



RUOLO DELLA TERLIPRESSINA NELLA TERAPIA DELLA SINDROME EPATORENALE

Silvia Forcellini, Fabio Fabbian

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Clinica Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Arcispedale S. Anna", Ferrara

The role of terlipressin in hepatorenal syndrome

Hepatorenal syndrome (HRS) is a severe complication in patients with end-stage liver disease. It consists of functional renal vasoconstriction leading to severe reduction of the glomerular filtration rate. In some patients the renal failure shows a rapidly progressive course, a clinical pattern known as type 1 HRS. In other cases the renal failure is less severe and remains stable for months, a condition known as type 2 HRS. HRS is pathogenically related to disturbances in circulatory function, mainly characterized by marked arterial vasodilation of the splanchnic circulation, triggered by portal hypertension. This vasodilation may result in effective arterial underfilling, with subsequent activation of vasoconstrictor systems including the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system, as well as hypersecretion of arginine vasopressin. These compensatory mechanisms may lead to renal failure due to the increase in intrarenal resistance and hypoperfusion. Although the available data are derived from studies including a limited number of patients mainly affected by type 1 HRS, vasoconstrictor drugs, in particular the vasopressin analog terlipressin, seem to be the most effective approach for the management of HRS. Associated with albumin infusion, these drugs have been shown to lead to reduced mortality and improved renal function in type 1 HRS. This is particularly true in HRS patients awaiting liver transplantation in whom the vasoconstrictor drugs appear to be the "bridging" therapy of choice. Finally, their use has been shown to be safe, and side effects usually disappear after dose reduction.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Cirrhosis,
Systemic
vascular
resistance,
Hepato-
renal-syndrome,
Terlipressin

PAROLE CHIAVE:

Cirrosi,
Resistenze
vascolari
sistemiche,
Sindrome
epatorenale,
Terlipressina

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Silvia Forcellini
Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale
Sezione di Clinica Medica
Azienda Ospedaliera-Universitaria
"Arcispedale S. Anna"
Corso Giovecca 203
44100 Ferrara
e-mail: silviaforcellini@hotmail.it

INTRODUZIONE

La sindrome epatorenale (hepatorenal-syndrome, HRS) è caratterizzata da un quadro di insufficienza renale acuta su base funzionale che consegue a marcate alterazioni della circolazione splancica e sistemica nei pazienti affetti da cirrosi epatica avanzata (1). Complica il 20% dei casi dopo 1 anno di malattia e il 40% dei casi dopo 5 anni.

La terlipressina è un farmaco ad azione vasoconstrictiva, utilizzato da molti anni nel trattamento dei sanguinamenti da varici esofagee (2). Il ruolo della terlipressina nella terapia nella HRS non è, invece, ancora del tutto chiarito.

Scopo di questo lavoro è di analizzare i dati ricavati

dalle più recenti metanalisi sul ruolo di questo peptide nel trattamento della HRS.

MECCANISMI FISIO-PATOLOGICI

Nella cirrosi epatica ascitogena si sviluppano profonde alterazioni dello stato circolatorio imputate alla ipertensione portale. La vasodilatazione splancica consegue al rilascio di fattori ad azione vasodilatatoria come l'ossido nitrico, il monossido di carbonio e i cannabinoidi endogeni, che producono una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche (3, 4).

In una prima fase, quando l'ipertensione portale è ancora moderata, l'incremento della gittata cardiaca

compensa la riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, mantenendo la pressione arteriosa e il volume arterioso effettivo nel range di normalità. Al contrario nelle fasi più avanzate, quando l'ipertensione portale aumenta e le resistenze vascolari si riducono, l'incremento della gittata non riesce più a compensare per mantenere un'adeguata perfusione periferica (3, 4).

L'attivazione di meccanismi di compensazione, come il sistema renina-angiotensina-aldosterone, il sistema nervoso simpatico e il rilascio dell'ormone antidiuretico, determinano vasocostrizione sistemica, ipoperfusione renale, ritenzione di sodio e liquidi con la formazione di edemi e ascite (3, 4).

Queste sono le ragioni dello sviluppo di insufficienza renale e spiegano il motivo per cui il rene è di solito normofunzionante nei pazienti cirrotici senza ascite (1).

La HRS può insorgere spontaneamente o essere innescata da eventi precipitanti che portano a riduzione del volume circolante efficace come processi infettivi, abbondanti paracentesi evacuative, perdite gastrointestinali (5) (Fig. 1).

Particolarmente temuta è la HRS innescata dalla peritonite batterica spontanea. L'infiammazione indotta dal processo infettivo sembra in grado di incrementare i livelli di citochine pro-infiammatorie con produzione di mediatori vasoattivi (6). L'ipovolemia rappresenta la situazione più comune predisponente all'insufficienza renale acuta in pazienti affetti da cirrosi epatica ascitogena. Le emorragie (in particolare del tratto gastrointestinale), le perdite renali conseguenti all'eccessivo dosaggio della terapia diuretica e la diarrea (eccessiva somministrazione di lattulosio), sono le cause più frequenti di deplezione idrica (5).

CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI

Attualmente non esistono parametri clinici e/o di laboratorio specifici per la diagnosi di HRS. I criteri utilizzati per la diagnosi si basano, quindi, sulla esclusione di possibili cause alternative di insufficienza renale acuta (7).

Nella HRS, a differenza dell'insufficienza renale acuta ipovolemica, la sospensione del diuretico per almeno 2 giorni e l'espansione dei volumi tramite albumina 1g/kg/die, non determina il miglioramento della funzionalità renale.

La presenza di proteinuria nelle 24 h superiore a 500 mg, microematuria e alterazioni rilevate all'ecografia renale, devono indurre il sospetto di sovrapposizione di patologia renale parenchimale.

È necessario, inoltre, escludere che il peggioramento della funzione renale sia conseguente all'utilizzo di FANS, aminoglicosidici e altri farmaci ad azione nefrotossica. Inoltre l'ecografia renale non deve eviden-

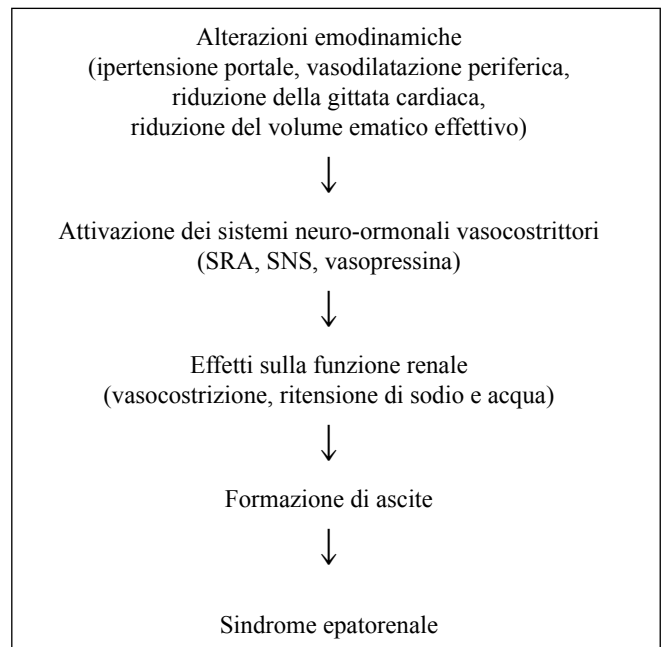


Fig. 1 - Patogenesi della sindrome epatorenale e possibili eventi scatenanti

ziare segni di patologia ostruttiva renale (7).

La HRS viene classificata in 2 tipi. Il tipo-1 è caratterizzato da una rapida progressione dell'insufficienza renale, determinata da un raddoppio dei valori di creatinemia al di sopra di 2.5 mg/dL (226 μmol/L) in meno di due settimane, è spesso preceduta da un evento precipitante, ed è associata a un rapido deterioramento dello stato circolatorio con ipotensione arteriosa e scompenso multiorgano (7).

Il tipo-2 si caratterizza per un peggioramento più lento dell'insufficienza renale con incremento moderato della creatinina serica (creatinemia da 1.5 a 2.5 mg/dL o 133 a 226 μmol/L). Si associa più frequentemente all'ascite refrattaria e la prognosi di questi pazienti è generalmente migliore rispetto al tipo-1 con una sopravvivenza media di 6 mesi, mentre nella HRS tipo-1 la sopravvivenza media è 1 mese (7).

TEST DI VERIFICA

1) Nella cirrosi epatica:

- Le resistenze sistemiche si riducono
- Le resistenze sistemiche aumentano
- Le resistenze a carico della circolazione splancica aumentano
- Le resistenze a carico delle arterie renali si riducono
- a + d.

2) Qual è un evento precipitante particolarmente temibile nella HRS?

- a. Paracentesi evacuative ripetute
- b. Perdite gastrointestinali
- c. Peritonite batterica spontanea
- d. Stipsi ostinata
- e. Ischemia intestinale.

3) La HRS tipo-1:

- a. È caratterizzata da un peggioramento lento e progressivo della funzione renale con incremento moderato della creatinina serica
- b. Si associa più frequentemente ad ascite refrattaria
- c. Il paziente ha una sopravvivenza media di 6 circa mesi
- d. Si può associare a ipotensione arteriosa e scompenso multiorgano
- e. b + c.

TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELL'HRS

Sulla base della conoscenza degli aspetti fisiopatologici, l'approccio terapeutico più appropriato alla HRS è rappresentato dall'utilizzo di farmaci ad azione vasocostrittiva (1, 8, 9).

Diversi studi hanno dimostrato che gli analoghi della vasopressina, sono efficaci in circa il 40-50% dei pazienti con HRS (10, 11).

La midodrina (generalmente associato all'octreotide) e la norepinefrina potrebbero essere due validi farmaci vasocostrittori, ma gli studi attuali non sono sufficienti per chiarirne la reale efficacia (12).

La terlipressina è il vasocostrittore al momento maggiormente utilizzato nella terapia della HRS, in associazione all'albumina per via endovenosa. La loro combinazione determina una remissione dall'insufficienza renale acuta in circa il 46% dei casi (13). Al contrario, il momento ottimale in cui iniziare la terapia vasocostrittiva, l'influenza e i dosaggi di albumina non sono dati ancora accertati (13).

La dose di albumina raccomandata, in questi casi, è di 1g/kg il primo giorno, seguita da 20-40 g/die nei giorni successivi. La somministrazione endovenosa di albumina (1 g/kg peso corporeo/die ai giorni 1 e 3) ha un ruolo significativo nel trattamento della peritonite batterica spontanea associata ad azotemia >30 mg/dL, creatinina >1 mg/dL, bilirubina >4 mg/dL (14, 15).

L'unica terapia, in grado, tuttavia di modificare significativamente la sopravvivenza a lungo termine in questi pazienti è il trapianto di fegato. I pazienti affetti da HRS sottoposti a trapianto, presentano maggiori complicanze, aumentata mortalità e tempi più lunghi

di degenza nelle unità di terapia intensiva, rispetto ai pazienti trapiantati non affetti da HRS (16, 17). Ciò nonostante la sopravvivenza media a 3 anni è buona: 60% nei trapiantati con pregressa HRS vs 70-80% nei trapiantati senza pregressa HRS (18, 19). Il maggior limite al trapianto di fegato, oltre alla scarsa disponibilità di organi, è l'elevata mortalità prima del trapianto, in particolare dei pazienti con HRS-tipo-1. L'introduzione del *Model End-stage Liver Disease* (MELD score) ha parzialmente migliorato la prognosi, garantendo a questi pazienti elevata priorità nelle liste di attesa (19). I farmaci vasocostrittori svolgono, in questo contesto, un ruolo centrale per il prolungamento della sopravvivenza e quindi nell'aumentare le probabilità di essere sottoposti a trapianto di fegato (19). Trattamenti alternativi possibili, nei soggetti scarsamente responsivi alla terapia con vasocostrittori, sono gli shunt porto-sistemici intraepatici transgiugulari (TIPS) e l'emodialisi. Il posizionamento di TIPS può determinare una riduzione dell'ipertensione portale con incremento della gittata cardiaca e dell'espansione volêmica (20). L'effetto sulla circolazione splancica e su quella sistemica, rappresenta il meccanismo con cui i TIPS possono migliorare la perfusione renale e la funzionalità renale. Il loro utilizzo è tuttavia gravato da un'aumentata incidenza di encefalopatia porto-sistemica, e non è stato evidenziato un miglioramento nella sopravvivenza (21).

Anche il ruolo dell'emodialisi nel trattamento della HRS non è stato ancora del tutto chiarito; complicanze come ipotensione arteriosa, sanguinamenti e infezioni sono particolarmente frequenti in questi pazienti (1). Non essendoci dati definitivi sull'efficacia della terapia sostitutiva renale, è ragionevole partire con l'utilizzo di farmaci vasocostrittori associati all'albumina e riservare l'emodialisi solo nei casi di mancata risposta alla terapia medica e/o all'insorgenza acuta di complicanze come iperkalemia, acidosi metabolica, sovraccarico di volume (22).

TERLIPRESSINA: EFFETTI SULL'EMODINAMICA SISTEMICA ED EPATICA

La terlipressina (1-triglicil-8-lisina-vasopressina) è un analogo naturale dell'ormone Arginina Vasopressina (AVP), che agisce come vasocostrittore attraverso la stimolazione dei recettori V1 localizzati sulla muscolatura liscia delle arterie splancniche (23).

Con la sua azione si contrappone allo stato circolatorio iperdinamico, conseguente alla vasodilatazione splancnica, che porta ad un incremento della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca, e alla riduzione della pressione arteriosa media (24, 25).

In un recente studio effettuato su 28 pazienti affetti da cirrosi, dopo 30 minuti dall'infusione di terlipressina 1

mg, si rilevava un incremento della pressione arteriosa media e delle resistenze vascolari sistemiche rispettivamente del 17 e 36%, con decremento della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca dell'11 e 12%, rispetto al gruppo di controllo. Sul versante epatico, alla somministrazione di terlipressina, corrispondeva una riduzione del flusso venoso portale del 30% e delle resistenze arteriose intraepatiche, con un incremento del 31% della velocità arteriosa media (26) (Tab. I).

TERLIPRESSINA: EFFETTI SULL'EMODINAMICA RENALE

L'effetto antidiuretico della terlipressina, determinato almeno in acuto, dalla sua azione AVP-simile (27-30), viene superato nella somministrazione del farmaco a lungo termine, con effetti renali caratterizzati dalla riduzione della creatinemia serica e dall'incremento della diuresi (31, 32). L'incremento della pressione media arteriosa porterebbe all'aumento della perfusione renale con riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La riduzione di questa attività vasoconstrictrice induce una riduzione delle resistenze vascolari renali determinando l'incremento del flusso plasmatico renale e quindi del filtrato glomerulare (26, 27, 33, 34).

Nei pazienti cirrotici i valori di AVP endogeni risultano, peraltro, elevati, in conseguenza di una elevata stimolazione barocettoriale indotta dal ridotto volume ematico efficace. La terlipressina probabilmente riduce la stimolazione barocettoriale attraverso l'incremento della pressione arteriosa media con riduzione dell'effetto antidiuretico (27).

TEST DI VERIFICA

4) Qual è la terapia più efficace nel modificare la prognosi a lungo termine dei pazienti affetti da HRS?

- Trapianto di fegato
- TIPS
- Terlipressina associata ad albumina a dosaggio di 1 g/kg/die poi seguita da albumina 20-40 g/die
- Emodialisi associata a terlipressina.

5) In un recente lavoro effettuato su 28 pazienti affetti da HRS dopo la somministrazione di terlipressina è stata evidenziata:

- Riduzione della pressione arteriosa media e aumento delle resistenze vascolari sistemiche
- Riduzione della pressione arteriosa media e riduzione delle resistenze vascolari sistemiche

TABELLA I - RIASSUNTO SULLE MODIFICAZIONI SISTEMICHE, EPATICHE E RENALI INDOTTE DALLA TERLIPRESSINA

	Dopo 30 minuti dalla somministrazione di 1 mg terlipressina
Pressione arteriosa media	aumentata
Frequenza cardiaca	ridotta
Gittata cardiaca	ridotta
Resistenze vascolari sistemiche	aumentate
Flusso venoso portale	ridotto
Resistenza arteriose renali	ridotta
Attività reninica plasmatica	ridotta
Concentrazione plasmatica di aldosterone	ridotta
Arginino vasopressina	aumentata

- Aumento del flusso venoso portale
- Riduzione del flusso venoso portale e delle resistenze arteriose intraepatiche.

6) Nei pazienti cirrotici:

- I valori di AVP endogeni sono aumentati
- I valori di AVP endogeni sono invariati
- I valori di AVP endogeni sono ridotti
- Si assiste ad una soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico.

IMPIEGO CLINICO DELLA TERLIPRESSINA

Alcune metanalisi hanno studiato l'efficacia clinica della terlipressina nella HRS. È necessario, tuttavia sottolineare alcuni aspetti comuni alla maggior parte dei lavori.

A) La maggior parte dei dati al momento disponibili si basa su pazienti affetti da HRS tipo-1. I risultati inerenti l'efficacia della terlipressina nella HRS tipo-2 risultano ancora incerti.

B) Nei pazienti studiati, all'utilizzo della terlipressina sono stati associati approcci terapeutici aggiuntivi come albumina, plasma fresco, cimetidina; il ruolo di questi co-interventi deve essere ancora chiarito.

C) I dosaggi di terlipressina utilizzati come schema terapeutico nella maggior parte degli studi, è simile. I dosaggi attualmente raccomandati sono di 0.5-1 mg ogni 4-6 h. In caso di mancata risposta il dosaggio può essere raddoppiato ogni 2 giorni, fino a un massi-

TABELLA II - METANALISI SULL'EFFETTO DI TERLIPRESSINA CON ALBUMINA VS ALBUMINA IN PAZIENTI AFFETTI DA HRS. GLI OUTCOME ANALIZZATI SONO LA REMISSIONE DALLA HRS E IL MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE

Risoluzione della HRS	Rischio relativo (95% CI)
Martin-Llahi 2008	9.00 [1.24-65.41]
Neri 2008	4.20 [1.87-9.44]
Sanyal 2008	2.71, [1.24-5.94]
Solanki 2003	11.00, [0.67-179.29]
Totale (95% CI)	3.76 [2.21-6.39]
Miglioramento della funzione renale	
Martin-Llahi 2008	5.00 [1.23-20.35]
Neri 2008	1.56 [1.14-2.14]
Sanyal 2008	1.60 [0.8-3.22]
Solanki 2003	11.00 [0.67-3.22]
Totale (95% CI)	2.00 [1.11-3.62]

mo di 12 mg/die. In presenza di risposta alla terapia tale schema può essere mantenuto per una durata di circa 14 giorni.

La revisione della *Cochrane Collaboration* del 2009 ha incluso nella sua metanalisi tre studi randomizzati, per un totale di 48 pazienti affetti da HRS (35). I *trial* inclusi utilizzavano schemi di trattamento simili per dosaggio e durata, e avevano criteri di inclusione comparabili. Tutti gli studi raccomandavano il concomitante utilizzo di albumina e utilizzavano trattamenti aggiuntivi.

I risultati dei *trial* riportavano nei soggetti trattati con terlipressina una riduzione della mortalità del 34% con incremento della *clearance* della creatinina di 21 mL/min, decremento della creatinina serica di 2.4 mg/dL (219 µmol/L), e incremento del flusso urinario di 685 mL/die. In tutte le analisi l'eterogeneità tra i *trial* risultava statisticamente significativa, e quando venivano utilizzati i modelli *random effect* l'efficacia della terlipressina rimaneva significativa sulla creatinina serica, ma non sulla *clearance* della creatinina e sul flusso urinario (36-38).

Nel gruppo trattato con terlipressina si evidenziava un'aumentata incidenza di eventi avversi, come crampi addominali e aritmie cardiache. Tali dati suggerivano la necessità di un attento monitoraggio nei pazienti affetti da cardiopatie (39).

I dati della revisione *Cochrane* sull'efficacia della terlipressina sono quindi promettenti. Il limite più im-

portante della *review* rimane, tuttavia, il basso numero di *trial* inclusi e la breve durata del trattamento e del *follow-up*, aspetti che rendono i dati ottenuti non ancora definitivi per una risposta certa sulla reale efficacia del farmaco.

Altre metanalisi supportano l'utilizzo della terlipressina come terapia della HRS. Fabrizi et al. (40) nel 2006 avevano analizzato 10 *report* provenienti da 11 *trial* clinici valutando come *outcome* primario la responsività al farmaco e come *outcome* secondario l'incidenza di recidiva dopo la sospensione del farmaco.

I dati segnalavano un effetto positivo della terlipressina, con una percentuale di *responder* pari al 52% (95% CI, 42-61). Tale effetto si rifletteva su un aumento della sopravvivenza dei *responder* vs i *non responder*.

Alla sospensione del farmaco corrispondeva, tuttavia, una forte tendenza alla recidiva con una ricorrenza della HRS nei *responder* del 0.56 (95% CI, 0.26; 0.87). La metanalisi confermava la presenza di eventi avversi e tra gli effetti collaterali più comuni si segnalavano dolore addominale, aritmie cardiache autolimitanti, necrosi cutanea, broncospasmo e diarrea. Gli eventi avversi regredivano, tuttavia, con la riduzione del dosaggio del farmaco e in nessun caso è stata necessaria la sospensione del trattamento.

Un ulteriore lavoro del 2009 di Gluud et al. (41) ha incluso 10 studi clinici randomizzati, per un totale di 134 pazienti analizzati, la maggior parte dei quali affetti da HRS tipo-1. È stata valutata l'efficacia dei farmaci vasocostrittori (terlipressina, octreotide e noradrenalina) utilizzati da soli o in associazione all'albumina, sulla mortalità totale (*outcome* primario) e sulla creatinemia. I dati provenienti dai quattro studi clinici (31, 32, 37, 42) che analizzavano l'effetto della terlipressina, segnalavano che quest'ultima, usata da sola o associata all'albumina e paragonata a nessun trattamento o alla sola albumina, riduceva la mortalità, incrementava la proporzione di pazienti in remissione e migliorava la funzione renale (Tab. II). La metanalisi confermava nei soggetti trattati con terlipressina ed albumina un incremento di eventi avversi rispetto al gruppo di controllo, come ipertensione arteriosa, aritmie cardiache, infarto del miocardio, ischemia periferica e intestinale.

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON TERLIPRESSINA

In una recente metanalisi che ha analizzato 223 pazienti affetti da HRS tipo-1 sono stati riportati effetti collaterali nel 45.3% del gruppo di pazienti trattati con terlipressina. Tra le complicanze severe che hanno reso necessaria la sospensione del farmaco sono stati segnalati l'infarto miocardico, l'ischemia intestinale, la *livedo reticularis*, l'ischemia periferica

e l'ipertensione arteriosa severa; tali complicanze sono state segnalate solo nel 10.3% dei pazienti trattati con terlipressina (43).

PREDITORI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA CON TERLIPRESSINA E ALBUMINA

Nel 2009, Nazar et al. (44) hanno analizzato quali potessero essere gli eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento con terlipressina ed albumina in 39 pazienti affetti da HRS tipo-1. In 16 su 39 pazienti (46%), trattati con terlipressina, veniva descritta una riduzione della creatininemia al di sotto di 1.5 mg/dL, mentre in 2 soggetti, pur presentandosi una riduzione della creatininemia, i valori di fine trattamento rimanevano al di sopra di 1.5 mg/dL. La recidiva di malattia veniva segnalata in 5 pazienti.

La risposta al trattamento rifletteva anche un miglioramento dell'emodinamica con incremento della pressione arteriosa media, riduzione della stimolazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Lo studio confermava che l'associazione della terapia terlipressina ed albumina è causa di eventi avversi, in particolare di tipo cardiovascolare e ischemico.

Solo due fattori erano in grado di predire in modo indipendente la risposta alla terapia, la bilirubina serica al di sotto di 10 mg/dL e l'incremento della pressione arteriosa media dopo tre giorni di trattamento (Tab. III). La percentuale di risposta nei pazienti con valori di bilirubinemia $>$ o $<$ di 10 mg/dL era rispettivamente del 13 e 67%. I pazienti che presentavano un incremento della MAP superiore a 5 mmHg dopo tre giorni di trattamento, avevano una percentuale di risposta alla terapia del 73% rispetto al 36% di quelli che non raggiungeva tale valore. Sette pazienti su 7 con valori di bilirubinemia serica $<$ 10 mg/dL e che presentavano incremento della MAP $>$ a 5 mmHg rispondeva al trattamento con terlipressina e albumina. Al contrario solo 1 paziente degli 11 con bilirubinemia $>$ 10 mg/dL e incremento della MAP $<$ 5 mmHg, presentava risposta alla terapia (44).

CONCLUSIONI

La HRS rappresenta una complicanza frequente nei pazienti affetti da cirrosi epatica avanzata con prognosi particolarmente severa. Le metanalisi suggeriscono che i farmaci vasocostrittori sembrano svolgere un ruolo importante nel miglioramento della sopravvivenza di questi pazienti, grazie al loro effetto sulla circolazione splancica e sull'emodinamica sistemica. Sono stati comunque evidenziati alcuni limiti, in primo luogo, la maggior parte dei dati al momento disponibili riguardano pazienti affetti da HRS tipo-1. I pazienti affetti da HRS tipo-2 non sono stati studiati in modo approfondito, inoltre i risultati a nostra disposizione provengono da lavori caratterizzati da piccoli gruppi con *follow-up* breve, eterogeneità di durata e trattamento ed incertezza del ruolo effettivo dei cointerventi utilizzati.

La terlipressina nella HRS tipo-1 può fungere da trattamento ponte aumentando le probabilità dei pazienti in lista di raggiungere il trapianto di fegato. L'utilizzo di terlipressina risulta infine relativamente sicuro con effetti avversi generalmente reversibili alla riduzione del dosaggio del farmaco senza necessità di sospensione della terapia.

TEST DI VERIFICA

7) Quali sono gli effetti collaterali più frequenti (e temibili) associati alla somministrazione di terlipressina?

- Scompenso iperglicemico
- Encefalopatia porto-sistemica
- Aritmie cardiache e ischemia intestinale
- Ipotensione arteriosa
- Ipertensione arteriosa.

8) Quali sono i principali fattori predittivi di risposta alla somministrazione di terlipressina?

- Δ MAP $<$ 5 mmHg
- Δ MAP $>$ 5 mmHg e bilirubina serica tot $<$ a 10 mg/dL
- Δ MAP $<$ 5 mmHg e bilirubina serica $>$ a 10 mg/dL
- Bilirubina serica totale $<$ a 10 mg/dL
- Bilirubina serica $>$ a 10 mg/dL.

TABELLA III - VARIABILI INDIPENDENTEMENTE ASSOCIATE ALLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON TERLIPRESSINA E ALBUMINA IN PAZIENTI HRS TIPO-1

Variabili	Odds ratio	95% CI	P
Bilirubinemia serica	0.901	0.834-0.974	0.009
Δ MAP a 3 giorni $>$ 5 mmHg	9.482	1.007-89.316	0.049

9) Quale affermazione sulla terlipressina è corretta?

- a. Dagli studi effettuati il farmaco non è risultato sufficientemente sicuro nel trattamento della HRS per i gravi effetti collaterali che ne possono derivare
- b. Poiché la terlipressina è stata studiata solo su pazienti affetti da HRS tipo-1, i risultati non sono sufficientemente validi per il suo utilizzo nella HRS
- c. La terlipressina è un analogo della AVP che agisce sulla circolazione sistemica determinando una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e determinando quindi un aumento della pressione arteriosa media
- d. La somministrazione di terlipressina svolge un ruolo importante nella sopravvivenza dei pazienti affetti da HRS e quindi nella possibilità di raggiungere l'intervento di trapianto di fegato
- e. b + d.

le su base funzionale. In alcuni pazienti l'insufficienza renale presenta un decorso rapidamente progressivo, determinando il quadro clinico della HRS tipo 1. In altri casi l'insufficienza renale è meno severa, rimanendo stabile per mesi e configurando la condizione clinica nota come HRS tipo 2. La HRS consegue a marcate alterazioni emodinamiche che causano vasodilatazione splancica con successiva riduzione della pressione arteriosa media e della gittata cardiaca e attivazione di meccanismi compensatori come il sistema renina-angiotensina, il sistema nervoso simpatico e l'ipersecrezione di arginina-vasopressina. Questi meccanismi possono portare all'incremento delle resistenze renali con conseguente ipoperfusione ed evoluzione verso la HRS. Sebbene i dati provengano da studi di piccole dimensioni e siano disponibili prevalentemente per pazienti affetti da HRS tipo 1, i farmaci vasocostrittori e in modo particolare la terlipressina, rappresentano un valido approccio terapeutico. Associati all'infusione di albumina, questi farmaci sono in grado di incrementare la sopravvivenza e migliorare la funzionalità renale, aumentando la possibilità per i pazienti in attesa di trapianto di fegato di raggiungere l'intervento. Il loro utilizzo si è rivelato inoltre relativamente sicuro, con effetti collaterali generalmente reversibili alla sola riduzione dei dosaggi.

RIASSUNTO

Una delle più temute complicanze della cirrosi epatica ascitogena è la sindrome epatorenale (HRS), caratterizzata da un rapido deterioramento della funzione renale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-90.
2. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 53-64.
3. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-41.
4. Ros J, Clària J, To-Figueras J, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 85-93.
5. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-6.
6. Wiesl R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-33.
7. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-8.
8. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4637-47.
9. Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: The time has arrived. *Hepatology* 2007; 46: 1685-7.
10. Kiser TH, Fish DN, Obritsch MD, Jung R, MacLaren R, Parikh CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1813-20.
11. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-30.
12. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80.
13. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 2064-77.
14. Garcia-Tsao G, Lim JK. Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1802-29.
15. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J*

- Hepatol 2000; 32: 142-53.
16. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51: 428-30.
 17. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361-5.
 18. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type-1 hepatorenal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 478-82.
 19. Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, et al. Impact of implementation of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 754-61.
 20. Brensing KA, Textor J, Perez J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47: 288-95.
 21. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: current status. *Gastroenterology* 2003; 124: 1700-10.
 22. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004; 26: 563-8.
 23. Hirasawa A, Shibata K, Kotosai K, Tsujimoto G. Cloning, functional expression and tissue distribution of human cDNA for the vascular-type vasopressin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 72-9.
 24. Møller S, Hansen EF, Becker U, Brinch K, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 2000; 20: 51-9.
 25. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 631-5.
 26. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1791-7.
 27. Krag A, Bendtsen EB, Pedersen EB, Holstein-Rathlou NH, Møller S. Effects of terlipressin on the aquaretic system: evidence of antidiuretic effects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F1295-300.
 28. Fenton RA, Knepper MA. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev* 2007; 87: 1083-112.
 29. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 2006; 105: 599-612.
 30. Rai T, Sekine K, Kanno K, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel protein in human and rat. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1357-62.
 31. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara MN, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-9.
 32. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-8.
 33. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-7.
 34. Gadano A, Moreau R, Vachier F, et al. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1229-34.
 35. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. The Cochrane Collaboration. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005162.
 36. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, et al. Beneficial effects on the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565-70.
 37. Solanky P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152-6.
 38. Yang YZ, Dan ZL, Liu NZ, et al. Efficacy of terlipressin in treatment of liver cirrhosis with hepatorenal syndrome. *J Intensive Care Med* 2001; 7: 123-5.
 39. Medel J, Boccara G, Van de Steen E, Bertrand M, Godet G, Coriat P. Terlipressin for treating intraoperative hypotension: can it unmask myocardial ischemia? *Anasth Analg* 2001; 93: 53-5.
 40. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 935-44.
 41. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 576-84.
 42. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 830-5.
 43. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Jan 14. [Epub ahead of print].
 44. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2009; 51: 219-26.