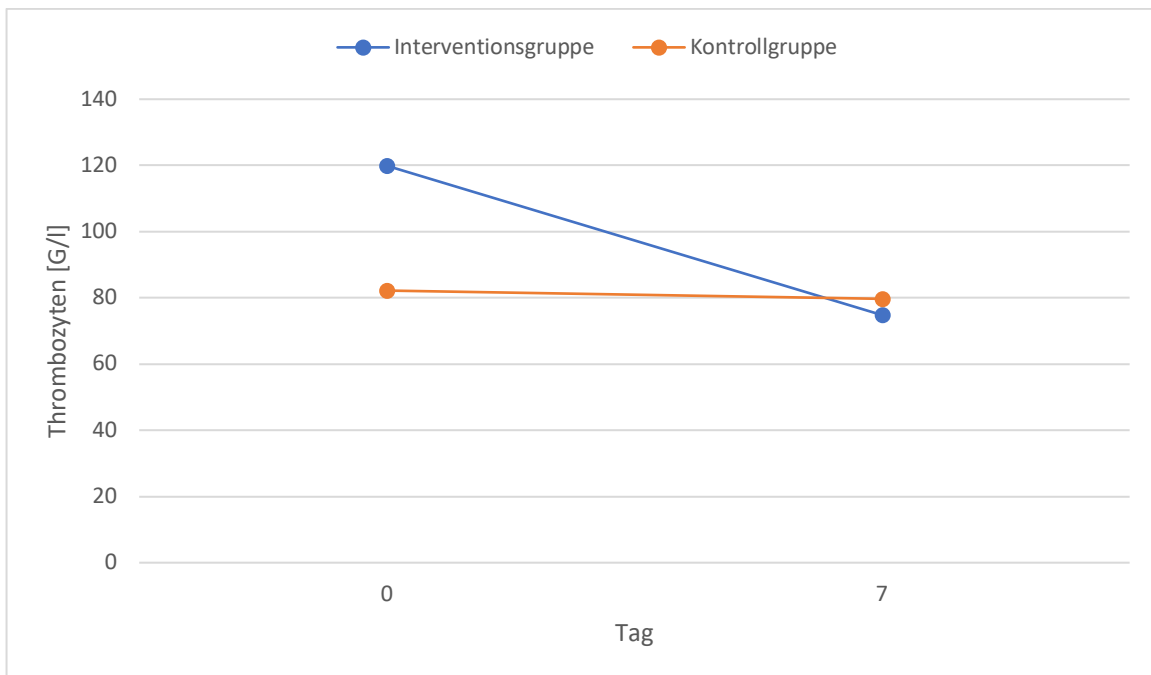


Abbildung 32: Mittlere Thrombozyten im Therapieverlauf

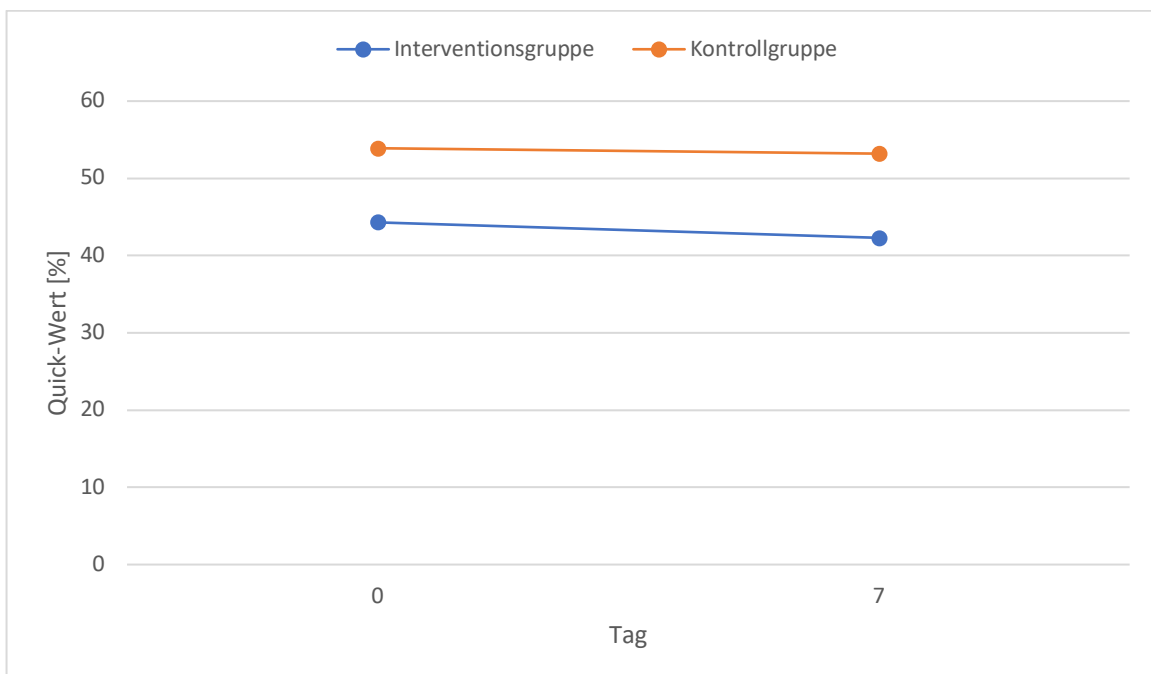


Abbildung 33: Mittlerer Quick-Wert im Therapieverlauf

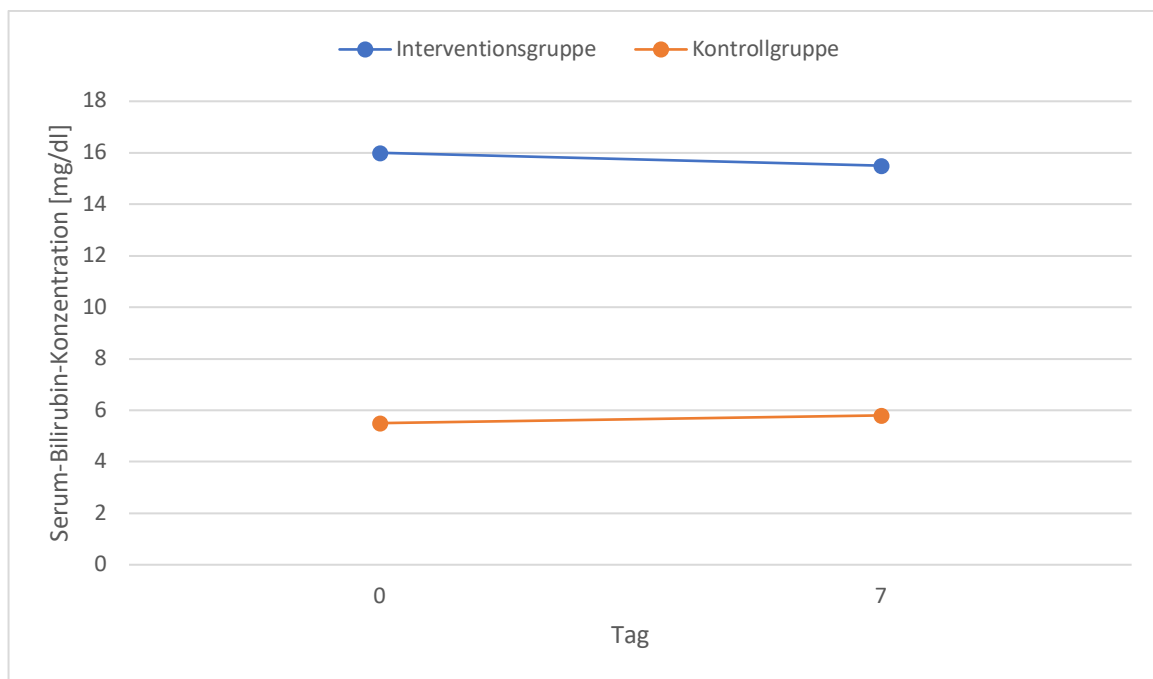


Abbildung 34: Mittlere Serum-Bilirubin-Konzentrationen im Therapieverlauf

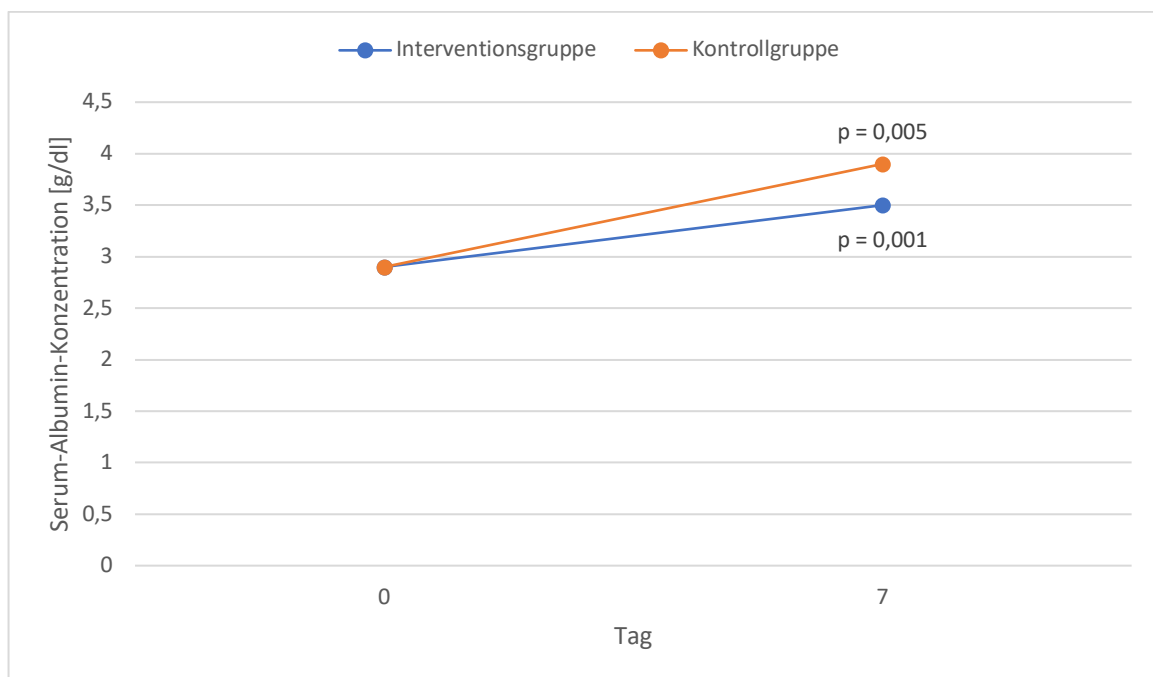


Abbildung 35: Mittlere Serum-Albumin-Konzentrationen im Therapieverlauf

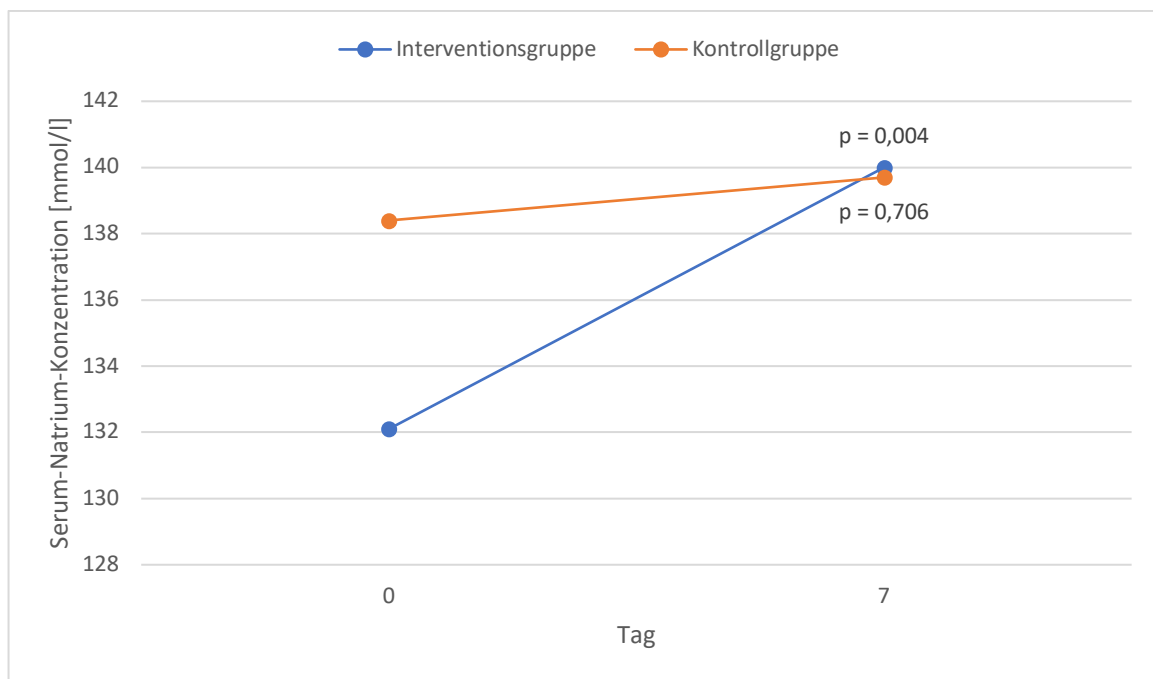


Abbildung 36: Mittlere Serum-Natrium-Konzentrationen im Therapieverlauf

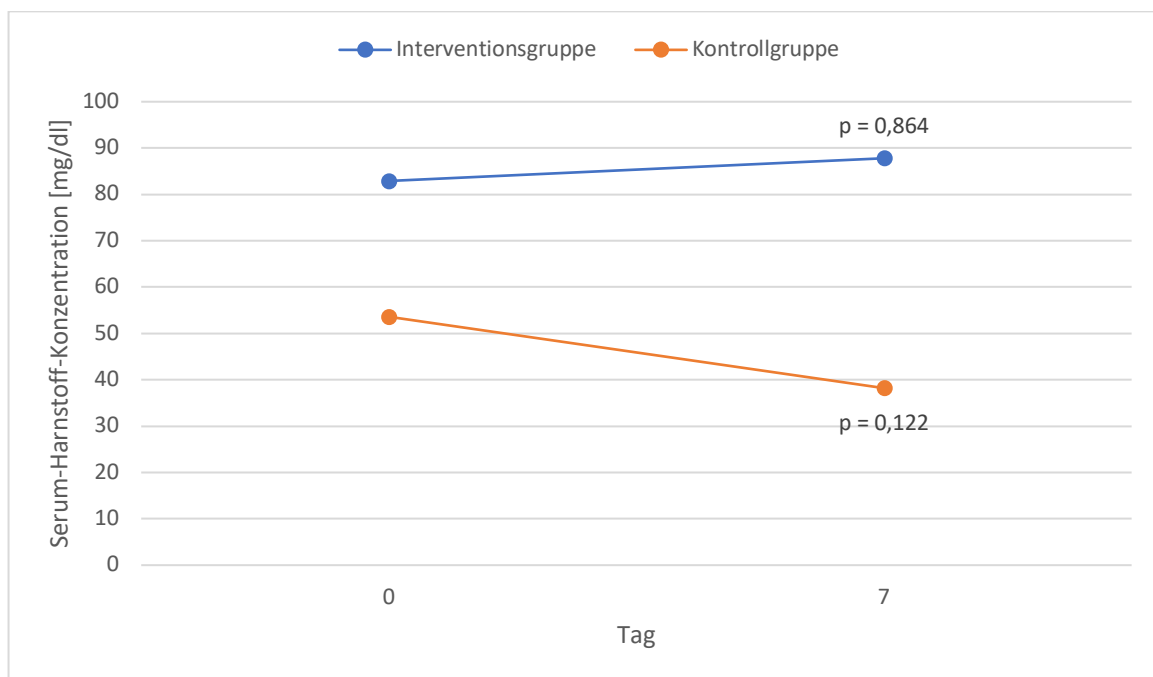


Abbildung 37: Mittlere Serum-Harnstoff-Konzentrationen im Therapieverlauf

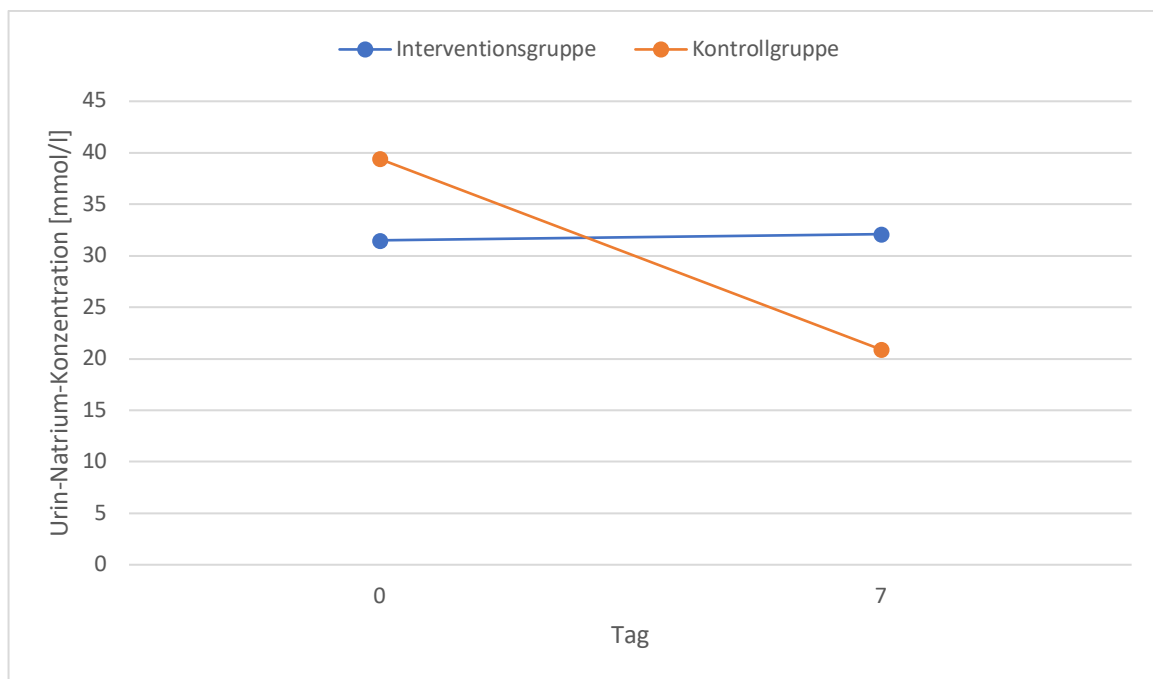


Abbildung 38: Mittlere Urin-Natrium-Konzentrationen im Therapieverlauf

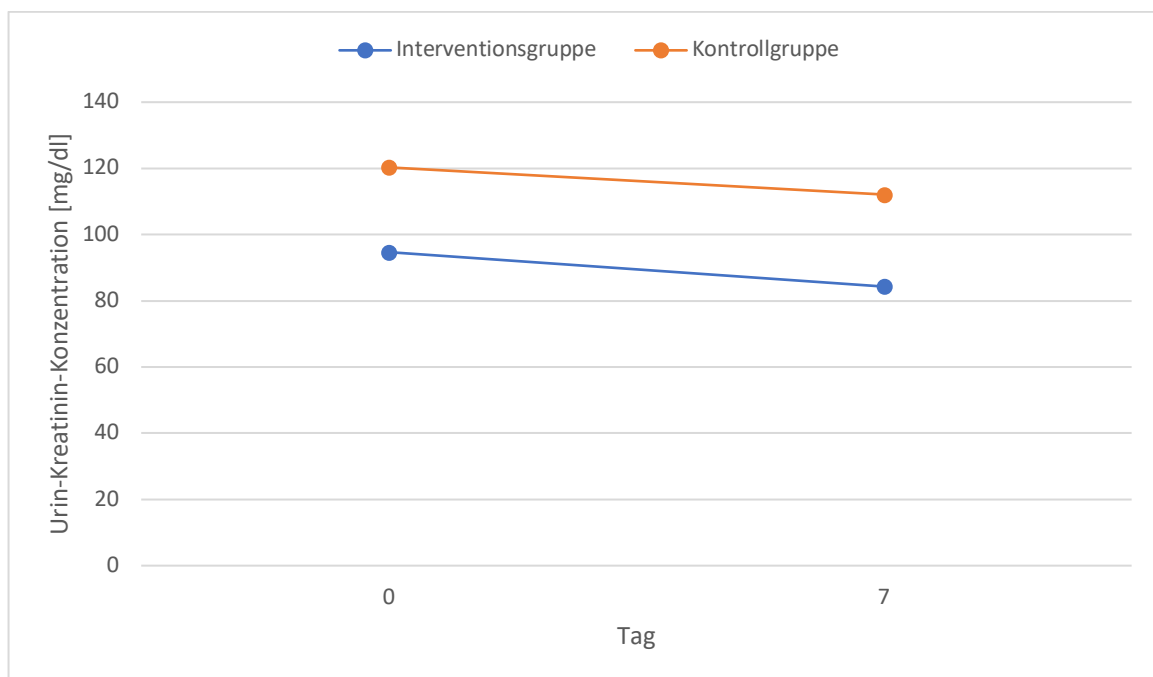


Abbildung 39: Mittlere Urin-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf

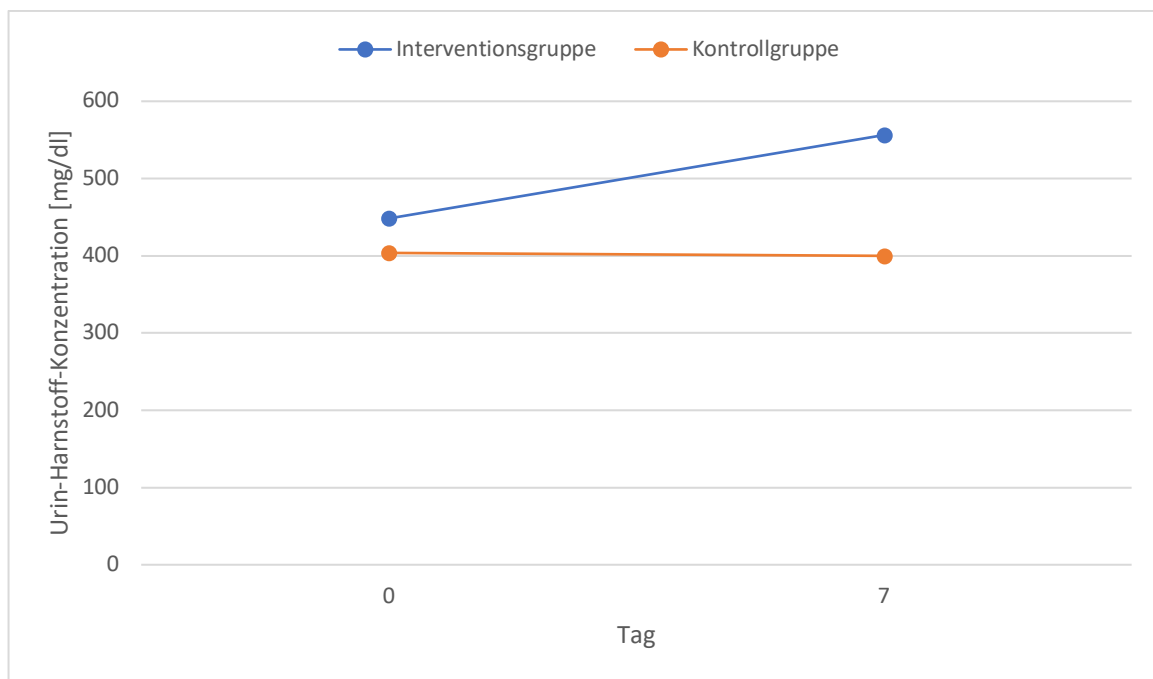


Abbildung 40: Mittlere Urin-Harnstoff-Konzentrationen im Therapieverlauf

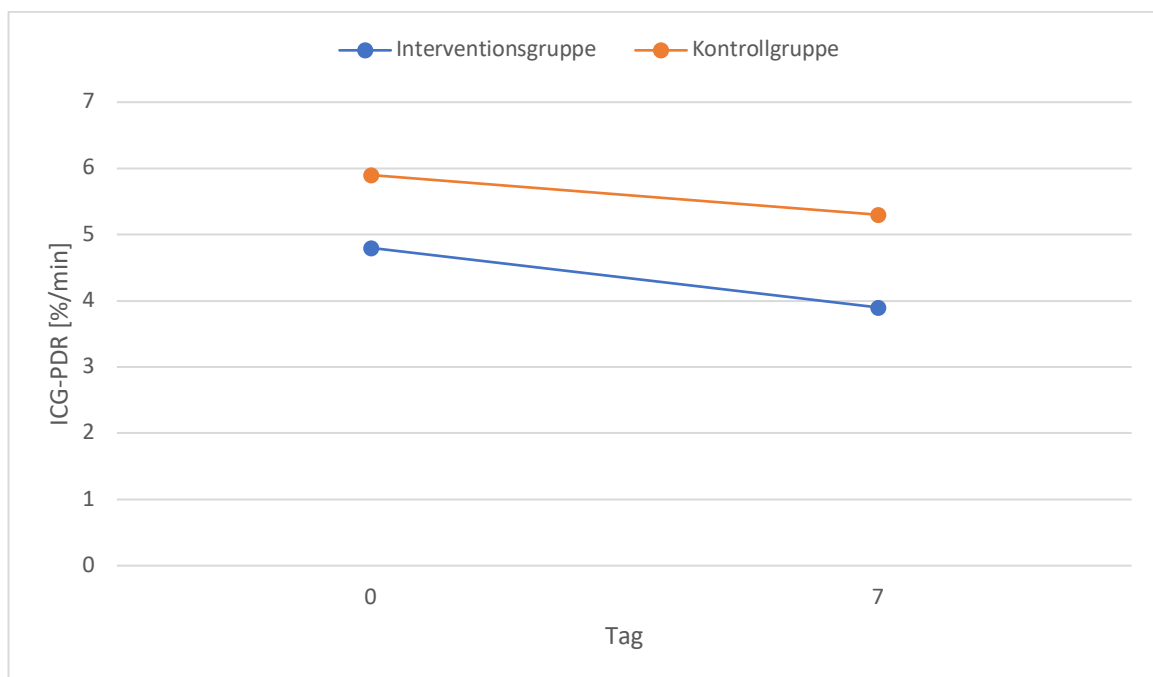


Abbildung 41: ICG-PDR im Therapieverlauf

Tabelle 32 zeigt einen Vergleich der Mittelwerte dieser Laborparameter im Therapieverlauf zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert Baseline (\pm SD)	Mittelwert 7d (\pm SD)	Mittelwert Baseline (\pm SD)	Mittelwert 7d (\pm SD)
Thrombozyten (G/l)	119,9 (\pm 67,1)	74,8 (\pm 48,1) +++	82,2 (\pm 30,8)	79,7 (\pm 85,1)
Quick-Wert (%)	44,3 (\pm 13,9)*	42,3 (\pm 15,5)*	53,9 (\pm 11,9)	53,2 (\pm 10,7)
Serum-Bilirubin (mg/dl)	16,0 (\pm 18,2)*	15,5 (\pm 17,0)*	5,5 (\pm 8,9)	5,8 (\pm 6,4)
Serum-Albumin (g/dl)	2,9 (\pm 0,6)	3,5 (\pm 0,5)++++	2,9 (\pm 0,8)	3,9 (\pm 0,9)+++
Serum-Natrium (mmol/l)	132,1 (\pm 7,8)*	140,0 (\pm 6,6) ++++	138,4 (\pm 8,4)	139,7 (\pm 5,3)
Serum-Harnstoff (mg/dl)	82,9 (\pm 74,7)	87,8 (\pm 181,6)	53,6 (\pm 21,0)	38,2 (\pm 17,5)
Urin-Natrium (mmol/l)	31,5 (\pm 27,9)	32,1 (\pm 31,0)	39,4 (\pm 27,1)	20,9 (\pm 13,1) [†]
Urin-Kreatinin (mg/dl)	94,7 (\pm 50,6)	84,3 (\pm 46,0)	120,3 (\pm 49,9)	112,1 (\pm 57,2)
Urin-Harnstoff (mg/dl)	448,3 (\pm 204,7)	556,3 (\pm 319,0)	403,67 (\pm 186,1)	399,9 (\pm 261,6)
ICG-PDR (%/min)	4,8 (\pm 1,5)	3,9 (\pm 1,4)	5,9 (\pm 2,5)	5,3 (\pm 2,7)++

Tabelle 32: Vergleich Laborparameter im Zeitverlauf (7d)

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben

(* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Vergleiche zwischen Mittelwerten Baseline und Mittelwerten 7d erfolgten mittels t-Test für abhängige Stichproben

([†] $p < 0,1$; ++ $p < 0,05$; +++ $p < 0,01$; ++++ $p < 0,005$)

In Tabelle 33 sind die mittleren Differenzen dieser Laborparameter im Therapieverlauf zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (± SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (± SD))
ΔThrombozyten (G/l)	-45,1 (± 58,9)	-2,6 (± 77,3)
ΔQuick-Wert (%)	-2,0 (± 14,1)	-0,67 (± 9,2)
ΔSerum-Bilirubin (mg/dl)	-0,5 (± 3,8)	+0,2 (± 3,2)
ΔSerum-Albumin (g/dl)	+0,6 (± 0,6)	+0,5 (± 1,9)
ΔSerum-Natrium (mmol/l)	+7,9 (± 9,4)*	+1,2 (± 9,4)
ΔSerum-Harnstoff (mg/dl)	+4,9 (± 112,0)	-15,3 (± 26,6)
ΔUrin-Natrium (mmol/l)	+0,56 (± 36,1)	-18,6 (± 27,3)
ΔUrin-Kreatinin (mg/dl)	-10,5 (± 62,0)	-8,3 (± 78,8)
ΔUrin-Harnstoff (mg/dl)	+107,9 (± 303,4)	-3,8 (± 257,3)
ΔICG-PDR (%/min)	-0,4 (± 1,4)	-0,5 (± 0,4)

Tabelle 33: Vergleich Differenzen Laborparameter im Zeitverlauf (7d)

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (*p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,005)

Für die Laborparameter Adrenalin, Noradrenalin, Aldosteron, Cystatin C und Plasma-Renin-Aktivität wurde der jeweilige Baseline-Wert aufgrund einer besseren Verfügbarkeit der Daten mit dem letzten verfügbaren Wert innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss (Wert_14d) verglichen. Die jeweiligen Werte sind in den Abbildungen 42 bis 46 abgebildet.

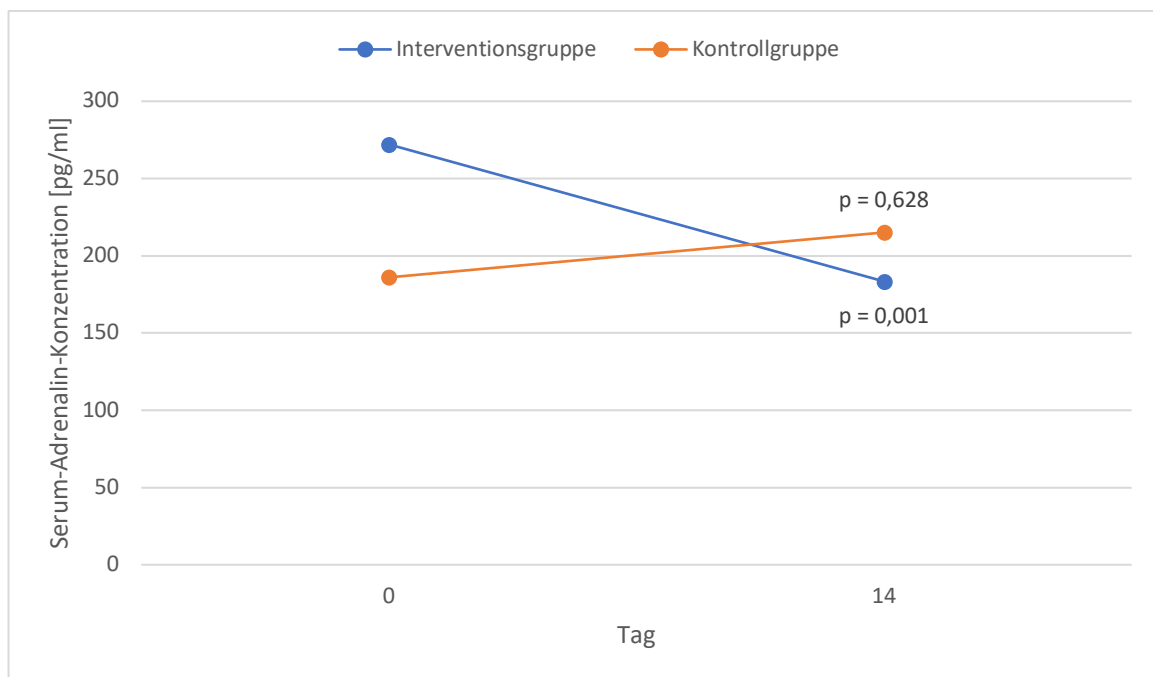


Abbildung 42: Mittlere Serum-Adrenalin-Konzentrationen im Therapieverlauf

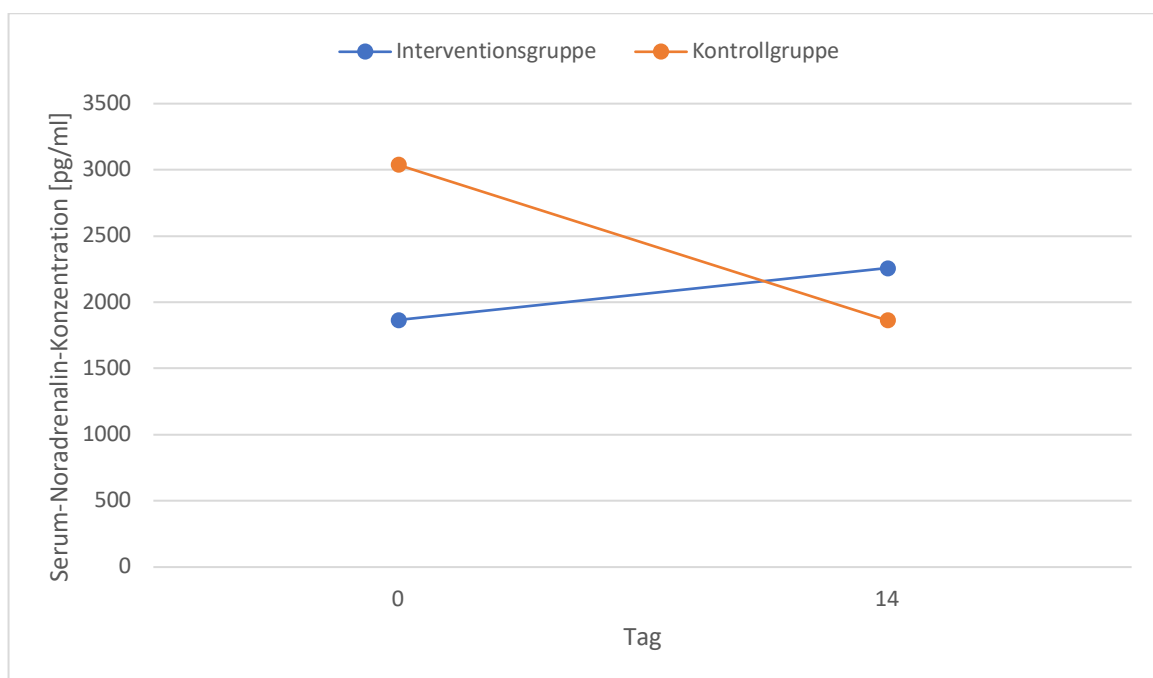


Abbildung 43: Mittlere Serum-Noradrenalin-Konzentrationen im Therapieverlauf

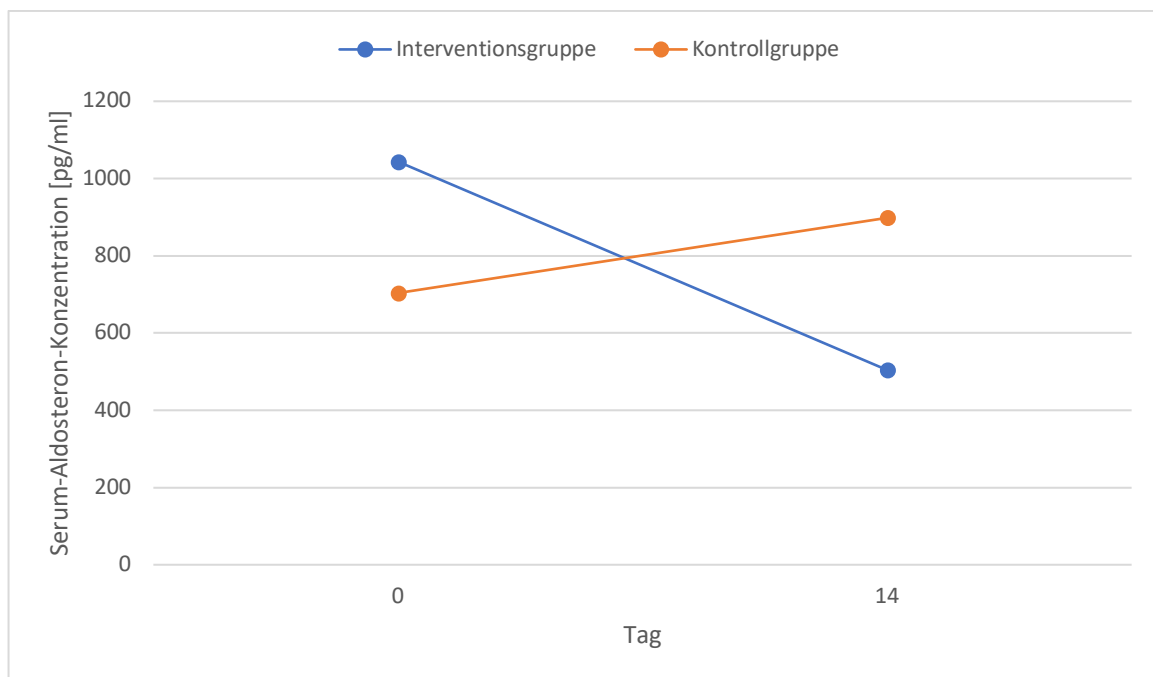


Abbildung 44: Mittlere Serum-Aldosteron-Konzentrationen im Therapieverlauf

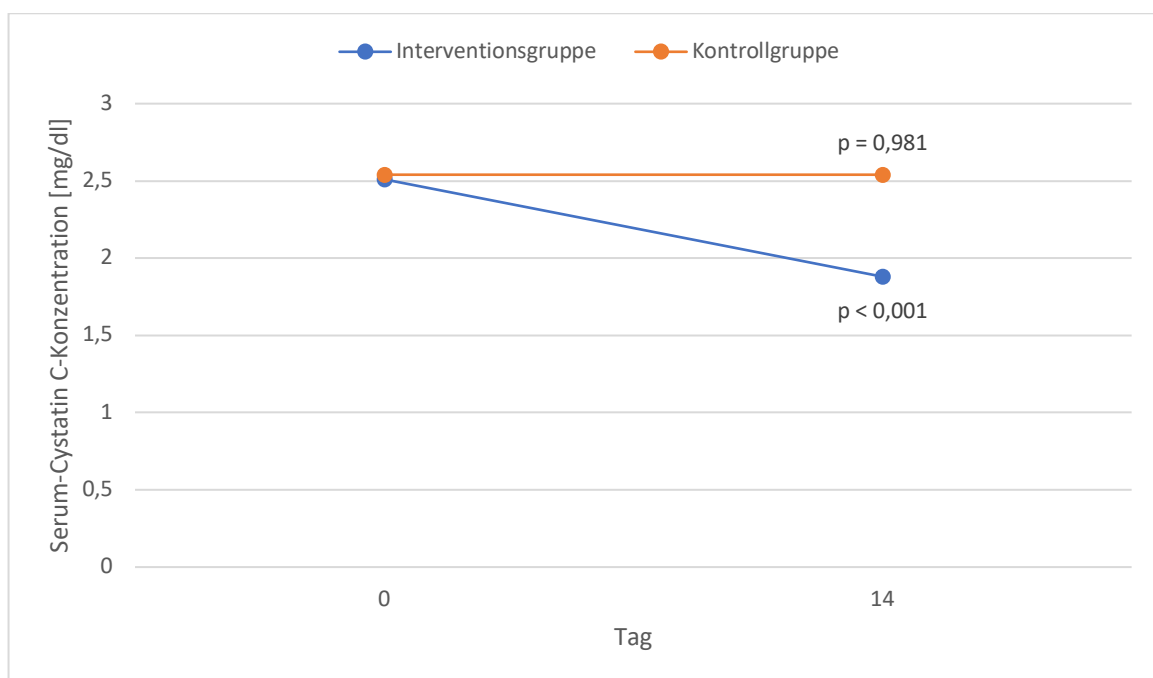


Abbildung 45: Mittlere Serum-Cystatin C-Konzentrationen im Therapieverlauf

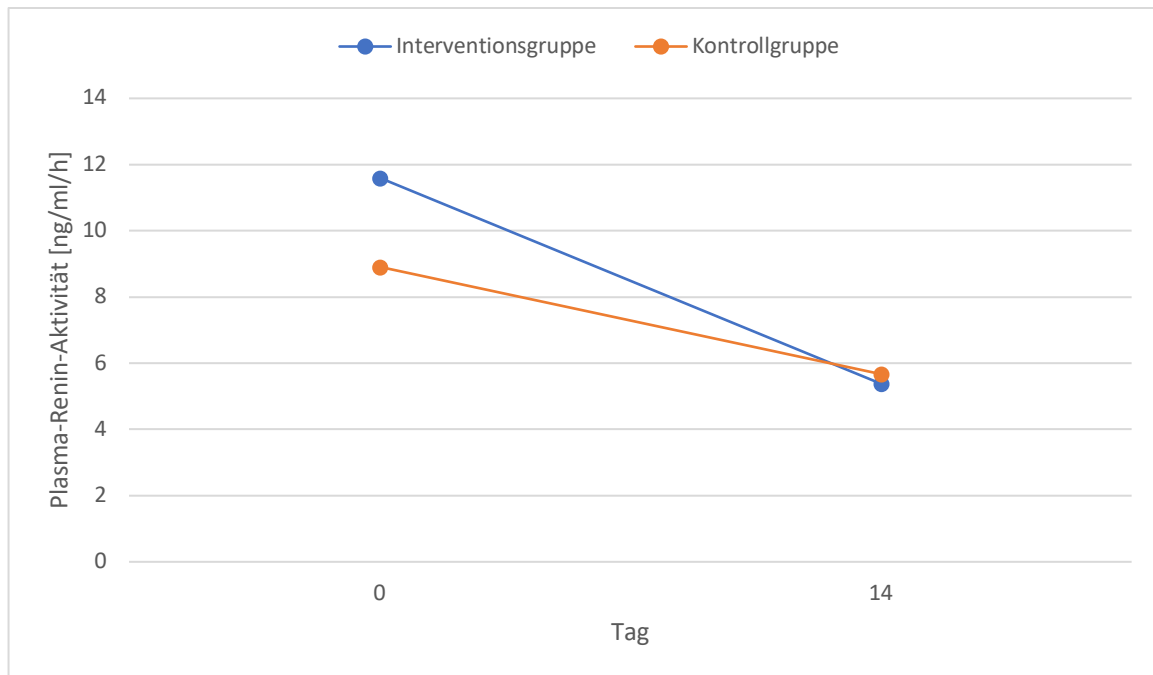


Abbildung 46: Mittlere Plasma-Renin-Aktivitäten im Therapieverlauf

Tabelle 34 zeigt eine Übersicht dieser Laborparameter im Therapieverlauf.

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert Ba- seline (\pm SD)	Mittelwert 14d (\pm SD)	Mittelwert Ba- seline (\pm SD)	Mittelwert 14d (\pm SD)
Serum-Adrenalin (pg/ml)	272,1 (\pm 155,1)	183,4 (\pm 128,1)****	186,0 (\pm 175,2)	215,1 (\pm 186,2)
Serum-Noradre- nalin (pg/ml)	1866,0 (\pm 1101,1)	2258,4 (\pm 2813,8)	3038,1 (\pm 4081,5)	1863,4 (\pm 1218,3)
Serum-Aldosteron (pg/ml)	1043,8 (\pm 1075,8)	504,3 (\pm 528,6)**	703,5 (\pm 1103,0)	898,2 (\pm 1379,2)
Serum-Cystatin C (mg/dl)	2,51 (\pm 0,80)	1,88 (\pm 0,70) ****	2,54 (\pm 0,42)	2,54 (\pm 0,69)
Plasma-Renin-Ak- tivität (ng/ml/h)	11,60 (\pm 7,57)	5,38 (\pm 4,53) ***	8,91 (\pm 7,74)	5,67 (\pm 5,34)

Tabelle 34: Vergleich weiterer Laborparameter im Zeitverlauf (14d)

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben

(* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Vergleiche zwischen Mittelwerten Baseline und Mittelwerten 7d erfolgten mittels t-Test für abhängige Stichproben

(† $p < 0,1$; †† $p < 0,05$; ††† $p < 0,01$; †††† $p < 0,005$)

In Tabelle 35 ist ein Vergleich der mittleren Differenzen dieser Parameter zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe dargestellt.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (\pm SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (\pm SD))
Δ Serum-Adrenalin (pg/ml)	-122,19 (\pm 104,4)**	+29,1 (\pm 173,5)
Δ Serum-Noradrenalin (pg/ml)	+381,8 (\pm 2774,6)	-1174,7 (\pm 4121,7)
Δ Serum-Aldosteron (pg/ml)	-596,3 (\pm 948,0)**	+194,6 (\pm 447,0)
Δ Serum-Cystatin C (mg/dl)	-0,66 (\pm 0,51)**	-0,01 (\pm 0,69)
Δ Plasma-Renin-Aktivität (ng/ml/h)	-7,59 (\pm 7,43)	-2,56 (\pm 7,30)

Tabelle 35: Vergleich Differenzen weiterer Laborparameter im Zeitverlauf (14d)

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

4.4.3 Häodynamische Parameter im Therapieverlauf

Die Abbildungen 47 bis 50 zeigen die mittleren Werte der HF, des systolischen arteriellen Blutdrucks (RR_{sys}), des diastolischen arteriellen Blutdrucks (RR_{dia}) und des MAP zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie zum Zeitpunkt 7 Tage nach Studieneinschluss (Wert_7d) im Vergleich zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe. Falls 7 Tage nach Studieneinschluss kein Wert verfügbar war, wurde der letzte verfügbare Wert als Wert_7d definiert.

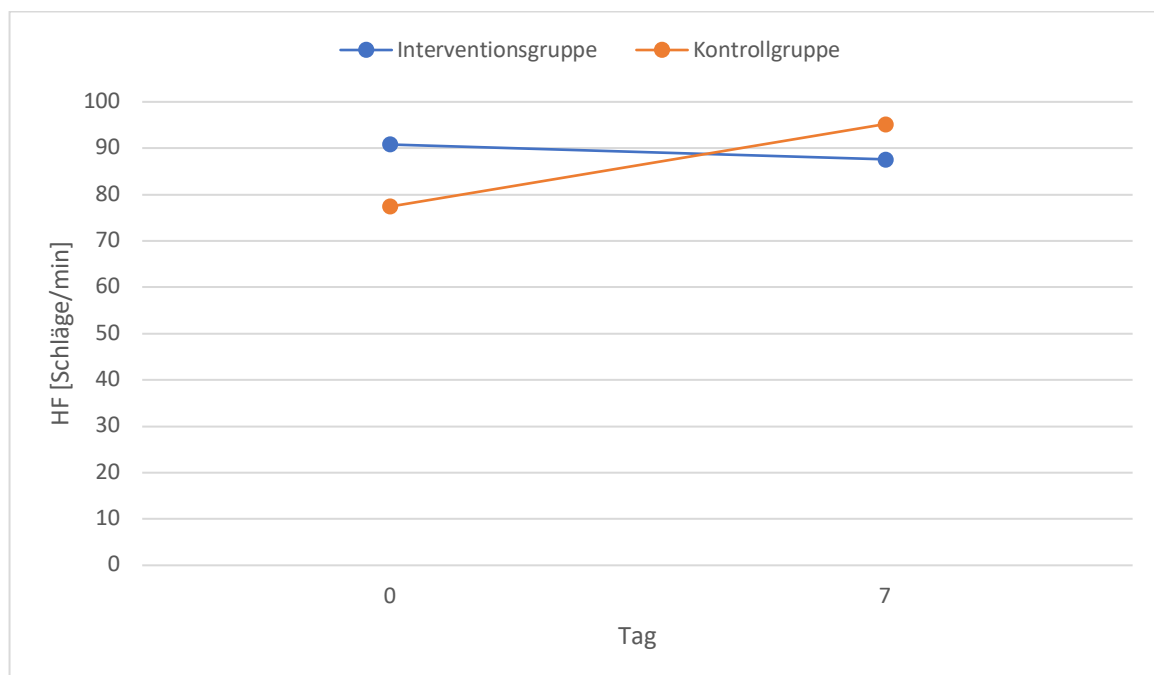


Abbildung 47: Mittlere HF im Therapieverlauf

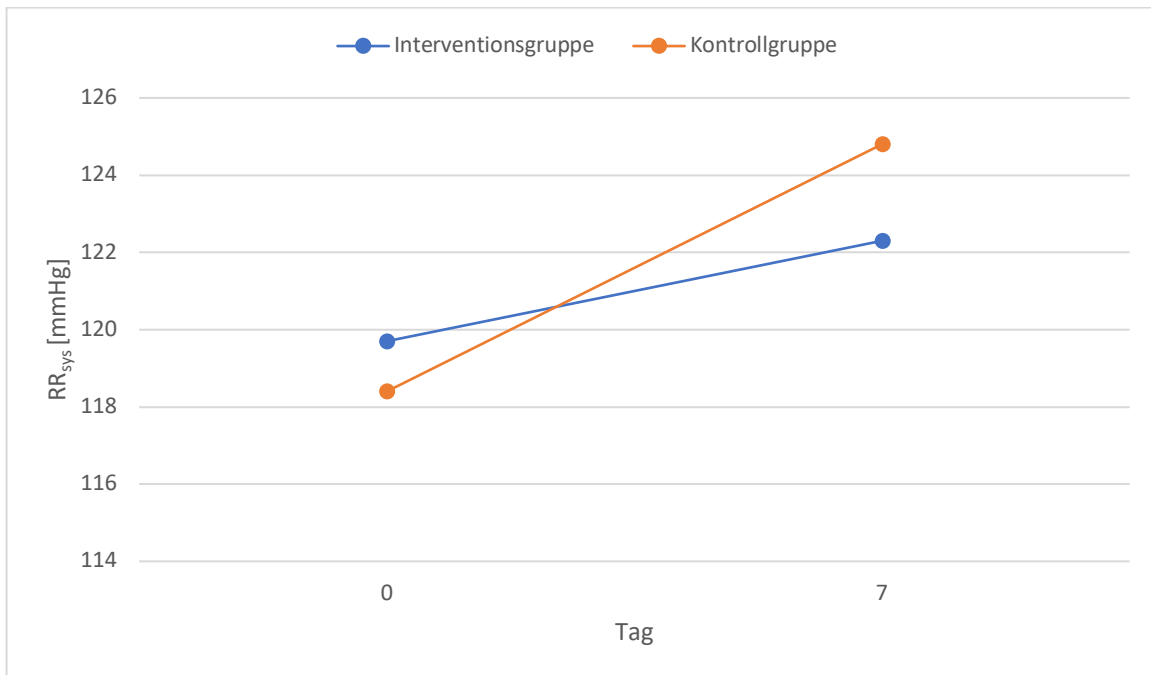


Abbildung 48: Mittlerer RR_{sys} im Therapieverlauf

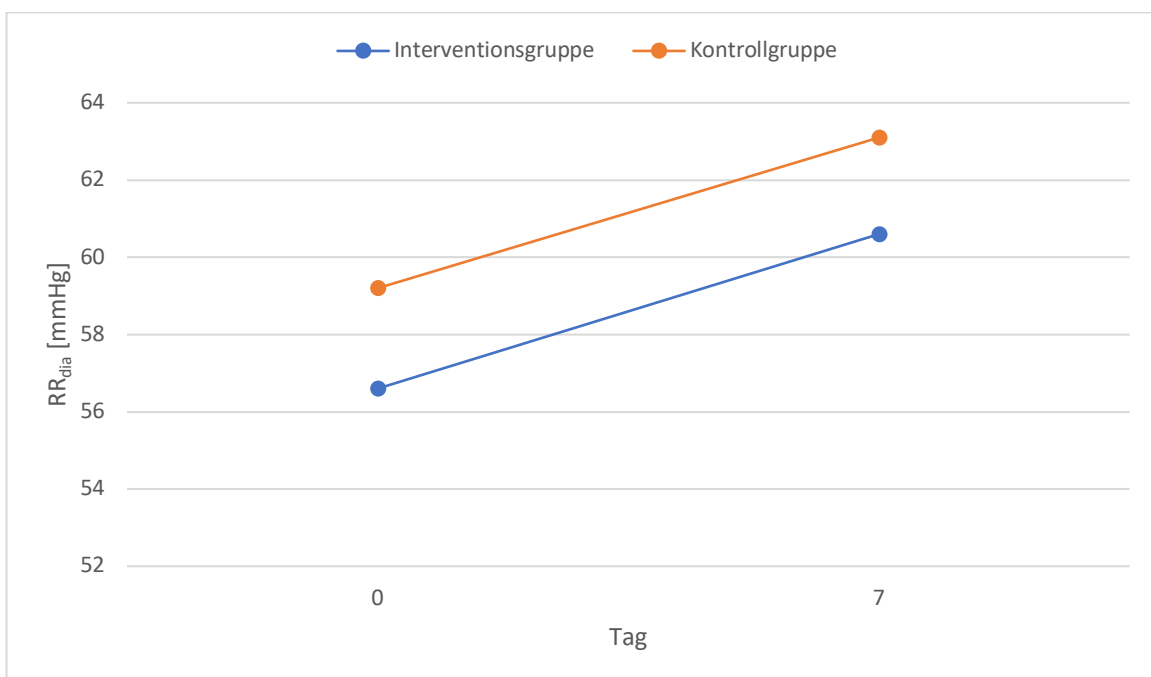


Abbildung 49: Mittlerer RR_{dia} im Therapieverlauf

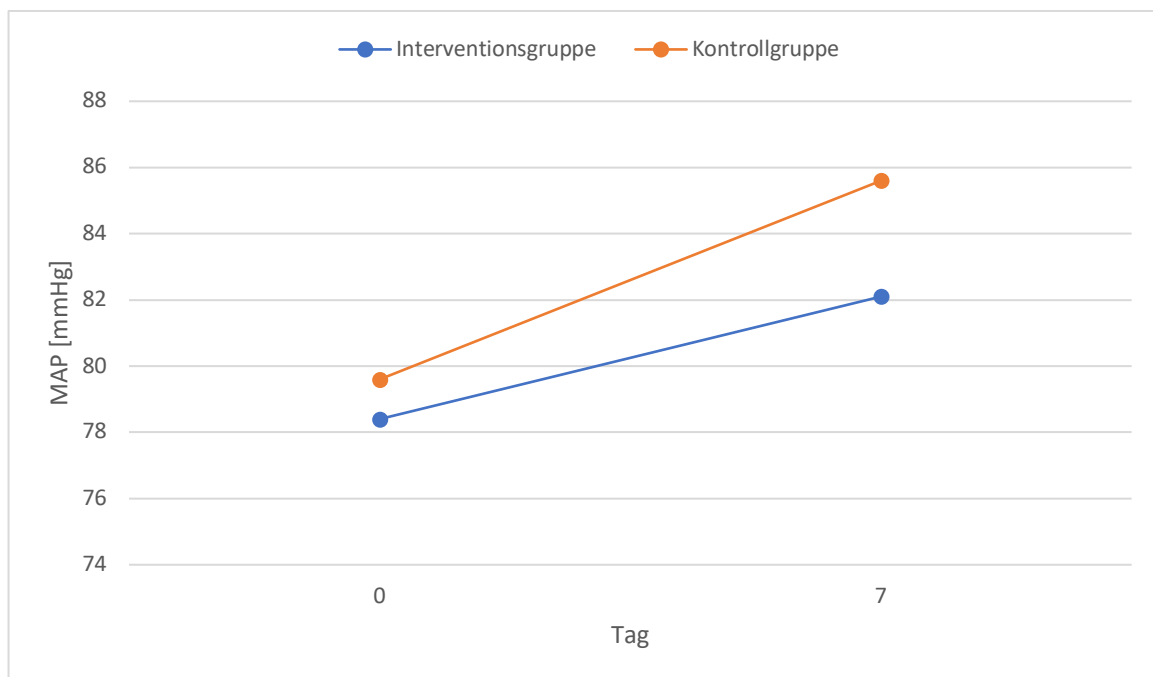


Abbildung 50: Mittlerer MAP im Therapieverlauf

Tabelle 36 zeigt eine Übersicht dieser hämodynamischen Parameter im Therapieverlauf.

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert Baseline (\pm SD)	Mittelwert 7d (\pm SD)	Mittelwert Baseline (\pm SD)	Mittelwert 7d (\pm SD)
HF (Schläge/min)	90,8 (\pm 17,9)*	87,6 (\pm 16,1)	77,4 (\pm 17,3)	95,2 (\pm 21,2)**
RR _{sys} (mmHg)	119,7 (\pm 20,0)	122,3 (\pm 16,2)	118,4 (\pm 27,6)	124,8 (\pm 17,5)
RR _{dia} (mmHg)	56,6 (\pm 9,8)	60,6 (\pm 7,9)	59,2 (\pm 9,0)	63,1 (\pm 8,0)
MAP (mmHg)	78,4 (\pm 13,9)	82,1 (\pm 9,1)	79,6 (\pm 13,9)	85,3 (\pm 7,1)

Tabelle 36: Vergleich hämodynamischer Parameter im Zeitverlauf (7d)

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

Vergleiche zwischen Mittelwerten Baseline und Mittelwerten 7d erfolgten mittels t-Test für abhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

In Tabelle 37 sind die mittleren Differenzen dieser hämodynamischen Parameter im Therapieverlauf zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

	Interventionsgruppe (Mittelwert (±SD))	Kontrollgruppe (Mittelwert (±SD))
ΔHF (Schläge/min)	-3,1 (± 11,6)**	+17,8 (± 20,4)
ΔRR _{sys} (mmHg)	+2,63 (± 29,4)	+6,3 (± 20,8)
ΔRR _{dia} (mmHg)	+4,0 (± 12,2)	+3,9 (± 11,2)
ΔMAP (mmHg)	+3,7 (± 18,1)	+5,8 (± 12,9)

Tabelle 37: Vergleich Differenzen hämodynamischer Parameter im Zeitverlauf (7d)

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben (* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,005$)

4.4.4 Mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelte Parameter im Therapieverlauf

In den Abbildungen 51 bis 54 sind die mittleren Werte der mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelten Parameter HI, SVRI, GEDI und ELWI für die Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten 1/1, 1/2, 1/3, 2/1, 2/2, 2/3 und 3/1 dargestellt.

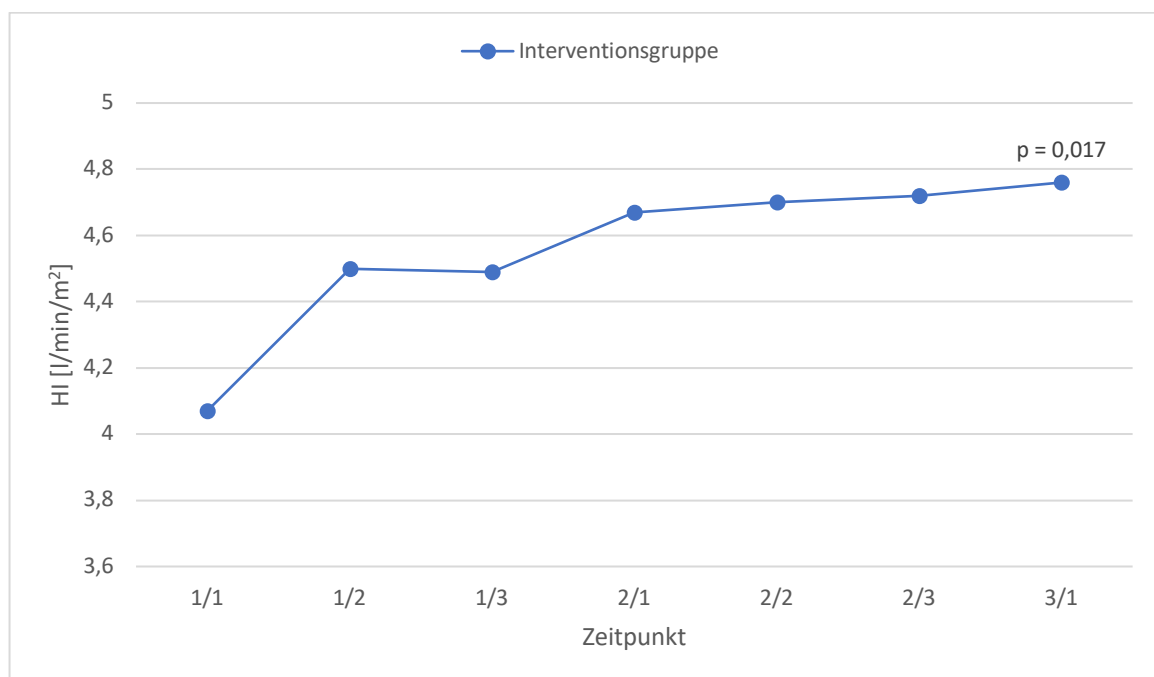


Abbildung 51: Mittlerer HI im Therapieverlauf

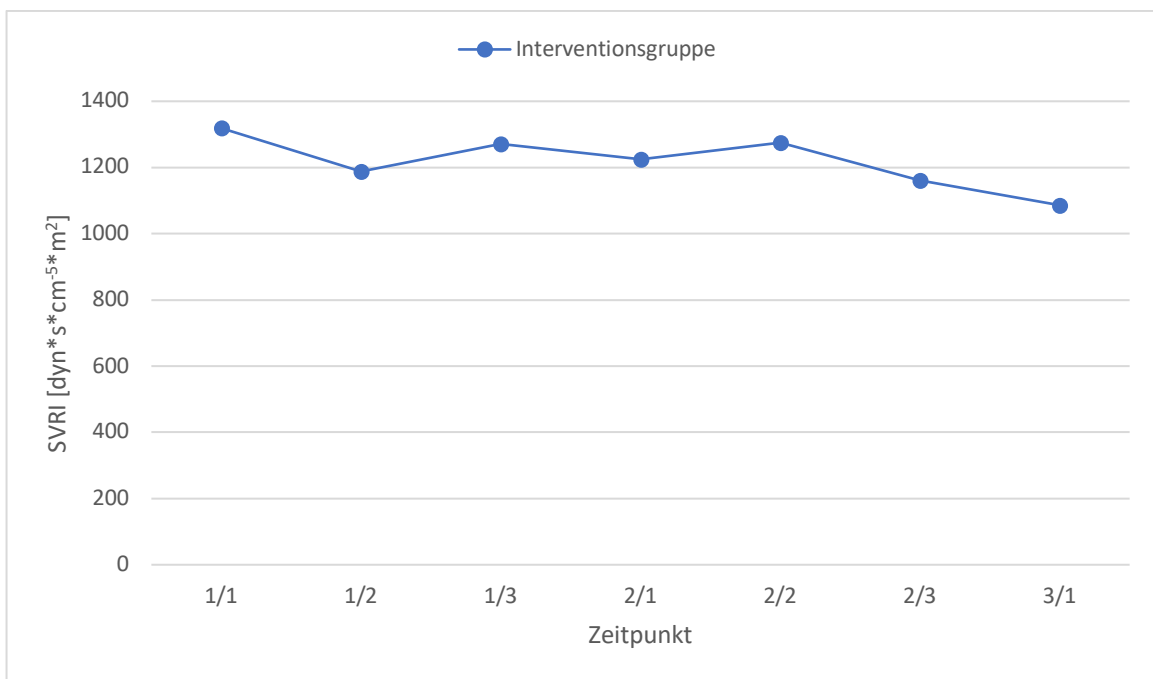


Abbildung 52: Mittlerer SVRI im Therapieverlauf

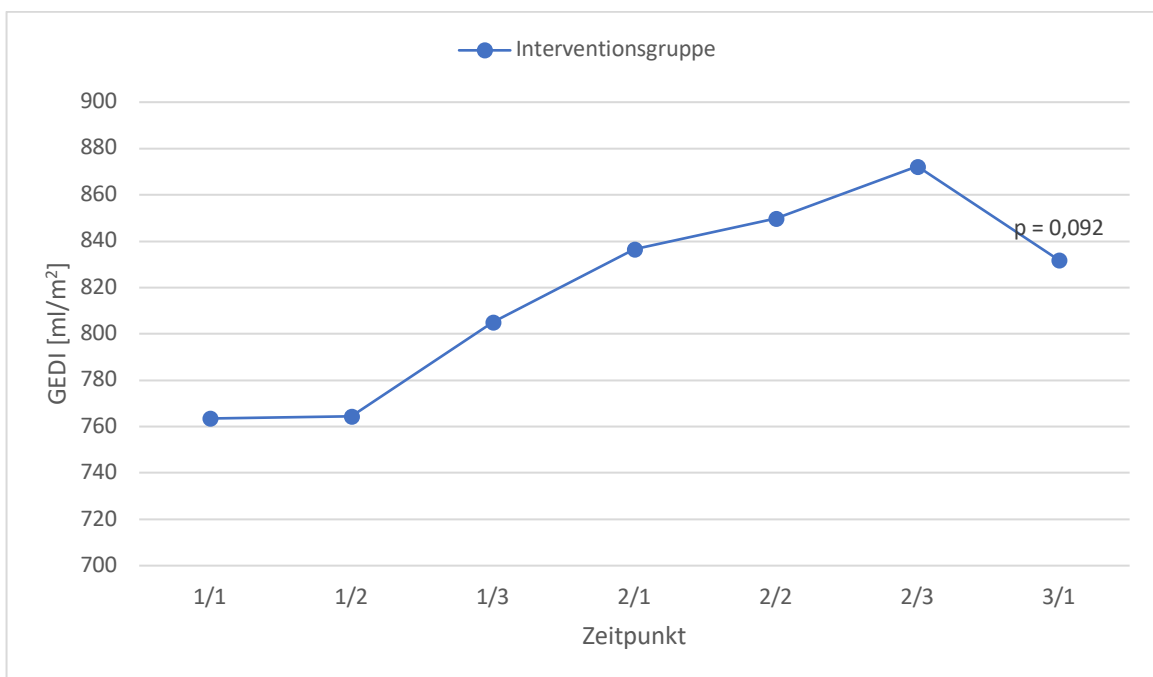


Abbildung 53: Mittlerer GEDI im Therapieverlauf

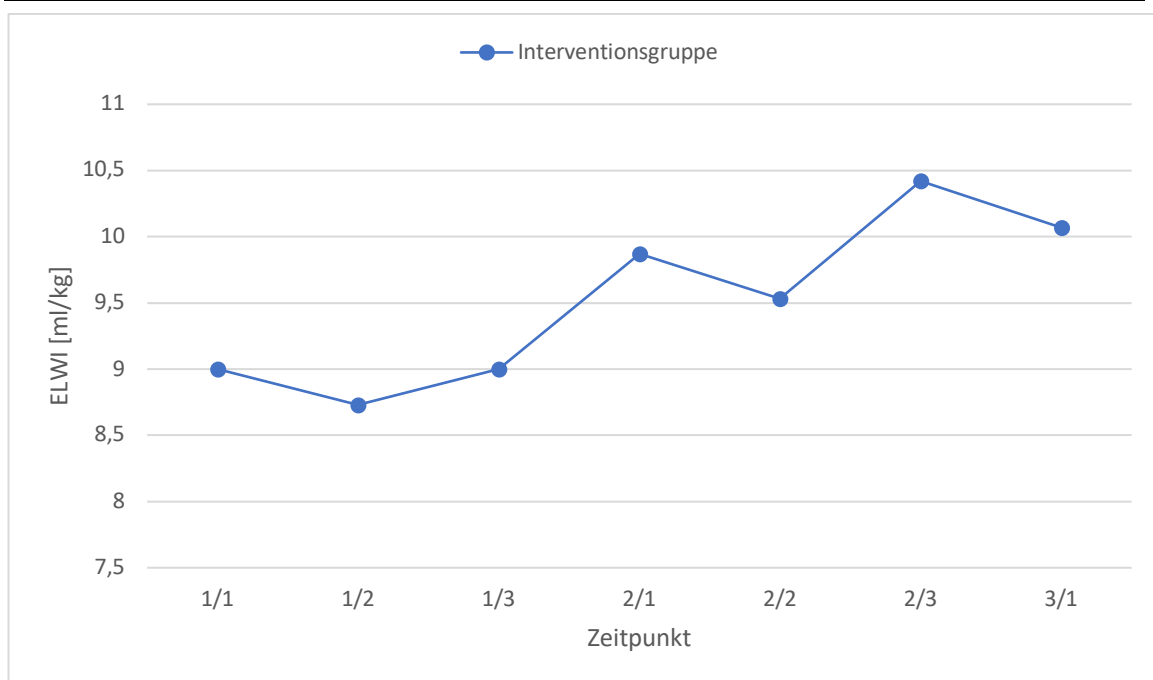


Abbildung 54: Mittlerer ELWI im Therapieverlauf

In Tabelle 38 sind die mittels PiCCO®-System erhobenen Parameter im Vergleich zwischen den Zeitpunkten 1/1 und 3/1 dargestellt.

	Interventionsgruppe	
	Mittelwert 1/1 (\pm SD)	Mittelwert 3/1 (\pm SD)
HI (l/min/m ²)	4,1 (\pm 1,4)	4,7 (\pm 1,1)**
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	1318,8 (\pm 488,1)	1149,0 (\pm 309,5)*
GEDI (ml/m ²)	763,5 (\pm 180,2)	842,6 (\pm 141,1)*
ELWI (ml/kg)	9,0 (\pm 4,4)	10,3 (\pm 2,8)

Tabelle 38: PiCCO®-Werte im Zeitverlauf

Vergleiche zwischen Mittelwerten Baseline und Mittelwerten 7d erfolgten mittels t-Test für abhängige Stichproben (* p <0,1; ** p <0,05; *** p <0,01; **** p <0,005)

4.5 Therapieverlauf

4.5.1 Nebenwirkungen

Bei Patient Nummer 3 aus der Kontrollgruppe trat infolge der Volumentherapie eine Hypervolämie mit Ausbildung eines Lungenödems auf, woraufhin eine notfallmäßige Dialyse durchgeführt werden musste.

Bei den übrigen Patienten ereigneten sich keine relevanten Nebenwirkungen. Insbesondere ergaben sich im Zusammenhang mit der Anlage der PiCCO®-Katheter in der Interventionsgruppe keine Komplikationen.

4.5.2 Rezidive

Nach den Diagnosekriterien des ICA von 2007 ist ein Rezidiv eines HRS durch das Wiederauftreten eines Nierenversagens im Sinne eines Anstiegs der Serum-Kreatinin-Konzentration $> 1,5\text{mg/dl}$ nach Beendigung der Therapie definiert (Salerno et al., 2007). 3 von 6 Patienten (50 %) in der Interventionsgruppe, die eine Rückbildung des HRS (siehe Kap. 4.4.1) erreichen konnten, erlitten nach Beendigung der Therapie ein Rezidiv. Bei diesen 3 Patienten stieg die Serum-Kreatinin-Konzentration im Mittel $2,3 (\pm 0,6)$ Tage nach Rückbildung des HRS wieder auf einen Wert $> 1,5\text{mg/dl}$.

4.5.3 Überleben

Bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von 28 Tagen überlebten in der Interventionsgruppe 11 von 16 Patienten (68,8 %) und in der Kontrollgruppe 6 von 9 Patienten (66,7 %) (siehe Abb. 55).

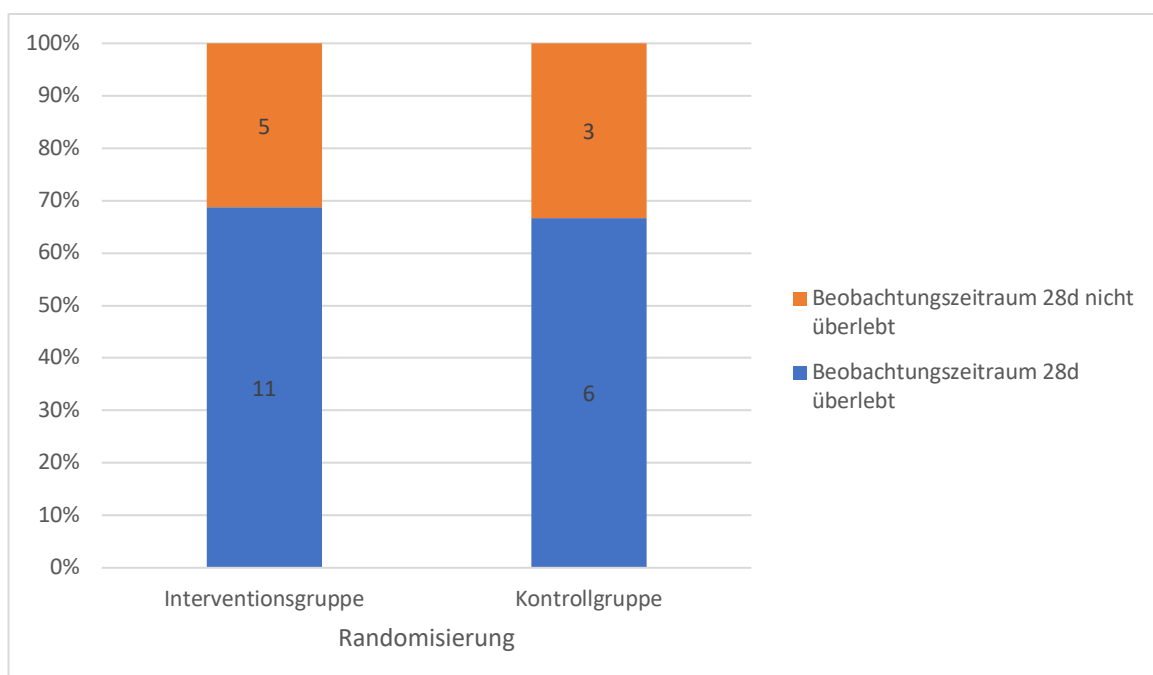


Abbildung 55: Überleben 28 Tage

Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum überlebten in der Interventionsgruppe 8 von 16 Patienten (50 %) und in der Kontrollgruppe 3 von 9 Patienten (33,3 %) (siehe Abb. 56).

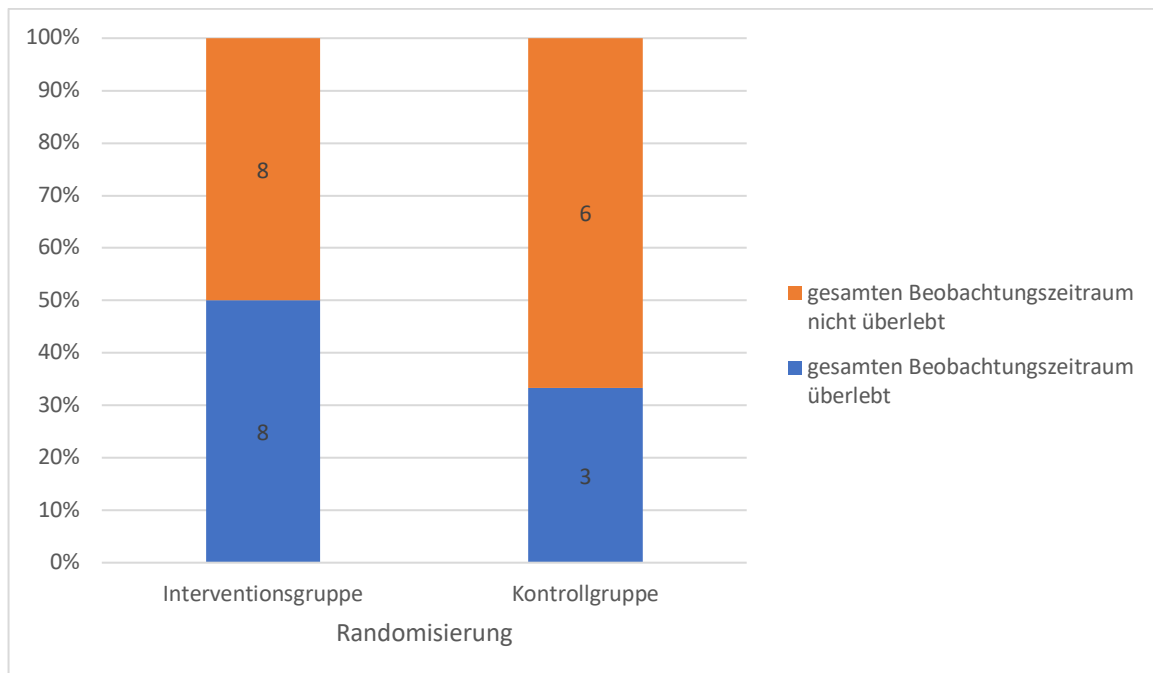


Abbildung 56: Überleben gesamter Beobachtungszeitraum

Tabelle 39 zeigt eine Übersicht über das Überleben in den beiden Gruppen in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen.

	Interventions- gruppe (n (%))	Kontrollgruppe (n (%))	p*	p**
Überleben 28 Tage	11 (68,8%)	6 (66,7%)	1,000	0,920
Überleben gesamter Beobachtungszeitraum	8 (50%)	3 (33,3%)	0,411	0,271

Tabelle 39: Übersicht Überleben

*Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels Exaktem Test nach Fisher

**Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erfolgten mittels χ^2 -Test

Der Median für die Überlebenszeit betrug in der Interventionsgruppe 32 Tage und in der Kontrollgruppe 94 Tage. In Abbildung 57 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Gruppen dargestellt.

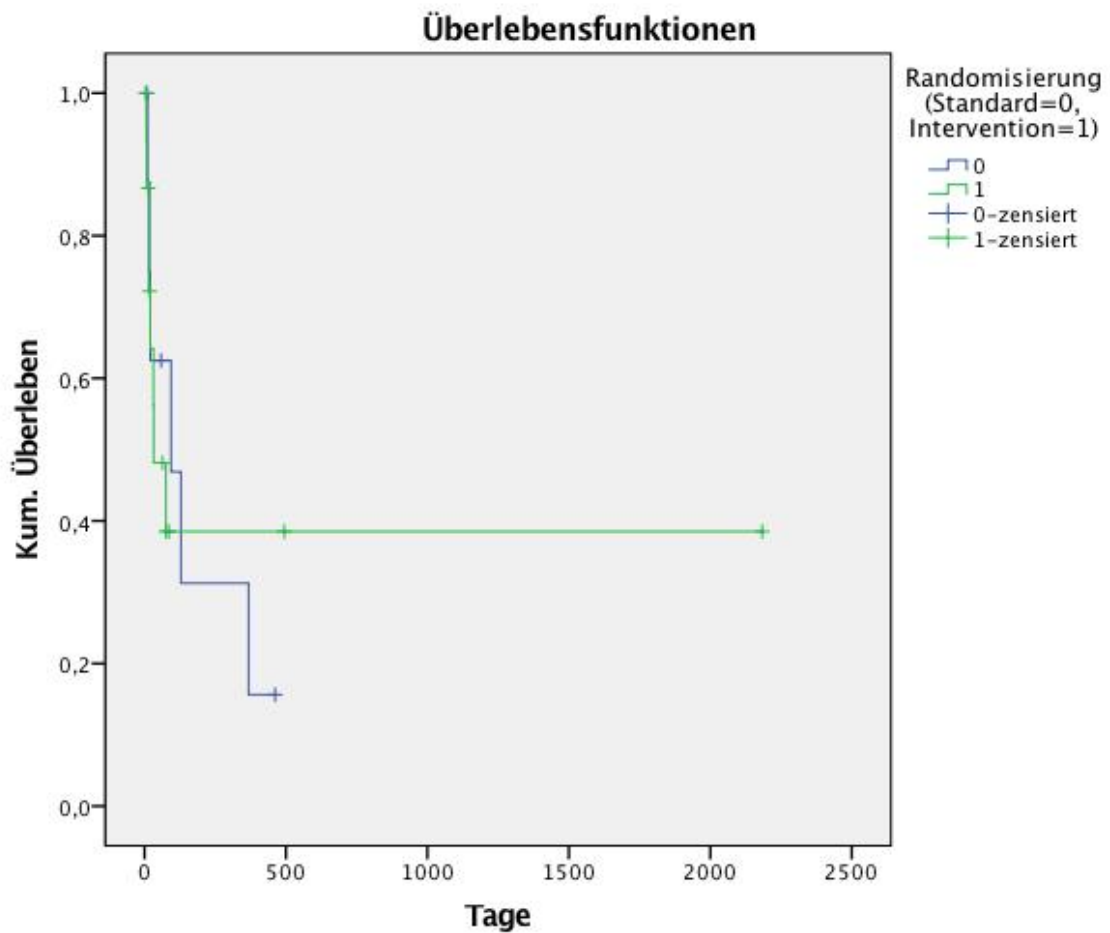


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven

4.5.4 Todesursachen

Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum sind in der Interventionsgruppe 7 von 16 Patienten (43,8 %) und in der Kontrollgruppe 6 von 9 Patienten (66,7 %) verstorben. Die Todesursachen der verstorbenen Patienten sind in Tabelle 40 dargestellt.

Patient Nummer	Randomisierung	Tod an Tag nach Studieneinschluss	Todesursache
2	Interventionsgruppe	6	Diffuse gastrointestinale Blutungsergebnisse mit Kreislaufinstabilität
9	Interventionsgruppe	32	Progredientes Multiorganversagen mit Herz-, Leber- und Nierenbeteiligung
10	Interventionsgruppe	15	Multiorganversagen
11	Interventionsgruppe	31	Therapieresistenter septischer Schock mit Kreislauf-, Nieren- und Lungenversagen
14	Interventionsgruppe	15	Intrakranielle Blutung mit Ventrikelblutung und Liquoraufstau
15	Interventionsgruppe	20	Nierenversagen
17	Interventionsgruppe	76	Schweres ARDS mit Kreislaufversagen
18	Interventionsgruppe	8	Schweres ARDS mit Kreislaufversagen
13	Kontrollgruppe	20	Kreislaufinsuffizienz im Rahmen eines blutenden, perforierten Duodenalulkus
22	Kontrollgruppe	94	Terminales Hirnödem
23	Kontrollgruppe	18	Kreislaufinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz und Azidose bei Sepsis
24	Kontrollgruppe	129	Kardiale Dekompensation bei vorbestehender Herzinsuffizienz
25	Kontrollgruppe	368	Septisches Multiorganversagen als Folge von Candida-Sepsis
28	Kontrollgruppe	11	Kreislaufinsuffizienz und Azidose bei fortschreitender Sepsis

Tabelle 40: Todesursachen

4.5.5 Lebertransplantationen

In der Interventionsgruppe wurde bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) eine Lebertransplantation durchgeführt und in der Kontrollgruppe bei 1 von 9 Patienten (11,1 %) (siehe Abb. 58).

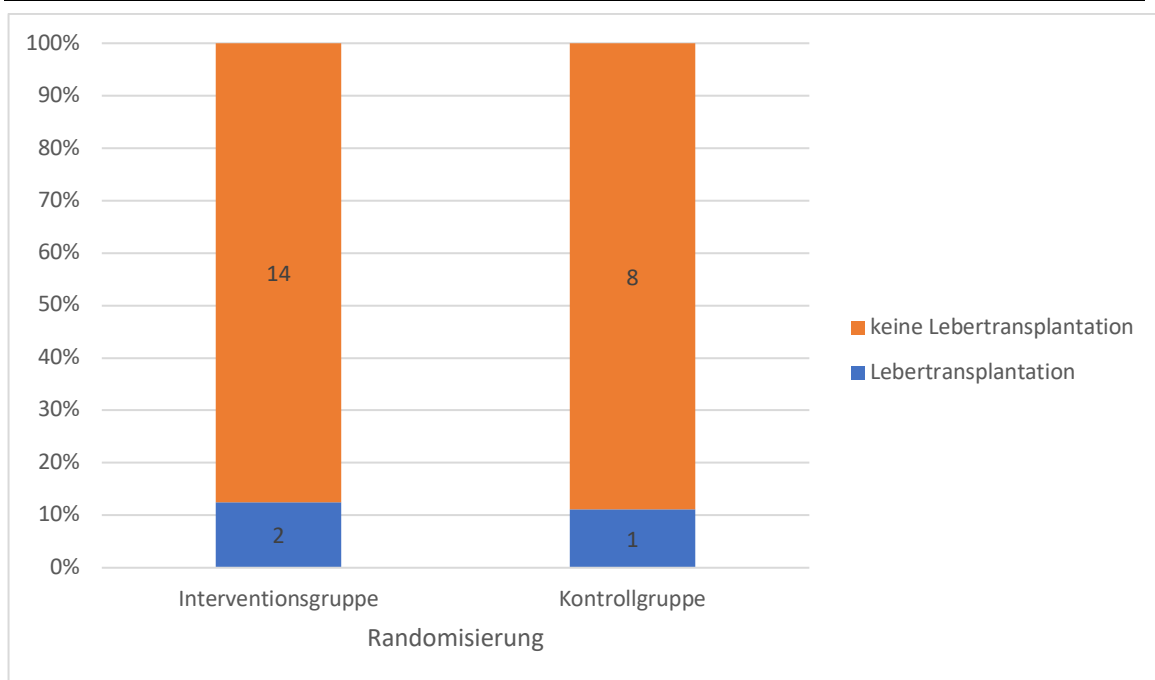


Abbildung 58: Lebertransplantationen

Abbildung 59 und Tabelle 41 zeigen Übersichten über alle eingeschlossenen Patienten, die einer Lebertransplantation zugeführt werden konnten.

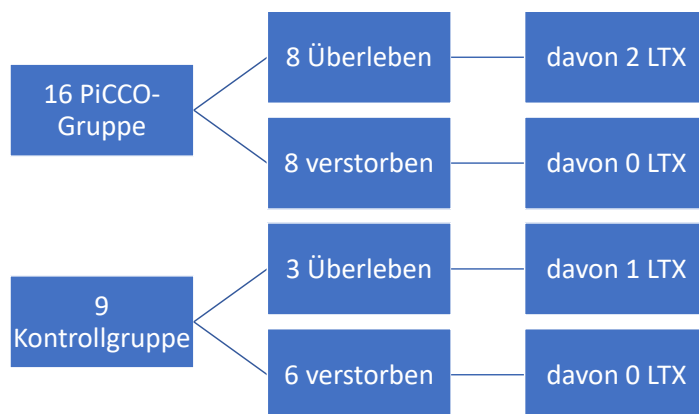


Abbildung 59: Verteilung Lebertransplantationen

Patient Nummer	Randomisierung	Lebertransplantation an Tag nach Studieneinschluss
1	Interventionsgruppe	15
16	Interventionsgruppe	121
7	Kontrollgruppe	148

Tabelle 41: Übersicht Lebertransplantationen

5 Diskussion

Nach einer Metaanalyse von Salerno et al. gibt es Hinweise, dass die Optimierung der Albumindosis zu einem verbesserten Outcome von Patienten, die ein HRS entwickelt haben, führen kann. Der genaue Zusammenhang zwischen der applizierten Albuminmenge und der Rückbildung eines HRS bzw. der Überlebenszeit nach Entwicklung eines HRS sei jedoch weiterhin unklar (Salerno, Navickis, & Wilkes, 2015).

In der vorliegenden Studie sollte ein entsprechender Zusammenhang explorativ untersucht werden. Dazu wurde für die Behandlung der Patienten in der Interventionsgruppe ein Therapieprotokoll mit drei konsekutiven Hämodynamik-basierten Algorithmen erstellt. Die Komplexität der einzelnen Therapiealgorithmen ist auf die gleichzeitige Berücksichtigung der bestehenden Guidelines sowie neuer Erkenntnisse in der Therapie des hepatorenenalen Syndroms zurückzuführen.

5.1 Stellenwert einer frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie beim hepatorenenalen Syndrom

Der positive Effekt einer Kombinationstherapie mit Albumin und dem nicht-selektiven V1 Vasopressin-Agonisten Terlipressin bei Patienten mit einem HRS wurde mehrfach beschrieben. Eine Kombinationstherapie aus Albumin und Terlipressin kann zu einem Abfall der Serum-Kreatinin-Konzentration, zu einer Zunahme des MAP, zu einer Abnahme der Aktivität des RAAS und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Patienten mit einem Typ 1 HRS, die nach einer Therapie mit Albumin und Terlipressin eine Rückbildung erreichen konnten, zeigen ferner ein verbessertes Kurzzeitüberleben. Verglichen mit einer Monotherapie mit Albumin führt eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin zwar zu einer stärkeren Abnahme der Serum-Kreatinin-Konzentration, ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich der Rückbildung eines HRS konnte bei höheren ischämischen Nebenwirkungen jedoch nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus erwies sich eine Kombinationstherapie aus Noradrenalin und Albumin in Pilotstudien als ebenso wirksam und sicher wie eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Albumin bei Patienten mit SBP zur Prophylaxe eines Typ 1 HRS geeignet ist und sowohl zu einer Verbesserung der Herzfunktion als auch zu einer Abnahme der arteriellen

Vasodilatation führen kann. Überdies kann eine Hämodynamik-gesteuerte Volumentherapie mit Albumin bei zusätzlich durchgeführten Ascitespunktionen zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen (siehe Kap. 1.2.5.1).

Basierend auf diesen Ergebnissen wird sowohl in den ursprünglichen Therapieempfehlungen des ICA von 2007 als auch in den aktuellsten Therapieempfehlungen des ICA von 2015 eine Kombinationstherapie mit Albumin und Terlipressin empfohlen. Der ICA empfiehlt als Volumensubstitution 1 g Albumin/kgKG am ersten Tag (bis maximal 100 g) und 20-40 g Albumin an den Folgetagen sowie 2-12 mg Terlipressin pro Tag zu applizieren.

Huber et al. konnten durch Einsatz modernen hämodynamischen Monitorings mittels PiCCO®-System zeigen, dass nach Befolgen der Albumin-Dosisempfehlungen des ICA bei 50 % der Patienten ein intravasaler Volumenmangel bestand. Gleichzeitig war der ZVD bei keinem Patienten erniedrigt bzw. bei zwei Dritteln der Patienten sogar erhöht. Daher erwies sich der ZVD bei Patienten mit HRS zum Ausschluss eines Volumenmangels als ungeeignet. (W. Huber et al., 2005). Nach Umgelter, Huber et al. ist der mittels PiCCO®-System abgeleitete Parameter GEDI ein geeigneter Indikator der kardialen Vorlast, während ein hoher Baseline-SVRI einen nützlichen Prädiktor für die Volumenreagibilität darstellt (Umgelter, Wagner, et al., 2008).

Das volle Potential einer Vasopressoren-Therapie mit Terlipressin bei Patienten mit HRS scheint erst durch eine adäquate Volumensubstitution mit Albumin ermöglicht zu werden (Ortega et al., 2002). Diese Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass eine frühe Hämodynamik-gesteuerte Volumentherapie bei Patienten mit HRS zu einer Optimierung der Therapie und folglich auch zu einer Verbesserung der Prognose beitragen kann.

Nach Boyer et al. konnte zwischen einer Patientengruppe mit HRS, die eine Kombinationstherapie aus Albumin und Vasopressoren erhalten hat, und einer Patientengruppe mit HRS, die nur mit Albumin therapiert worden ist, hinsichtlich der Rückbildung des HRS kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (Boyer et al., 2016). In Einzelfällen könnte eine Therapie mit Terlipressin somit überflüssig sein.

5.2 Studienablauf

Zur Überprüfung des Stellenwertes einer frühen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie beim hepatorenenalen Syndrom wurden die Patienten randomisiert in eine Interventionsgruppe und in eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Patienten aus der Kontrollgruppe erhielten eine Substitutionstherapie mit Albumin gemäß den Therapieempfehlungen des ICA von 2007, während sich die Therapie der Patienten aus der Interventionsgruppe nach einem Therapieprotokoll mit drei konsekutiven Hämodynamik-orientierten therapeutischen Algorithmen richtete. Terlipressin- und Noradrenalinapplikationen erfolgten in beiden Patientengruppen, falls dies individuell klinisch für indiziert erachtet wurde (siehe Kap. 3.4.3).

Nach dem Therapieprotokoll erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe am ersten Tag nach Studieneinschluss bis zu 1,5 g Albumin/kgKG. Die Therapieempfehlungen des ICA von 2007 sahen für die Volumensubstitution mit Albumin am ersten Tag hingegen lediglich 1 g Albumin/kgKG vor. Die höhere maximale Anfangsdosierung in der Interventionsgruppe ist dadurch zu begründen, dass laut vorangegangenen Daten 50 % der Patienten, die 1 g Albumin/kgKG erhalten haben, einen intravasalen Volumenmangel zeigten (siehe Kap. 5.1). Die genaue zu substituierende Albuminmenge am ersten Tag wurde in der Interventionsgruppe durch Algorithmus A bestimmt. Die ermittelte Albuminmenge nach Algorithmus A hing sowohl davon ab, ob bei dem jeweiligen Patienten eine SBP diagnostiziert wurde und ob eine therapeutische Ascitespunktion durchgeführt worden ist, als auch von der Höhe des GEDI, des ELWI und des pO_2/FiO_2 .

Patienten mit SBP erhielten nach Algorithmus A maximal 1,5 g Albumin/kgKG und gleichzeitig mehr Albumin als Patienten ohne SBP. Bei der Herausarbeitung des Algorithmus wurde berücksichtigt, dass nach Fernandez et al. eine Albumingabe von 1,5 g Albumin/kgKG am ersten Tag nach Studieneinschluss gefolgt von 1 g Albumin/kgKG ab dem dritten Tag bei Patienten mit Leberzirrhose und SBP sowohl zu einer Verbesserung der Herzfunktion als auch zu einer Abnahme der arteriellen Vasodilatation führen kann (Fernandez et al., 2004) (siehe Kap. 1.2.5.1).

Nach der S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ sollte nach der Durchführung einer Ascitespunktion von mehr als fünf Litern eine intravenöse Albuminsubstitution (6-8 g/l Ascites) erfolgen (Gerbes et al., 2011). Dieser Empfehlung wurde in Algorithmus A dadurch Rechnung getragen, dass bei Patienten, bei denen eine therapeutische Ascitespunktion durchgeführt worden ist, die gleiche Albumingabe erfolgte, wie bei Patienten, die keine therapeutische Ascitespunktion erhalten haben und gleichzeitig einen niedrigeren GEDI bzw. eine niedrigere Vorlast hatten.

Die Höhe des GEDI war das wesentliche Stellglied für die applizierte Albuminmenge, da der GEDI einen geeigneten Indikator für die kardiale Vorlast darstellt und somit zur Detektion eines intravasalen Volumenmangels beitragen kann (siehe Kap. 5.1).

Die Parameter ELWI und pO_2/FiO_2 dienen der Quantifizierung eines eventuell vorliegenden Lungenödems. Bei einem $ELWI \geq 10$ ml/kg und einem $pO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg ist das Vorliegen eines Lungenödems wahrscheinlich. In diesen Fällen wurde nach Algorithmus A weniger Albumin appliziert, um eine weitere Verschärfung einer Hypervolämie zu verhindern.

Die Albumingaben an den Folgetagen richteten sich nach den Algorithmen B und C. Ausschlaggebend für die applizierten Albuminmengen waren dabei die gleichen Faktoren wie bei Algorithmus A. Nach den PiCCO®-Messungen 2, 3, 5, 6 und 7 erfolgten jedoch Volumensubstitutionen mit Kristalloiden bzw. bei den darauffolgenden PiCCO®-Messungen mit Albumin und/oder Kristalloiden.

5.3 Ergebnisse

Eine statistische Signifikanz wurde bei einem zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ angenommen, ein nicht signifikanter Trend bei einem zweiseitigen p-Wert $< 0,1$.

5.3.1 Patientencharakteristika

Die beiden Gruppen waren bezüglich der Baseline-Charakteristika vergleichbar (siehe Kap. 4.1). Im Vergleich zu der Kontrollgruppe konnten in der Interventionsgruppe ein

nicht signifikanter Trend zu einem höheren mittleren Baseline-Quick-Wert, ein nicht signifikanter Trend zu einer höheren mittleren Baseline-Serum-Bilirubin-Konzentration, ein nicht signifikanter Trend zu einer niedrigeren Baseline-Serum-Natrium-Konzentration und ein nicht signifikanter Trend zu einer höheren Baseline-Herzfrequenz beobachtet werden. Dies deutet auf ein höheres Risikopotential in der Interventionsgruppe hin.

5.3.2 Medikamentöse Therapie

5.3.2.1 Albumingaben

Die mittleren Albumingaben betragen am ersten Tag nach Studieneinschluss in der Interventionsgruppe $1,0 (\pm 0,4)$ g Albumin/kgKG und in der Kontrollgruppe $1,4 (\pm 0,5)$ g Albumin/kgKG, am zweiten Tag nach Studieneinschluss $0,8 (\pm 0,3)$ g Albumin/kgKG bzw. $0,4 (\pm 0,3)$ g Albumin/kgKG und am dritten Tag nach Studieneinschluss $0,4 (\pm 0,3)$ g Albumin/kgKG bzw. $0,4 (\pm 0,4)$ g Albumin/kgKG. Bezogen auf die ersten drei Tage nach Studieneinschluss erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe im Mittel $0,7 (\pm 0,2)$ g Albumin/kgKG/Tag und in der Kontrollgruppe $0,8 (\pm 0,2)$ g Albumin/kgKG/Tag. Die Patienten in der Interventionsgruppe haben am ersten Tag nach Studieneinschluss signifikant weniger und am zweiten Tag nach Studieneinschluss signifikant mehr Albumin pro Kilogramm Körpergewicht erhalten als die Patienten in der Kontrollgruppe ($1,0 (\pm 0,4)$ g Albumin/kgKG vs. $1,4 (\pm 0,5)$ g Albumin/kgKG bzw. $0,8 (\pm 0,3)$ g Albumin/kgKG vs. $0,4 (\pm 0,3)$ g Albumin/kgKG). Bezüglich der mittleren Albumingaben/kgKG an Tag 3 und der mittleren Albumingaben/kgKG/Tag bezogen auf die ersten drei Tagen nach Studieneinschluss wurde eine statistische Signifikanz verfehlt (siehe Kap. 4.3.1).

Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten im Mittel in den ersten drei Tagen nach Studieneinschluss pro Patient und pro Kilogramm Körpergewicht nicht signifikant weniger Albumin als die Patienten in der Kontrollgruppe. Auch wenn diesbezüglich eine statistische Signifikanz verfehlt wurde, könnte dies darauf hinweisen, dass das bessere Ergebnis der Patienten in der Interventionsgruppe hinsichtlich der Rückbildung eines HRS sowie hinsichtlich der stärkeren Verbesserung der Nierenfunktion (siehe Kap. 5.3.3.1, 5.3.3.2 u. 5.3.3.3) bei vergleichbaren Terlipressin- und Noradrenalingaben in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (siehe Kap. 5.3.2.3 u. 5.3.2.4) tendenziell

nicht durch insgesamt höhere substituierte Albuminmengen erzielt wurde, sondern vielmehr durch individuell differenziertere Albumingaben, welche durch erweitertes hämodynamisches Monitoring ermöglicht wurden. Auch die durch Algorithmus C berücksichtigten Thermodilutions-gesteuerten Gaben von Kristalloiden könnten zu dem besseren Ergebnis in der Interventionsgruppe beigetragen haben.

5.3.2.2 Kristalloidgaben

Die mittleren Kristalloidgaben betragen am ersten Tag nach Studieneinschluss in der Interventionsgruppe $31,8 (\pm 22,0)$ ml Kristalloide/kgKG und in der Kontrollgruppe $24,6 (\pm 17,3)$ ml Kristalloide/kgKG, am zweiten Tag nach Studieneinschluss $30,0 (\pm 19,0)$ ml Kristalloide/kgKG bzw. $30,3 (\pm 29,4)$ ml Kristalloide/kgKG, am dritten Tag nach Studieneinschluss $25,7 (\pm 22,6)$ ml Kristalloide/kgKG bzw. $20,0 (\pm 14,1)$ ml Kristalloide/kgKG, am vierten Tag nach Studieneinschluss $26,4 (\pm 24,3)$ ml Kristalloide/kgKG bzw. $16,6 (\pm 13,9)$ ml Kristalloide/kgKG und am fünften Tag nach Studieneinschluss $31,2 (\pm 48,2)$ ml Kristalloide/kgKG bzw. $12,8 (\pm 11,2)$ ml Kristalloide/kgKG. Bezogen auf die ersten fünf Tage nach Studieneinschluss erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe im Mittel $27,6 (\pm 23,4)$ ml Kristalloide/kgKG/Tag und in der Kontrollgruppe $20,1 (\pm 15,0)$ ml Kristalloide/kgKG/Tag. Zwischen den beiden Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der an den einzelnen Tagen pro Kilogramm Körpergewicht applizierten Kristalloidmengen beobachtet werden.

Bezüglich der gesamten Kristalloidgaben an den ersten fünf Tagen nach Studieneinschluss zeigte sich ein nicht signifikanter Trend für höhere Kristalloidgaben in der Interventionsgruppe ($10335,8 (\pm 7724,1)$ ml Kristalloide vs. $6615,1 (\pm 2761,7)$ ml Kristalloide) sowie ein nicht signifikanter Trend für höhere durchschnittliche Kristalloidgaben pro Tag in der Interventionsgruppe ($2067,2 (\pm 1544,8)$ ml Kristalloide vs. $1223,0 (\pm 552,3)$ Kristalloide) (siehe Kap. 4.3.2).

5.3.2.3 Terlipressingaben

Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten zum Zeitpunkt 1/1 kein Terlipressin und in der Kontrollgruppe im Mittel $0,02 (\pm 0,04)$ mg/h, zum Zeitpunkt 1/2 kein Ter-

lipressin bzw. $0,02 (\pm 0,05)$ mg/h, zum Zeitpunkt 1/3 $0,02 (\pm 0,09)$ mg/h bzw. kein Terlipressin, zum Zeitpunkt 2/1 $0,01 (\pm 0,04)$ mg/h bzw. $0,01 (\pm 0,02)$ mg/h, zum Zeitpunkt 2/2 $0,01 (\pm 0,03)$ mg/h bzw. kein Terlipressin, zum Zeitpunkt 2/3 $0,02 (\pm 0,06)$ mg/h bzw. $0,03 (\pm 0,09)$ mg/h und zum Zeitpunkt 3/1 $0,04 (\pm 0,12)$ mg/h bzw. $0,10 (\pm 0,14)$ mg/h.

Die Patienten in beiden Gruppen erhielten Terlipressin, falls dies klinisch für indiziert erachtet wurde. Dabei wurden vermehrt diejenigen Patienten mit Terlipressin therapiert, die initial nicht adäquat auf eine Therapie aus Albumin und/oder Noradrenalin angesprochen haben. Dabei stiegen die mittleren Terlipressingaben in beiden Gruppen am Ende des zweiten Tages nach Studieneinschluss sowie am Anfang des dritten Tages nach Studieneinschluss an. Gleichzeitig erhielten die Patienten in der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten 2/3 und 3/1 mehr Terlipressin als die Patienten in der Interventionsgruppe (siehe Kap. 4.3.3). Dies könnte darauf hinweisen, dass die Patienten in der Kontrollgruppe schlechter auf die initiale Therapie aus Albumin und/oder Noradrenalin angesprochen haben als die Patienten in der Interventionsgruppe. In Bezug auf die mittleren Terlipressingaben wurde ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch verfehlt.

5.3.2.4 Noradrenalingaben

Zum Zeitpunkt 1/1 wurde den Patienten in der Interventionsgruppe im Mittel $128,9 (\pm 223,0)$ µg Noradrenalin/h appliziert und den Patienten in der Kontrollgruppe $359,4 (\pm 682,0)$ µg Noradrenalin/h, zum Zeitpunkt 1/2 $184,0 (\pm 258,8)$ µg/h bzw. $164,1 (\pm 304,2)$ µg/h, zum Zeitpunkt 1/3 $144,9 (\pm 257,0)$ µg/h bzw. $382,8 (\pm 660,1)$ µg/h, zum Zeitpunkt 2/1 $344,3 (\pm 488,4)$ µg/h bzw. $351,6 (\pm 611,4)$ µg/h, zum Zeitpunkt 2/2 $80,9 (\pm 163,4)$ µg/h bzw. $101,6 (\pm 287,3)$ µg/h, zum Zeitpunkt 2/3 $109,4 (\pm 203,5)$ bzw. $179,7 (\pm 437,4)$ µg/h und zum Zeitpunkt 3/1 $162,5 (\pm 288,2)$ µg/h bzw. $187,5 (\pm 366,2)$ µg/h. Die beiden Gruppen waren auch in Bezug auf die Noradrenalingaben vergleichbar. Unter Berücksichtigung früherer Studien, nach denen Noradrenalin und Terlipressin kombiniert mit Albumin bei der Therapie eines HRS hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar waren, wurden in der vorliegenden Studie mehr Patienten mit Noradrenalin therapiert als mit Terlipressin (Alessandria et al., 2007; Duvoux et al., 2002).

5.3.3 Therapieerfolg

5.3.3.1 Therapieergebnisse nach 28 Tagen

Nach einer Metaanalyse von Salerno et al. zeigten 154 von 284 Patienten (54,2 %) mit HRS nach einer Therapie mit Vasopressoren und Albumin eine Rückbildung des HRS oder ein partielles Ansprechen gemäß den Diagnosekriterien des ICA von 2007 (Salerno et al., 2007).

In der vorliegenden Studie erreichten 6 von 16 Patienten (37,5 %) in der Interventionsgruppe und 0 von 9 Patienten (0 %) in der Kontrollgruppe 28 Tage nach Studieneinschluss eine Rückbildung eines HRS. 0 von 16 Patienten (0 %) in der Interventionsgruppe und 1 von 9 Patienten (11,1%) in der Kontrollgruppe zeigten ein partielles Ansprechen. In der Interventionsgruppe wurden 5 von 16 Patienten (31,3 %) und in der Kontrollgruppe 5 von 9 Patienten (55,6 %) dialysiert. In der Interventionsgruppe sind innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss 3 von 16 Patienten (18,8 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 9 Patienten (11,1 %) verstorben. In der Interventionsgruppe wurden 2 von 16 Patienten (12,5 %) und in der Kontrollgruppe 2 von 9 Patienten (22,2 %) innerhalb des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen auf eine Normalstation verlegt (siehe Kap. 4.4.1). Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigte nach dem Exakten Test nach Fisher einen nicht signifikanten Trend ($p=0,057$) und nach dem χ^2 -Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,035$) hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Rückbildung eines HRS bzw. des Erreichens des primären Endpunktes.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine frühe Hämodynamik-gesteuerte Volumensubstitution bei Patienten mit HRS hinsichtlich der Rückbildung des HRS einer Albuminsubstitution nach den Empfehlungen des ICA von 2007 überlegen ist. Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der übrigen Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

5.3.3.2 Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf

Ortega et al. verglichen die Entwicklungen verschiedener Laborparameter von Patienten mit HRS, die eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin erhalten haben,

mit denen von Patienten mit HRS, die eine Monotherapie mit Terlipressin erhalten haben. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin erhalten haben, konnte ein signifikanter Abfall der mittleren Serum-Kreatinin-Konzentration beobachtet werden, während bei Patienten, die nur mit Terlipressin therapiert worden sind, kein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline-Serum-Kreatinin-Konzentration und der Serum-Kreatinin-Konzentration nach Ende der Therapie festgestellt werden konnte (Ortega et al., 2002).

In der vorliegenden Studie fiel die mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration in der Interventionsgruppe von 3,6 ($\pm 1,5$) mg/dl auf 2,7 ($\pm 1,8$) mg/dl 3,5 Tage nach Studieneinschluss und fiel danach weiter auf 2,5 ($\pm 1,8$) mg/dl 7 Tage nach Studieneinschluss bzw. blieb nach dialysebedingter Korrektur konstant bei 2,7 ($\pm 1,8$) mg/dl. Im Vergleich der mittleren Baseline-Serum-Kreatinin-Konzentration und der Serum-Kreatinin-Konzentration 7 Tage nach Studieneinschluss konnte ein signifikanter Abfall bzw. im Vergleich der Werte nach Korrektur ein nicht signifikanter Trend für einen Abfall festgestellt werden. In der Kontrollgruppe fiel die mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration von 3,1 ($\pm 1,3$) mg/dl auf 2,4 ($\pm 1,5$) mg/dl 3,5 Tage nach Studieneinschluss und stieg danach wieder auf 2,5 ($\pm 1,6$) mg/dl bzw. nach dialysebedingter Korrektur auf 2,8 ($\pm 1,7$) mg/dl. Hinsichtlich des Vergleichs der mittleren Baseline-Serum-Kreatinin-Konzentration und der mittleren Serum-Kreatinin-Konzentration 7 Tage nach Studieneinschluss wurde in der Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz verfehlt (siehe Kap. 4.4.2.1).

Gemessen an den mittleren Differenzen der Serum-Kreatinin-Konzentrationen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und 7 Tage nach Studieneinschluss (Δ Serum-Kreatinin_7d bzw. Δ Serum-Kreatinin_7d_korrigiert) verbesserte sich die Nierenfunktion nach 7 Tagen in der Interventionsgruppe (-1,2 ($\pm 1,7$) bzw. -1,0 ($\pm 1,9$)) stärker als in der Kontrollgruppe (-0,6 ($\pm 1,3$) bzw. -0,3 ($\pm 1,7$)). Hinsichtlich des Vergleichs der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurde eine statistische Signifikanz jedoch verfehlt.

Umgelter, Huber et al. beobachteten, dass bei den meisten Patienten mit HRS, die mittels Ascitespunktion und Albuminsubstitution therapiert wurden, die Serum-Kreatinin-Konzentrationen besonders stark in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Therapie

abgefallen sind (Umgelter, Reindl, et al., 2008). Bei näherer Betrachtung der einzelnen Serum-Kreatinin-Konzentrationen in der vorliegenden Studie fällt ebenfalls auf, dass mit Ausnahme von Patient Nummer 1 bei allen Patienten, die den primären Endpunkt erreichen konnten, die Serum-Kreatinin-Konzentration in den ersten 3,5 Tagen nach Studieneinschluss stärker abgefallen ist als in den darauffolgenden 3,5 Tagen (siehe Kap. 4.4.2.1). Dies deutet auf eine direkte Reaktion auf die intensivierten Hämodynamik-gesteuerten Albumingaben in den ersten 3 Tagen nach Studieneinschluss (siehe Kap. 3.4.3) hin.

5.3.3.3 Weitere Laborparameter im Therapieverlauf

Ruiz-del-Arbol et al. untersuchten bei Patienten mit Leberzirrhose, Ascites und initial normalen Serum-Kreatinin-Konzentrationen, inwieweit sich verschiedene Laborparameter veränderten, nachdem die Patienten ein HRS entwickelten. Bei den Patienten kam es nach der Entwicklung eines HRS zu einem signifikanten Abfall des Quick-Wertes, der Serum-Natrium-Konzentration und der Urin-Natrium-Konzentration sowie zu einem signifikanten Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, der Serum-Aldosteron-Konzentration und der Serum-Noradrenalin-Konzentration. Bezüglich eines Anstiegs der Serum-Bilirubin-Konzentration sowie bezüglich der Veränderung der Serum-Albumin-Konzentration nach Entwicklung eines HRS wurde eine statistische Signifikanz verfehlt (Ruiz-del-Arbol et al., 2005). Nach Ortega et al. konnte bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin erhalten haben, ein signifikanter Anstieg der Serum-Natrium-Konzentration und der Urin-Natrium-Konzentration sowie ein signifikanter Abfall der Plasma-Renin-Aktivität, der Serum-Aldosteron-Konzentration und der Serum-Noradrenalin-Konzentration beobachtet werden. Bei Patienten, die nur mit Terlipressin therapiert worden sind, zeigten sich gleichartige Veränderungen, es konnte jedoch nur bezüglich des Abfalls der Serum-Noradrenalin-Konzentration eine statistische Signifikanz erreicht werden (Ortega et al., 2002). Die genannten Veränderungen sprechen für eine Erholung der Nierenfunktion sowie für eine Reduktion der Aktivität von RAAS und SNS.

In der vorliegenden Studie konnte in beiden Gruppen ein Abfall der Thrombozytenzahl im Therapieverlauf beobachtet werden. In der Interventionsgruppe zeigte sich dabei eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl von 119,9 (\pm 67,1) G/l auf 74,8 (\pm

48,1) G/l. Dies könnte auf eine Hämodilution infolge der Albumintherapie hinweisen. Hinsichtlich des Quick-Wertes und der Serum-Bilirubin-Konzentration konnten in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf festgestellt werden. Durch die Albuminsubstitution kam es hingegen zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Albumin-Konzentrationen von $2,9 (\pm 0,6)$ g/dl auf $3,5 (\pm 0,5)$ g/dl in der Interventionsgruppe und von $2,9 (\pm 0,8)$ g/dl auf $3,9 (\pm 0,9)$ g/dl in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg der Serum-Natrium-Konzentration, allerdings konnte nur in der Interventionsgruppe eine statistische Signifikanz bezüglich des Anstiegs von $132,1 (\pm 7,8)$ mmol/l auf $140,0 (\pm 6,6)$ mmol/l erreicht werden. Dies weist auf eine Abnahme der Wasserretention hin. In beiden Gruppen konnte hinsichtlich der Serum-Harnstoff-Konzentration keine signifikante Änderung beobachtet werden. Hinsichtlich der mittleren Urin-Natrium-Konzentration zeigte sich in der Interventionsgruppe ein leichter, nicht signifikanter Anstieg und in der Kontrollgruppe ein nicht signifikanter Trend für einen Abfall von $39,4 (\pm 27,1)$ auf $20,9 (\pm 13,1)$. Dies kann als ein Hinweis auf eine bessere Natrium-Ausscheidung in der Interventionsgruppe gedeutet werden. In beiden Gruppen konnte hingegen ein nicht signifikanter Abfall der Urin-Kreatinin-Konzentration festgestellt werden. In der Interventionsgruppe kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg der Urin-Harnstoff-Konzentration, während es in der Kontrollgruppe zu einem nicht signifikanten Abfall der Urin-Harnstoff-Konzentration kam. In beiden Gruppen fiel die mittlere ICG-PDR weiter ab. Dabei kam es in der Interventionsgruppe zu einem nicht signifikanten Abfall von $4,8 (\pm 1,5)$ %/min auf $3,9 (\pm 1,4)$ %/min und in der Kontrollgruppe zu einem signifikanten Abfall von $5,9 (\pm 2,5)$ %/min auf $5,3 (\pm 2,7)$ %/min. Dies spricht für eine weitere Einschränkung der exkretorischen Kapazität der Leber. Die Serum-Cystatin C-Konzentration fiel in der Interventionsgruppe signifikant von $2,51 (\pm 0,80)$ mg/dl auf $1,88 (\pm 0,70)$ mg/dl ab, in der Kontrollgruppe konnte diesbezüglich keine signifikante Veränderung festgestellt werden. In der Interventionsgruppe konnten signifikante Abnahmen der Serum-Adrenalin-Konzentration von $272,1 (\pm 155,1)$ pg/ml auf $183,4 (\pm 128,1)$ pg/ml, der Serum-Aldosteron-Konzentration von $1043,8 (\pm 1075,8)$ pg/ml auf $504,3 (\pm 528,6)$ pg/ml und der Plasma-Renin-Aktivität von $11,60 (\pm 7,57)$ ng/ml/h auf $5,38 (\pm 4,53)$ ng/ml/h beobachtet werden. Die mittlere Serum-Noradrenalin-Konzentration stieg hingegen nicht signifikant von $1866,0 (\pm 1101,1)$ pg/ml auf $2258,4 (\pm 2813,8)$ pg/ml an. In der Kontrollgruppe stiegen hingegen die Serum-Adrena-

lin-Konzentration und die Serum-Aldosteron-Konzentration an, während die Serum-Noradrenalin-Konzentration und die Plasma-Renin-Aktivität abnahmen. Eine statistische Signifikanz wurde hinsichtlich dieser Parameter verfehlt. Bezüglich der mittleren Differenzen dieser Laborparameter zeigten sich im Vergleich der beiden Gruppen ein nicht signifikanter Trend für einen Unterschied der Serum-Natrium-Konzentration sowie signifikante Unterschiede der Serum-Cystatin C-Konzentration, der Serum-Adrenalin-Konzentration und der Serum-Aldosteron-Konzentration (siehe Kap. 4.4.2.2).

In der Gesamtbetrachtung dieser Daten kann man aufgrund einer stärkeren Abnahme der Retentionsparameter, insbesondere der hinsichtlich der labordiagnostischen Beurteilung der Nierenfunktion gegenüber der Kreatinin-Konzentration als bisherigem Goldstandard überlegenen Serum-Cystatin C-Konzentration, auf eine stärkere Verbesserung der Nierenfunktion in der Interventionsgruppe schließen (Roos, Doust, Tett, & Kirkpatrick, 2007). Ferner zeigte sich eine stärkere Suppression des RAAS in der Interventionsgruppe. Gleichzeitig konnte man in der Interventionsgruppe allerdings eine weitere, wenn auch nicht signifikante, Erhöhung der Serum-Noradrenalin-Konzentration beobachten.

5.3.3.4 Hämodynamische Parameter im Therapieverlauf

Die Veränderungen verschiedener hämodynamischer Parameter bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites wurden nach der Entwicklung eines HRS sowie nach Behandlung eines HRS mehrfach untersucht. So kommt es nach Ruiz-del-Arbol et al. bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites, die ein HRS entwickeln, zu einem signifikanten Abfall von MAP und HZV, während in Bezug auf HF und SVR keine signifikanten Veränderungen gemessen werden konnten (Ruiz-del-Arbol et al., 2005). Nach Ortega et al. kommt es bei Patienten mit HRS nach einer Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin zu einem signifikanten Anstieg von MAP und ZVD, während bei Patienten, die eine Monotherapie mit Terlipressin erhalten haben, diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten (Ortega et al., 2002). Umgelter, Huber et al. untersuchten, welchen hämodynamischen Effekt eine Plasmaexpansion mit Albumin bei Patienten mit Leberzirrhose und Nierenversagen hat. Es konnte gezeigt werden, dass die Infusion von Albumin bei diesen Patienten zu einer signifikanten Zunahme von GEDI, HI und ZVD sowie zu einer signifikanten Abnahme des SVR führte (Umgelter, Wagner, et al., 2008).

In der vorliegenden Studie konnten in der Interventionsgruppe ein nicht signifikanter Abfall der mittleren HF von 90,8 (\pm 17,9) Schlägen/min auf 87,6 (\pm 16,1) Schläge/min und in der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg der mittleren HF von 77,4 (\pm 17,3) Schlägen/min auf 95,2 (\pm 21,2) Schläge/min beobachtet werden. Der mittlere MAP stieg in der Interventionsgruppe von 78,4 (\pm 13,9) mmHg auf 82,1 (\pm 9,1) mmHg und in der Kontrollgruppe von 79,6 (\pm 13,9) mmHg auf 85,3 (\pm 7,1) mmHg an, eine statistische Signifikanz wurde jeweils verfehlt. Hinsichtlich der mittleren Differenzen dieser hämodynamischen Parameter zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen lediglich ein signifikanter Unterschied der HF. Ferner konnten in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg des HI von 4,1 (\pm 1,4) l/min/m² auf 4,7 (\pm 1,1) l/min/m², ein nicht signifikanter Trend für einen Abfall des SVRI von 1318,8 (\pm 488,1) dyn*s*cm⁻⁵*m² auf 1149,0 (\pm 309,5) dyn*s*cm⁻⁵*m², ein nicht signifikanter Trend für einen Anstieg des GEDI von 763,5 (\pm 180,2) ml/m² auf 842,6 (\pm 141,1) ml/m² sowie ein nicht signifikanter Anstieg des ELWI von 9,0 (\pm 4,4) ml/kg auf 10,3 (\pm 2,8) ml/kg festgestellt werden.

Somit konnte der von Ortega et al. beobachtete Anstieg des MAP nach einer Kombinationstherapie aus einem Vasopressor und Albumin bestätigt werden. Diesbezüglich wurde eine statistische Signifikanz in beiden Gruppen jedoch verfehlt. Zusätzlich konnte in der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg der HF beobachtet werden, während die Patienten in der Interventionsgruppe einen leichten, nicht signifikanten Abfall der HF zeigten. Diese Beobachtungen sind mit der Annahme zu vereinbaren, dass bei den Patienten in der Interventionsgruppe im Gegensatz zu den Patienten in der Kontrollgruppe ein bestehender Volumenmangel behoben werden konnte. Die Patienten in der Kontrollgruppe könnten demnach aufgrund eines weiter bestehenden Volumenmangels durch einen Anstieg der HF gegengesteuert haben. In der Interventionsgruppe konnte überdies bestätigt werden, dass es nach Hämodynamik-gesteuerter Volumentherapie mit Albumin zu einem Anstieg des HI und des zentralen Blutvolumens gekommen ist.

5.3.3.5 Mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelte Parameter im Therapieverlauf

Da die Nachlast, welche durch den MAP und den SVRI beschrieben werden kann, bei Vasodilatation abfällt bzw. bei Vasokonstriktion ansteigt (siehe Kap. 1.1.2.5), können der

MAP und der SVRI als Orientierung für den Einsatz von Vasopressoren dienen. Gleichzeitig konnte ein hoher Baseline-SVRI als nützlicher Prädiktor für die Volumenreagibilität identifiziert werden. Der GEDI stellt hingegen einen geeigneten Indikator für die kardiale Vorlast dar (Umgelter, Wagner, et al., 2008). Daraus kann man folgern, dass Patienten mit initial niedrigem GEDI, hohem MAP und hohem SVRI eher von einer frühen Volumentherapie profitieren, während Patienten mit hohem Baseline-GEDI, niedrigem Baseline-MAP und niedrigem Baseline-SVRI eher auf frühe Gaben von Vasopressoren ansprechen. Patient Nummer 1 hatte einen Baseline-GEDI von 588 ml/m^2 , einen Baseline-MAP von 56 mmHg sowie einen Baseline-SVRI von $884 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ und wurde in den ersten drei Tagen nach Studieneinschluss mit durchschnittlich $0,92 \text{ g Albumin/kgKG}$ therapiert. Patient Nummer 1 erhielt in den ersten 3 Tagen nach Studieneinschluss keine Vasopressoren. Patient Nummer 26 hatte hingegen initial einen GEDI von 1044 ml/m^2 , einen MAP von 70 mmHg sowie einen SVRI von $691 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ und erhielt in den ersten drei Tagen nach Studieneinschluss durchschnittlich $0,46 \text{ g Albumin/kgKG}$. Des Weiteren wurden ab dem Zeitpunkt 1/2 $500 \mu\text{g Noradrenalin/h}$, ab dem Zeitpunkt 1/3 $625 \mu\text{g Noradrenalin/h}$ und $0,35 \text{ mg Terlipressin/h}$, ab dem Zeitpunkt 2/1 $687,5 \mu\text{g Noradrenalin/h}$ und $0,08 \text{ mg Terlipressin/h}$ sowie ab dem Zeitpunkt 3/1 $437,5 \mu\text{g Noradrenalin/h}$ appliziert. Sowohl Patient Nummer 1 als auch Patient Nummer 26 konnten den primären Endpunkt erreichen sowie den gesamten Beobachtungszeitraum überleben.

5.3.4 Therapieverlauf

5.3.4.1 Nebenwirkungen

Im Rahmen einer Studie nach Boyer et al., in der die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin gegen die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Albumin bei Patienten mit HRS evaluiert wurde (siehe Kap. 1.2.5.1), entwickelten 10 von 93 Patienten (10,8 %), die eine Kombinationstherapie erhielten, bzw. 7 von 95 Patienten (7,4 %), die nur mit Albumin behandelt wurden, im Therapieverlauf ein Lungenödem (Boyer et al., 2016). In der vorliegenden Studie konnte im Therapieverlauf hingegen in der Interventionsgruppe bei keinem der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 1 von 9 Patienten (11,1%) ein Lungenödem diagnostiziert werden. Dies weist darauf hin, dass

eine Hämodynamik-gesteuerte Albuminapplikation eine bessere Kontrolle einer Hypervolämie bzw. einer pulmonalen Überwässerung erlaubt.

Nach einer Metaanalyse von Salerno et al. entwickelten 43 von 209 (20,6 %) der Patienten mit HRS, die mit einer Kombinationstherapie aus Albumin und Terlipressin therapiert wurden, therapieassoziierte Nebenwirkungen (Salerno et al., 2007). Verschiedene Pilotstudien lieferten Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie aus Noradrenalin und Albumin bei Patienten mit HRS genauso sicher ist wie eine Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin (Alessandria et al., 2007; Duvoux et al., 2002).

5.3.4.2 Rezidive

Fabrizi et al. führten eine Metaanalyse zu der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin bei Patienten mit HRS durch. Demnach kam es bei 55 % der Patienten, die eine Rückbildung eines HRS erreichen konnten, zu einem Rezidiv (Fabrizi, Dixit, & Martin, 2006). In der vorliegenden Studie kam es bei 3 von 6 Patienten (50%) in der Interventionsgruppe, die eine Rückbildung des HRS erreichen konnten, zu einem Rezidiv. Der langfristige Therapieerfolg in der Interventionsgruppe scheint hinsichtlich der Entwicklung von Rezidiven also vergleichbar zu sein.

5.3.4.3 Überleben

Vor der Etablierung verschiedener therapeutischer Ansätze wurde das mediane Überleben für Patienten mit Typ 1 HRS mit 1,7 Wochen und für Patienten mit Typ 2 HRS mit 6 bis 12 Monaten angegeben (Gines et al., 1993; Rodés et al., 1975; Salerno et al., 1993). Boyer et al. gaben für Patienten mit Typ 1 HRS, die mit einer Kombinationstherapie aus Terlipressin und Albumin bzw. nur mit Albumin therapiert wurden, eine mediane Überlebenszeit von 23,8 Tagen bzw. 20,7 Tagen an (Boyer et al., 2016). Nach einer Metaanalyse von Salerno et al. betrug die Überlebensrate von Patienten mit HRS, die mit Vasopressoren und Albumin behandelt wurden, vier Wochen nach Studieneinschluss 43 %. (Salerno et al., 2007) In der vorliegenden Studie betrug die Überlebensrate vier Wochen nach Studieneinschluss in der Interventionsgruppe 68,8 % und in der Kontrollgruppe 66,7 % und lag somit jeweils über der 4-Wochen-Überlebensrate nach Salerno et al.

(siehe Kap. 4.5.3). Die auf den gesamten Beobachtungszeitpunkt bezogene Überlebensrate betrug in der vorliegenden Studie in der Interventionsgruppe 50 % und in der Kontrollgruppe 33,3 %.

5.3.4.4 Todesursachen

Die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit HRS sind nach Alessandria et al. Leber- und Nierenversagen, bakterielle Infektionen und gastrointestinale Blutungen (Alessandria et al., 2005). In der Interventionsgruppe sind 5 von 8 Patienten (62,5 %) und in der Kontrollgruppe 1 von 6 Patienten (16,7 %) an einem Multiorganversagen verstorben. Bei 1 von 8 Patienten (12,5 %) in der Interventionsgruppe bzw. 3 von 6 Patienten (50 %) in der Kontrollgruppe war eine bakterielle Infektion die Todesursache. 1 von 8 Patienten (12,5 %) in der Interventionsgruppe bzw. 1 von 6 Patienten (16,7 %) in der Kontrollgruppe sind nach gastrointestinaler Blutung verstorben. 1 von 8 Patienten (12,5 %) in der Interventionsgruppe erlag den Folgen einer intrakraniellen Blutung. 1 von 6 Patienten (16,7 %) in der Kontrollgruppe verstarb nach der Entwicklung eines terminalen Hirnödems. Die von Alessandria et al. gemachten Angaben zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit HRS konnten somit bestätigt werden.

5.3.4.5 Lebertransplantationen

Nach einer Metaanalyse von Fabrizi et al. konnten 15 von 154 Patienten (9,7 %) mit einem HRS, die mit Terlipressin therapiert wurden, einer Lebertransplantation zugeführt werden. Dabei überlebten alle transplantierten Patienten den gesamten Beobachtungszeitraum (Fabrizi et al., 2006). In der vorliegenden Studie konnten in der Interventionsgruppe bei 2 von 16 Patienten (12,5 %) bzw. in der Kontrollgruppe bei 1 von 9 Patienten (11,1 %) eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Alle transplantierten Patienten überlebten den gesamten Beobachtungszeitraum. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich der durchgeführten Transplantationen vergleichbar.

5.4 Limitationen

Als primärer bzw. sekundärer Endpunkt wurde jeweils eine Kombination aus der Rückbildung eines HRS bzw. eines partiellen Ansprechens gemäß den Definitionen des ICA

von 2007 mit einem Überleben ohne Dialyse für länger als 28 Tage ohne durchgeführte Lebertransplantation innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss definiert (siehe Kap. 3.6). Die beiden Bedingungen, innerhalb von 28 Tagen keine Dialyse und innerhalb von 14 Tagen keine Lebertransplantation erhalten zu haben, wurden formuliert, um eine mögliche Verzerrung des Endergebnisses zu verhindern. Da die beiden Endpunkte direkt mit der Entwicklung der Serum-Kreatinin-Konzentration verknüpft sind, könnte andernfalls eine Verfälschung der Effekte der medikamentösen Therapie durch erfolgte Dialysen und Lebertransplantationen nicht ausgeschlossen werden. Die zugrundeliegende Schwierigkeit bei der Formulierung der Endpunkte bestand darin, relevante Endpunkte zu finden, die gleichzeitig möglichst frei von Confoundern sein sollten (siehe Abb. 60). Eine Vielzahl von Bedingungen hätte dabei zu einer mangelnden Relevanz des Endpunktes geführt, während eine Vielzahl von Confoundern zu einer starken Verfälschung des jeweiligen Endpunktes hätte führen können.

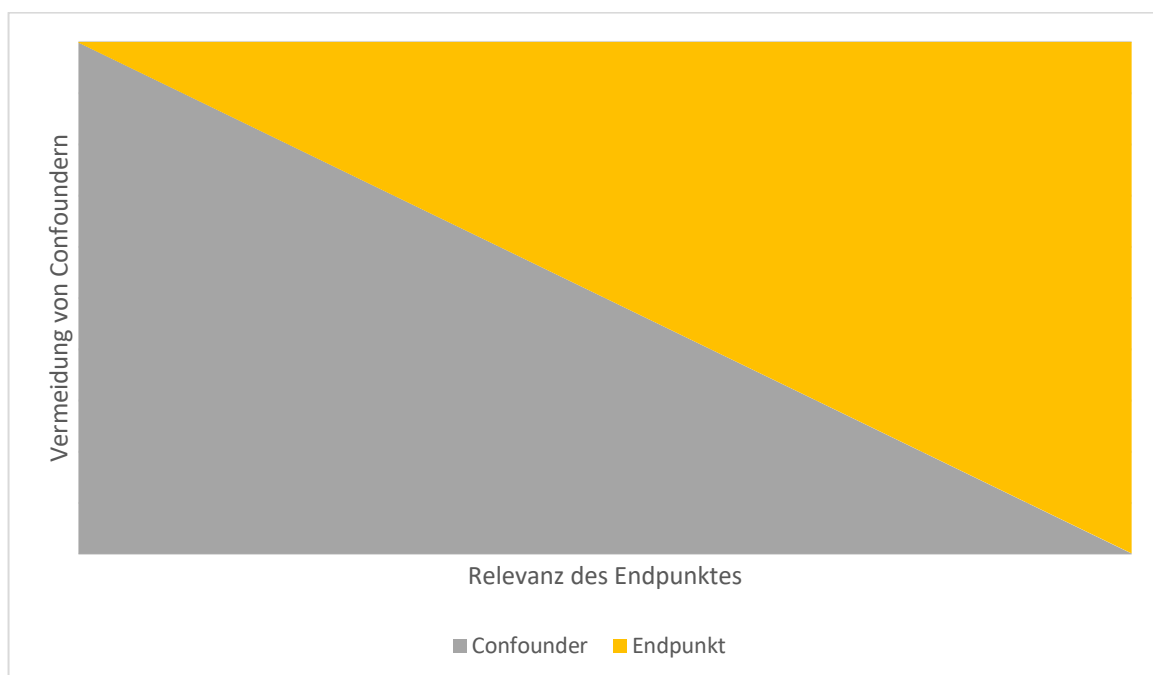


Abbildung 60: Studienendpunkte

Die Analyse der Ergebnisse erfolgte im Sinne einer Per-Protocol-Analyse. Das heißt, dass bei der Auswertung der Ergebnisse nur Patienten berücksichtigt wurden, die nicht von dem Prüfplan abgewichen sind. Dabei wurden drei Patienten aus der Interventionsgruppe und zwei Patienten aus der Kontrollgruppe bei der Per-Protocol-Analyse nicht

berücksichtigt, da diese entweder innerhalb von 24 Stunden nach Studieneinschluss dialysiert wurden oder innerhalb von 14 Tagen nach Studieneinschluss einer Lebertransplantation zugeführt wurden (siehe Kap. 3.3). Bei Per-Protocol-Analysen kann es gemäß eines „Attrition Bias“ aufgrund der nachträglich ausgeschlossenen Studienteilnehmer zu einer Verzerrung der ermittelten Ergebnisse kommen, da die durch Randomisierung entstandenen Patientengruppen nachträglich beeinflusst wurden. Gleichzeitig wird aufgrund der nachträglichen Ausschlüsse jedoch eine bessere Abschätzung der therapeutischen Wirksamkeit ermöglicht.

Die zur Analyse des Therapieerfolgs verwendeten statistischen Tests wiesen aufgrund der geringen Fallzahl eine limitierte Aussagekraft bzw. statistische Power auf (siehe Kap. 4.4).

In einer Kreuztabelle, in der zwischen den beiden Gruppen verglichen wurde, wie viele der jeweiligen Patienten den primären Endpunkt erreichen konnten, hatten weniger als 80% der Zellen eine erwartete Häufigkeit ≥ 5 (siehe Kap. 4.4.1). Dies spricht gegen die Verwendung des χ^2 -Tests und für die Verwendung des Exakten Tests nach Fisher bei dem Vergleich der Häufigkeitsverteilung zum Erreichen des primären Endpunktes zwischen den beiden Gruppen.

Die Korrektur der Serum-Kreatinin-Konzentrationen bei Patienten, die innerhalb von sieben Tagen nach Studieneinschluss dialysiert wurden, führt zu einer Beeinflussung der Serum-Kreatinin-Konzentrationen im Therapieverlauf (siehe Kap. 4.4.2.1). Auch diesbezüglich kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

5.5 Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, im Sinne einer Pilotstudie einen eventuellen Vorteil einer frühzeitigen Hämodynamik-gesteuerten Volumentherapie des HRS gegenüber dem konventionellen Vorgehen zu identifizieren. Die gemachten Beobachtungen sollten aufgrund der geringen Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse durch Folgestudien mit größerer Fallzahl verifiziert werden. Eine Inzidenz des primären Endpunktes (siehe Kap. 3.6) von 40% in der Interventionsgruppe und von 5% in der Kontrollgruppe

sowie eine statistische Power von 80% vorausgesetzt, sollten bei einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 nach Verwendung des χ^2 -Tests 27 Patienten pro Gruppe eingeschlossen werden.

In einer Folgestudie sollte ferner der Stellenwert einer frühen Thermodilutions-gesteuerten Therapie mit Vasopressoren untersucht werden. Mit dem MAP und dem SVRI stehen dabei zwei Parameter zur Verfügung, deren kontinuierliche Erfassung zu einer optimierten Steuerung der Therapie mit Vasopressoren beitragen kann. Dabei sollten sowohl Cut-Off-Werte für frühe Vasopressorgaben definiert werden als auch Thermodilution-orientierte Terlipressinmengen und/oder Noradrenalinmengen festgelegt werden, um gleichzeitig eine optimale Wirksamkeit der Therapie mit Vasopressoren und eine bessere Kontrolle von Nebenwirkungen zu erzielen. Die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen (siehe Kap. 5.3.3.5) sprechen dafür, dass Patienten mit einem Baseline-MAP ≤ 70 mmHg und einem SVRI ≤ 800 dyn*s*cm⁻⁵*m² von einer frühen Therapie mit Vasopressoren profitieren. Diese Patienten sollten somit in einer Folgestudie bei fehlenden Zeichen einer Hypovolämie und nicht vorliegender SBP zu Therapiebeginn nicht das RACEHORSE-Therapieprotokoll (siehe Kap. 3.4.3) durchlaufen, sondern zunächst Vasopressoren erhalten. Patienten, die eine Hämodynamik-gesteuerte Volumentherapie entsprechend des RACEHORSE-Therapieprotokolls erhielten, sollten ebenfalls mit Vasopressoren therapiert werden, falls diese ein frühes Ansprechen im Sinne eines Abfalls der Serum-Kreatinin-Konzentration um >25% nach zwei Tagen (Salerno et al., 2007) verfehlt haben (siehe Abb. 61).

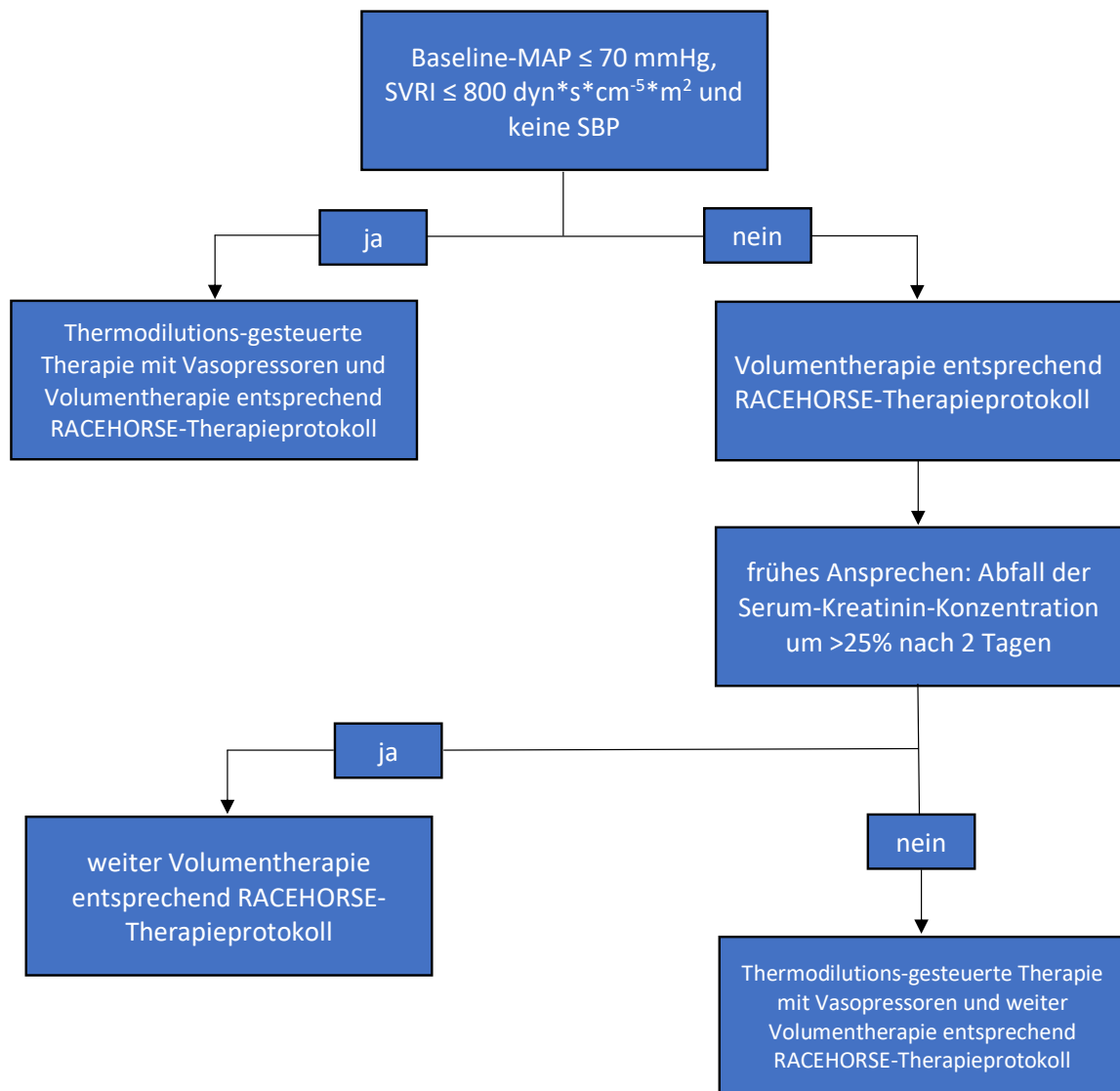


Abbildung 61: Mögliches Vorgehen Folgestudie

6 Zusammenfassung

Vor der Einführung einer wirksamen Therapie betrug die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Leberzirrhose nach der Entwicklung eines Typ 1 HRS 1,7 Wochen bzw. nach der Entwicklung eines Typ 2 HRS sechs bis zwölf Monate. Die sehr schlechte Prognose von Patienten mit einem Typ 1 HRS konnte durch eine Kombinationstherapie aus Albumin und Vasopressoren mit einer medianen Überlebenszeit von 23,8 Tage verbessert werden. Die einzige Therapiemöglichkeit, die bei Patienten mit Typ 1 HRS ein langfristiges Überleben sicherstellen kann, ist weiterhin eine Lebertransplantation. Aufgrund des eingeschränkten Angebots an Spenderorganen besteht das Hauptziel einer

medikamentösen Therapie bei Patienten mit Typ 1 HRS in der Verbesserung des Kurzzeitüberlebens zur Überbrückung der Wartezeit bis zu einer Lebertransplantation. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach der Rückbildung eines Typ 1 HRS ein verbessertes Kurzzeitüberleben haben.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Stellenwert einer frühen Häodynamik-gesteuerten Volumentherapie bei Patienten mit HRS gegenüber dem konventionellen Vorgehen untersucht. Dafür wurden ursprünglich 30 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und auf eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Nach der Analyse der Daten von 25 Patienten entsprechend einer Per-Protocol-Analyse konnte hinsichtlich der Rückbildung eines HRS mittels exaktem Test nach Fisher ein nicht signifikanter Trend für einen Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Während in der Interventionsgruppe 6 von 16 Patienten (37,5 %) Patienten eine Rückbildung eines HRS erreichen konnten, konnte in der Kontrollgruppe bei 0 von 9 Patienten (0 %) eine Rückbildung eines HRS beobachtet werden. Außerdem konnte nur in der Interventionsgruppe ein signifikanter Abfall der Serum-Aldosteron-Konzentration und der Plasma-Renin-Aktivität gezeigt werden, was für eine Normalisierung des RAAS infolge der Häodynamik-gesteuerten Volumentherapie spricht. Ferner konnte beobachtet werden, dass es in der Interventionsgruppe infolge der Therapie zu einem signifikanten Anstieg des HI infolge der Volumentherapie gekommen ist. In der Interventionsgruppe konnten 11 von 16 Patienten (68,8 %) und in der Kontrollgruppe 6 von 9 Patienten (66,7 %) 28 Tage nach Studieneinschluss überleben. Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum überlebten in der Interventionsgruppe 8 von 16 Patienten (50 %) und in der Kontrollgruppe 3 von 9 Patienten (33,3 %). Somit war der Anteil der überlebenden Patienten in der Interventionsgruppe jeweils größer. Bezüglich dieser Unterschiede wurde eine statistische Signifikanz jedoch verfehlt. Die mediane Überlebenszeit betrug hingegen 32 Tage in der Interventionsgruppe und 94 Tage in der Kontrollgruppe.

Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten im Mittel pro Kilogramm Körpergewicht weniger Albumin als die Patienten in der Kontrollgruppe. Daraus lässt sich bei vergleichbaren Vasopressor-Applikationen die Schlussfolgerung ziehen, dass das bessere

Therapieansprechen in der Interventionsgruppe nicht auf höhere Albuminmengen zurückzuführen ist, sondern auf eine gezieltere Volumentherapie, die den Volumenstatus des jeweiligen Patienten berücksichtigt und durch modernes hämodynamisches Monitoring ermöglicht wird.

Die vorliegende Studie sollte aufgrund der niedrigen Fallzahl und der damit verbundenen geringen Power der verwendeten statistischen Tests als eine Pilotstudie verstanden werden. Die Ergebnisse sollten daher durch Folgestudien mit größerer Fallzahl bestätigt werden. Letztlich zeigten einzelne Patienten, die einen niedrigen Baseline-MAP sowie einen niedrigen Baseline-SVRI hatten, nach einer frühen Therapie mit Vasopressoren ein gutes Therapieansprechen. Der Stellenwert einer frühen Hämodynamik-gesteuerten Therapie mit Vasopressoren sollte daher ebenfalls in einer Folgestudie systematisch untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- Akriviadis, E., Botla, R., Briggs, W., Han, S., Reynolds, T., & Shakil, O. (2000). Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, *119*(6), 1637-1648.
- Alam, I., Bass, N. M., LaBerge, J. M., Ring, E. J., & Somberg, K. A. (1995). Treatment of hepatorenal syndrome with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Gastroenterology*, *108*(4), A1024.
- Alessandria, C., Ottobrelli, A., Debernardi-Venon, W., Todros, L., Cerenzia, M. T., Martini, S., Balzola, F., Morgando, A., Rizzetto, M., & Marzano, A. (2007). Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *Journal of Hepatology*, *47*(4), 499-505.
- Alessandria, C., Ozdogan, O., Guevara, M., Restuccia, T., Jimenez, W., Arroyo, V., Rodes, J., & Gines, P. (2005). MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology*, *41*(6), 1282-1289.
- Angeli, P., Gines, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., Moreau, R., Jalan, R., Sarin, S. K., Piano, S., Moore, K., Lee, S. S., Durand, F., Salerno, F., Caraceni, P., Kim, W. R., Arroyo, V., & Garcia-Tsao, G. (2015). Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*, *62*(4), 968-974.
- Angeli, P., Volpin, R., Gerunda, G., Craighero, R., Roner, P., Merenda, R., Amodio, P., Sticca, A., Caregaro, L., Maffei-Faccioli, A., & Gatta, A. (1999). Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*, *29*(6), 1690-1697.
- Arroyo, V., Fernandez, J., & Gines, P. (2008). Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Seminars in Liver Disease*, *28*(1), 81-95.
- Arroyo, V., Gines, P., Gerbes, A. L., Dudley, F. J., Gentilini, P., Laffi, G., Reynolds, T. B., Ring-Larsen, H., & Scholmerich, J. (1996). Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*, *23*(1), 164-176.
- Arroyo, V., Guevara, M., & Gines, P. (2002). Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*, *122*(6), 1658-1676.
- Berkenstadt, H., Margalit, N., Hadani, M., Friedman, Z., Segal, E., Villa, Y., & Perel, A. (2001). Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia and Analgesia*, *92*(4), 984-989.
- Binanay, C., Califf, R. M., Hasselblad, V., O'Connor, C. M., Shah, M. R., Sopko, G., Stevenson, L. W., Francis, G. S., Leier, C. V., Miller, L. W., Investigators, E., & Coordinators, E. S. (2005). Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*, *294*(13), 1625-1633.
- Bosch, J., Arroyo, V., Betriu, A., Mas, A., Carrilho, F., Rivera, F., Navarro-Lopez, F., & Rodes, J. (1980). Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology*, *78*(1), 92-99.
- Boyer, T. D., Sanyal, A. J., Garcia-Tsao, G., Blei, A., Carl, D., Bexon, A. S., Teuber, P., & Terlipressin Study, G. (2011). Predictors of response to terlipressin plus albumin

- in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *Journal of Hepatology*, 55(2), 315-321.
- Boyer, T. D., Sanyal, A. J., Wong, F., Frederick, R. T., Lake, J. R., O'Leary, J. G., Ganger, D., Jamil, K., & Pappas, S. C. (2016). Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology*, 150(7), 1579-1589.e1572.
- Bresing, K. A., Textor, J., Perz, J., Schiedermaier, P., Raab, P., Strunk, H., Klehr, H. U., Kramer, H. J., Spengler, U., Schild, H., & Sauerbruch, T. (2000). Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*, 47(2), 288-295.
- Burchardi, H., Larsen, R., Kuhlen, R., Jauch, K.-W., & Schölmerich, J. (2008). *Die Intensivmedizin* (10 ed.). Berlin: Springer.
- Dagher, L., & Moore, K. (2001). The hepatorenal syndrome. *Gut*, 49(5), 729-737.
- Dancygier, H. (2003). *Klinische Hepatologie* (1 ed.). Berlin: Springer.
- de Carvalho, J. R., Villela-Nogueira, C. A., Luiz, R. R., Guzzo, P. L., da Silva Rosa, J. M., Rocha, E., Moraes Coelho, H. S., & de Mello Perez, R. (2012). Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(3), e21-26.
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Coccia, C., Pompei, L., Di Marco, P., Vilaridi, V., & Pietropaoli, P. (2003). Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 50(7), 707-711.
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Pompei, L., Coccia, C., & Pietropaoli, P. (2002). Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *British Journal of Anaesthesia*, 88(3), 350-356.
- Duvoux, C., Zanditenas, D., Hezode, C., Chauvat, A., Monin, J. L., Roudot-Thoraval, F., Mallat, A., & Dhumeaux, D. (2002). Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*, 36(2), 374-380.
- Eisenberg, P. R., Hansbrough, J. R., Anderson, D., & Schuster, D. P. (1987). A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *American Review of Respiratory Disease*, 136(3), 662-668.
- Fabrizi, F., Dixit, V., & Martin, P. (2006). Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24(6), 935-944.
- Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Bayerlein, J., & Goetz, A. E. (2005). Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 17(4), 241-248.
- Fernandez, J., Navasa, M., Garcia-Pagan, J. C., J, G. A., Jimenez, W., Bosch, J., & Arroyo, V. (2004). Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Hepatology*, 41(3), 384-390.
- Fick, A. (1870). Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitz. Physik. Med. Ges*, 2, 16.

- Follo, A., Llovet, J. M., Navasa, M., Planas, R., Forns, X., Francitorra, A., Rimola, A., Gassull, M. A., Arroyo, V., & Rodes, J. (1994). Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*, *20*(6), 1495-1501.
- Francoz, C., Prie, D., Abdelrazek, W., Moreau, R., Mandot, A., Belghiti, J., Valla, D., & Durand, F. (2010). Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transplantation*, *16*(10), 1169-1177.
- Frank, O. (1899). Die Grundform des arteriellen Pulses: Erste Abhandlung, mathematische Analyse. *Zeitschrift für Biologie*, *37*, 483-526.
- Frank, O. (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie. *Zeitschrift für Biologie*, *90*, 405-409.
- Friedman, Z., Berkenstadt, H., Margalit, N., Sega, E., & Perel, A. (2002). Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. *European Journal of Anaesthesiology*, *19*(5), 337-340.
- Gerbes, A. L., & Gulberg, V. (2005). Benefit of TIPS for patients with refractory or recidivant ascites: serum bilirubin may make the difference. *Hepatology*, *41*(1), 217.
- Gerbes, A. L., Gülberg, V., Sauerbruch, T., Wiest, R., Appenrodt, B., Bahr, M. J., Dollinger, M. M., Rössle, M., & Schepke, M. (2011). S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, *49*.
- Gines, A., Escorsell, A., Gines, P., Salo, J., Jimenez, W., Inglada, L., Navasa, M., Claria, J., Rimola, A., Arroyo, V., & et al. (1993). Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*, *105*(1), 229-236.
- Godje, O., Friedl, R., & Hannekum, A. (2001). Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Medical Science Monitor*, *7*(6), 1344-1350.
- Gonwa, T. A., Morris, C. A., Goldstein, R. M., Husberg, B. S., & Klintmalm, G. B. (1991). Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation*, *51*(2), 428-430.
- Guevara, M., Gines, P., Bandi, J. C., Gilabert, R., Sort, P., Jimenez, W., Garcia-Pagan, J. C., Bosch, J., Arroyo, V., & Rodes, J. (1998). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*, *28*(2), 416-422.
- Guevara, M., Gines, P., Fernandez-Esparrach, G., Sort, P., Salmeron, J. M., Jimenez, W., Arroyo, V., & Rodes, J. (1998). Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology*, *27*(1), 35-41.
- Gulberg, V., Bilzer, M., & Gerbes, A. L. (1999). Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*, *30*(4), 870-875.
- Hecker, R., & Sherlock, S. (1956). Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*, *271*(6953), 1121-1125.
- Helwig, F. C., & Schulz, C. B. (1932). A liver kidney syndrome. Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gynec Obst*, *55*, 570-580.

- Hoefl, A., Metzler, H., & Pasch, T. (2008). *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin* (1 ed.). Berlin: Springer.
- Huber, W., Ritzer, B., Lenz, T., Beitz, M., Lahmer, T., Messer, M., Schmid, R., & Henschel, B. (2015). Association of central venous pressure with intra-abdominal pressure, mean airway pressure and hemodynamics: an observational study. *Intensive Care Med Exp*, 3(Suppl 1).
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337-359.
- Huber, W., Umgelter, A., Eckel, F., Saur, D., Mayr, M., Geisler, F., Retzer-Lidl, M., Bajbouj, M., Schmidt, C., & Schmid, R. M. (2005). Das hepatorenale Syndrom: Hämodynamik und Behandlung mit Hydratation, Terlipressin oder Acetylcystein. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 43, 10.
- Jansen, J. R., Wesseling, K. H., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European Heart Journal*, 11 Suppl I, 26-32.
- Janssens, U., Jung, C., Hennersdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., Ebel, H., Graf, T., Thiele, H., Kelm, M., & Simonis, G. (2016). Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, 10(3), 149-169.
- Joannidis, M., Metnitz, B., Bauer, P., Schusterschitz, N., Moreno, R., Druml, W., & Metnitz, P. G. (2009). Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Medicine*, 35(10), 1692-1702.
- Kellum, J. A., Lameire, N., & Group, K. A. G. W. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care (London, England)*, 17(1), 204.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829.
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C., & Parrillo, J. E. (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine*, 32(3), 691-699.
- Marik, P. E., Wood, K., & Starzl, T. E. (2006). The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 21(2), 478-482.
- Marino, P. L. (2014). *The ICU Book* (4 ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Martin, P. Y., Gines, P., & Schrier, R. W. (1998). Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 339(8), 533-541.
- Marx, G., Muhl, E., Zacharowski, K., & Zeuzem, S. (2015). *Die Intensivmedizin* (12 ed.). Berlin: Springer.
- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., & Levin, A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, 11(2), R31.
- Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J. L. (2000). Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute

- circulatory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), 134-138.
- Mielck, F., Buhre, W., Hanekop, G., Tirilomis, T., Hilgers, R., & Sonntag, H. (2003). Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 17(2), 211-216.
- Montoliu, S., Balleste, B., Planas, R., Alvarez, M. A., Rivera, M., Miquel, M., Masnou, H., Cirera, I., Morillas, R. M., Coll, S., Sala, M., Garcia-Retortillo, M., Canete, N., & Sola, R. (2010). Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(7), 616-622; quiz e680.
- Moore, K., Wendon, J., Frazer, M., Karani, J., Williams, R., & Badr, K. (1992). Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *New England Journal of Medicine*, 327(25), 1774-1778.
- Moreau, R., Durand, F., Poynard, T., Duhamel, C., Cervoni, J. P., Ichai, P., Abergel, A., Halimi, C., Pauwels, M., Bronowicki, J. P., Giostra, E., Fleurot, C., Gurnot, D., Nouel, O., Renard, P., Rivoal, M., Blanc, P., Coumaros, D., Ducloux, S., Levy, S., Pariente, A., Perarnau, J. M., Roche, J., Scribe-Outtas, M., Valla, D., Bernard, B., Samuel, D., Butel, J., Hadengue, A., Platek, A., Lebrec, D., & Cadranel, J. F. (2002). Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*, 122(4), 923-930.
- Mulkay, J. P., Louis, H., Donckier, V., Bourgeois, N., Adler, M., Deviere, J., & Le Moine, O. (2001). Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 64(1), 15-19.
- Nair, S., Verma, S., & Thuluvath, P. J. (2002). Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 35(5), 1179-1185.
- Navasa, M., Feu, F., Garcia-Pagan, J. C., Jimenez, W., Llach, J., Rimola, A., Bosch, J., & Rodes, J. (1993). Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 17(3), 355-360.
- Navasa, M., Follo, A., Filella, X., Jimenez, W., Francitorra, A., Planas, R., Rimola, A., Arroyo, V., & Rodes, J. (1998). Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*, 27(5), 1227-1232.
- Orr, T. G., & Helwig, F. C. (1939). LIVER TRAUMA AND THE HEPATORENAL SYNDROME. *Annals of Surgery*, 110(4), 682-692.
- Ortega, R., Gines, P., Uriz, J., Cardenas, A., Calahorra, B., De Las Heras, D., Guevara, M., Bataller, R., Jimenez, W., Arroyo, V., & Rodes, J. (2002). Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*, 36(4 Pt 1), 941-948.
- Perez-Ayuso, R. M., Arroyo, V., Camps, J., Rimola, A., Gaya, J., Costa, J., Rivera, F., & Rodes, J. (1984). Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney International*, 26(1), 72-80.
- Piano, S., Rosi, S., Maresio, G., Fasolato, S., Cavallin, M., Romano, A., Morando, F., Gola, E., Frigo, A. C., Gatta, A., & Angeli, P. (2013). Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *Journal of Hepatology*, 59(3), 482-489.

- Plass, D., Vos, T., Hornberg, C., Scheidt-Nave, C., Zeeb, H., & Kramer, A. (2014). Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Dtsch Arztebl Int*, *111*(38), 629-638.
- Pulsion Medical Systems SE. (2013). Häodynamisches Monitoring. Retrieved from http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Education/Workshop_Presentation/PULSIONWorkshop_D_PiCCOTechnologie.ppt on 12.03.2013.
- Pulsion Medical Systems SE. (2014). PiCCO-Technologie. Retrieved from http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/CritCare_DE/PiCCO_Brochure_MPI8102DE_R04_300714_einzellow.pdf on 09.03.2015.
- Rimola, A., Gavaler, J. S., Schade, R. R., el-Lankany, S., Starzl, T. E., & Van Thiel, D. H. (1987). Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*, *93*(1), 148-156.
- Rimola, A., Gines, P., Arroyo, V., Camps, J., Perez-Ayuso, R. M., Quintero, E., Gaya, J., Rivera, F., & Rodes, J. (1986). Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *Journal of Hepatology*, *3*(1), 111-117.
- Rodés, J., Bosch, J., & Arroyo, V. (1975). Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal*, *51*(598), 492-497.
- Roos, J. F., Doust, J., Tett, S. E., & Kirkpatrick, C. M. (2007). Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clinical Biochemistry*, *40*(5-6), 383-391.
- Ros, J., Claria, J., Jimenez, W., Bosch-Marce, M., Angeli, P., Arroyo, V., Rivera, F., & Rodes, J. (1995). Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology*, *22*(3), 915-920.
- Ruiz-del-Arbol, L., Monescillo, A., Arocena, C., Valer, P., Gines, P., Moreira, V., Milicua, J. M., Jimenez, W., & Arroyo, V. (2005). Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, *42*(2), 439-447.
- Sakka, S. G., Klein, M., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2002). Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, *122*(6), 2080-2086.
- Sakka, S. G., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (1999). Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, *25*(8), 843-846.
- Sakka, S. G., Ruhl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Medicine*, *26*(2), 180-187.
- Salerno, F., Borroni, G., Moser, P., Badalamenti, S., Cassara, L., Maggi, A., Fusini, M., & Cesana, B. (1993). Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *American Journal of Gastroenterology*, *88*(4), 514-519.
- Salerno, F., Gerbes, A., Gines, P., Wong, F., & Arroyo, V. (2007). Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*, *56*(9), 1310-1318.
- Salerno, F., Navickis, R. J., & Wilkes, M. M. (2015). Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, *15*, 167.
- Salo, J., Gines, A., Anibarro, L., Jimenez, W., Bataller, R., Claria, J., Gines, P., Rivera, F., Arroyo, V., & Rodes, J. (1995). Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention

- and normal supine plasma renin, aldosterone, and norepinephrine levels. *Hepatology*, 22(2), 479-487.
- Sanyal, A. J., Boyer, T., Garcia-Tsao, G., Regenstein, F., Rossaro, L., Appenrodt, B., Blei, A., Gulberg, V., Sigal, S., Teuber, P., & Terlipressin Study, G. (2008). A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, 134(5), 1360-1368.
- Saugel, B., Phillip, V., Gaa, J., Berger, H., Lersch, C., Schultheiss, C., Thies, P., Schneider, H., Hollthaler, J., Herrmann, A., Schmid, R. M., & Huber, W. (2012). Advanced hemodynamic monitoring before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: implications for selection of patients--a prospective study. *Radiology*, 262(1), 343-352.
- Seu, P., Wilkinson, A. H., Shaked, A., & Busuttil, R. W. (1991). The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. *American Surgeon*, 57(12), 806-809.
- Sort, P., Navasa, M., Arroyo, V., Aldeguer, X., Planas, R., Ruiz-del-Arbol, L., Castells, L., Vargas, V., Soriano, G., Guevara, M., Gines, P., & Rodes, J. (1999). Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New England Journal of Medicine*, 341(6), 403-409.
- Swan, H. J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., & Chonette, D. (1970). Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *New England Journal of Medicine*, 283(9), 447-451.
- Toledo, C., Salmeron, J. M., Rimola, A., Navasa, M., Arroyo, V., Llach, J., Gines, A., Gines, P., & Rodes, J. (1993). Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology*, 17(2), 251-257.
- Tu, K. H., Jenq, C. C., Tsai, M. H., Hsu, H. H., Chang, M. Y., Tian, Y. C., Hung, C. C., Fang, J. T., Yang, C. W., & Chen, Y. C. (2011). Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock*, 36(5), 445-450.
- Umgelter, A., Reindl, W., Wagner, K. S., Franzen, M., Stock, K., Schmid, R. M., & Huber, W. (2008). Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Critical Care (London, England)*, 12(1), R4.
- Umgelter, A., Wagner, K., Reindl, W., Nurtsch, N., Huber, W., & Schmid, R. M. (2008). Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study. *BMC Gastroenterology*, 8, 39.
- Uriz, J., Gines, P., Cardenas, A., Sort, P., Jimenez, W., Salmeron, J. M., Bataller, R., Mas, A., Navasa, M., Arroyo, V., & Rodes, J. (2000). Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *Journal of Hepatology*, 33(1), 43-48.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710.
- Wiest, R., & Groszmann, R. J. (1999). Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Seminars in Liver Disease*, 19(4), 411-426.

- Wilensky, A. O. (1939). Occurrence, distribution and pathogenesis of so-called liver death and/or the hepatorenal syndrome. *Archives of Surgery*, 38(4), 625-691.
- Wong, F., Moore, K., Dingemans, J., & Jalan, R. (2008). Lack of renal improvement with nonselective endothelin antagonism with tezosentan in type 2 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 47(1), 160-168.
- Wong, F., Pantea, L., & Sniderman, K. (2004). Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 40(1), 55-64.

8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Huber für den Themenvorschlag, die Geduld, die konstruktiven Gespräche sowie die freundliche Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

Dem Pflegepersonal sowie den Ärztinnen und Ärzten auf der Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar danke ich für die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meiner Familie für die moralische Unterstützung, den Rückhalt und Zuspruch bedanken.