

Sommario

1	SINDROME EPATORENALE: DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI.....	9
2	PATOGENESI DELLA SINDROME EPATORENALE	13
2.1	Ipertensione portale.....	13
2.2	Alterazioni circolatorie periferiche.....	14
2.3	Attivazione del sistema nervoso simpatico.....	14
2.4	Rilascio di mediatori chimici	14
3	LINEE GUIDA DELL'EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER PER LA GESTIONE DELLA SINDROME EPATORENALE	16
3.1	Misure generali di supporto.....	16
3.2	Terapie specifiche.....	17
4	I FARMACI VASOCOSTRITTORI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME EPATORENALE.....	18
4.1	La terlipressina nel trattamento della SER.....	21
5	SCOPO DEL LAVORO.....	23
6	TERLIPRESSINA + ALBUMINA VERSUS MIDODRINA + OCTREOTIDE + ALBUMINA NEL TRATTAMENTO DELLA SER TIPO 1 NEI PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA:	

STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO.....	24
6.1 Criteri di inclusione	24
6.2 Criteri di esclusione	24
6.3 “End points” primari e secondari.....	25
6.4 Criteri per la sospensione del trattamento.....	25
6.5 Descrizione dei trattamenti.....	25
6.6 Valutazione della risposta	27
7 RISULTATI- PRIMA PARTE DELLO STUDIO	28
8 LA TERLIPRESSINA IN INFUSIONE CONTINUA E’ LO SCHEMA POSOLOGICO PIÙ ADEGUATO PER IL TRATTAMENTO DELLA SER TIPO 1 NEI PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO CONTROLLATO.....	29
9 RISULTATI- SECONDA PARTE DELLO STUDIO	30
10 RECIDIVA, TERAPIA A LUNGO TERMINE E SCORE MELD: CRITERI DI PRIORITA' NELL’ALLOCAZIONE DEGLI ORGANI NEI PAZIENTI IN LISTA PER LT.....	31
11 DISCUSSIONE.....	32
12 CONCLUSIONI.....	37
13 BIBLIOGRAFIA.....	42

RIASSUNTO

La sindrome epatorenale (SER) è una complicanza delle epatopatie croniche avanzate e complicate dall'ipertensione portale ma anche delle insufficienze epatiche acute (ad esempio epatite acuta alcolica), ed è caratterizzata da una compromissione della funzione renale e da importanti alterazioni non solo dell'emodinamica splancnica (epatica in primis e secondariamente renale) ma anche della circolazione sistemica e della funzione dei sistemi vasoattivi endogeni. A livello renale si verifica una marcata vasocostrizione che esita in una riduzione della filtrazione glomerulare (GFR, glomerular filtration rate); a livello splancnico si verifica viceversa una marcata vasodilatazione che esita nella riduzione delle resistenze periferiche con conseguente ipotensione.

Poiché la SER è caratterizzata dalla riduzione della GFR a causa della riduzione del flusso plasmatico renale per la riduzione della volemia efficace, è intuitivo che un trattamento efficace dovrebbe aumentare la volemia efficace in modo da migliorare il flusso plasmatico al rene; e poiché la riduzione della volemia efficace è dovuta all'aumento delle resistenze periferiche, il cardine del trattamento della SER è rappresentato dai farmaci vasocostrittori in associazione ai plasma expanders.

I farmaci vasocostrittori utilizzati nel trattamento della SER includono gli analoghi della vasopressina (ornipressina e terlipressina), gli analoghi della somatostatina (octreotide) e gli agonisti alfa-adrenergici (midodrina e noradrenalina) sempre associati all'albumina come plasma expanders.

Con il nostro lavoro ci siamo posti tre obiettivi: 1) confrontare l'efficacia della terlipressina, somministrata in infusione continua ed associata all'albumina, *versus* midodrina per os + octreotide s.c. + albumina nel trattamento della SER tipo 1 nei pazienti con cirrosi epatica; 2) confrontare la terlipressina somministrata in boli e.v. *versus* la terlipressina somministrata in infusione continua

nel trattamento della SER tipo 1 nei pazienti con cirrosi epatica; 3) valutare l'efficacia e la tollerabilità della terapia a lungo termine nei pazienti con recidiva di SER alla sospensione della terapia, in relazione al problema del trapianto di fegato (LT, liver transplantation) e nella fattispecie dei criteri di priorità nell'allocazione degli organi nei pazienti in lista per LT.

La terlipressina è stata somministrata alla dose iniziale di 3 mg/24 ore in infusione continua ev e progressivamente aumentata fino 12 mg/24ore in caso di assenza di risposta o risposta parziale a 48 ore. Unitamente alla terlipressina è stata somministrata albumina umana al 20% alla dose di 1g/Kg di peso corporeo, il primo giorno e, successivamente alla dose 20-40g/die. La midodrina è stata impiegata alla dose iniziale di 7.5 mg ogni 8 ore per via orale e progressivamente aumentata fino a 12.5 mg ogni 8 ore in caso di assenza di risposta o risposta parziale. L'octreotide è stato impiegato alla dose iniziale di 100 µg ogni 8 ore per via sottocutanea e progressivamente aumentato fino a 200 100 µg ogni 8 ore. Unitamente alla midodrina è stata somministrata albumina umana al 20% alla dose di 1g/Kg di peso corporeo, il primo giorno, e successivamente alla dose 20-40g/die. Sono stati a tutt'oggi inclusi nello studio 34 pazienti, dei quali 22 sono stati randomizzati a terlipressina + albumina (gruppo A) e 12 a midodrina + octreotide + albumina (gruppo B). Nel gruppo A abbiamo osservato una risposta completa in 13 pazienti su 22 (59.1%), una risposta parziale in 5 pazienti su 22 (22.7%), nessuna risposta in 4 pazienti su 22 (18.2%). Nel gruppo B abbiamo osservato una risposta completa in 2 pazienti su 12 (16.7%), una risposta parziale in 3 pazienti su 12 (25%), nessuna risposta in 7 pazienti su 12 (58.3%). La differenza nella risposta completa ai due trattamenti è risultata statisticamente significativa ($p= 0.0098$). Nei due gruppi di pazienti non abbiamo invece osservato una differenza significativa nella risposta parziale e nell'assenza di risposta al trattamento, mentre significativa è risultata la differenza tra risposta completa più risposta parziale nei due gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda la seconda parte dello studio, sono stati inclusi 37 pazienti cirrotici, di età compresa tra 18 e 75 anni, nei quali è stata formulata la diagnosi di SER di tipo 1 o di tipo 2 con

creatininemia superiore a 2.5 mg/dl. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere boli ev di terlipressina (gruppo A) o terlipressina in infusione continua (gruppo B). La dose iniziale di terlipressina è stata di 0.5 mg/4 ore nel gruppo A e 2 mg/24 ore nel gruppo B e progressivamente aumentata, in caso di assenza di risposta o di risposta parziale, come segue: 0.5→1→2 mg/4 h ore nel gruppo A; 2→4→8→12 mg/24 ore nel gruppo B. Unitamente alla terlipressina è stata somministrata albumina umana al 20% alla dose di 1g/Kg di peso corporeo, il primo giorno e, successivamente alla dose 20-40g/die. Abbiamo osservato una risposta completa in 9 pazienti su 18 (50%) nel gruppo A ed in 14 pazienti su 19 (73.7%) nel gruppo B. La dose media efficace di terlipressina è risultata minore nei pazienti del gruppo B che nei pazienti del gruppo A (2.7 ± 0.3 mg vs 4.5 ± 0.7 mg, $p < 0.05$); da sottolineare inoltre che 10 dei 14 pazienti con risposta completa del gruppo B hanno risposto alla dose iniziale di 2 mg/24 ore. Gli eventi avversi severi sono risultati più frequenti nei pazienti del gruppo A che nei pazienti del gruppo B (44.4% vs 26.3%, $p = 0.05$).

La sopravvivenza a 2 mesi è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda infine la terza parte dello studio, abbiamo preso in considerazione 3 pazienti cirrotici con SER, che avevano risposto alla terapia ma avevano presentato una recidiva alla sospensione della stessa, nei quali è stato necessario protrarre il trattamento oltre i 15 giorni previsti dal protocollo. Per tutti e 3 questi pazienti abbiamo chiesto un “anticipo”, ovvero la possibilità di essere trapiantati prima di quanto sarebbe stato possibile in relazione al loro MELD, essendo il MELD stesso inficiato dalla terapia in atto. In altri termini, se questi pazienti non fossero stati trattati, il loro MELD, in virtù dell’insufficienza renale, sarebbe stato elevato, ma poiché invece la recidiva di SER aveva richiesto il mantenimento della terapia, la funzione renale di questi pazienti, grazie alla terapia, era tale da ridurre il MELD. Tutti e 3 i pazienti sono stati trapiantati entro 2 mesi dall’insorgenza della SER. Tutti e 3 sono vivi e nessuno di loro ha sviluppato alcuna nefropatia.

Questi risultati ci hanno permesso di concludere che: 1) la terlipressina, associata all’albumina, è efficace e ben tollerata nel risolvere la SER tipo 1 nei pazienti cirrotici; 2) la

somministrazione in infusione continua consente di utilizzare dosi di farmaco inferiori, con inferiore incidenza di effetti collaterali e costi minori; 3) la “dipendenza” dal trattamento nei pazienti cirrotici con SER tipo 1 dovrebbe essere considerata una eccezione al MELD o essere considerata nel calcolo dello stesso, come già avviene per i pazienti in dialisi.

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome (HRS) is a serious complication of end stage liver disease, occurring mainly in patients with advanced cirrhosis and ascites, who have marked circulatory dysfunction, as well as in patients with acute liver failure. Many studies have been carried out on HRS but the pathophysiology and its management have not been completely resolved. The core feature of pathogenesis of HRS is peripheral arterial vasodilation, in particular in the splanchnic vasculature. This develops with advanced liver cirrhosis, which causes increased resistance to blood flow with high portal pressure. In turn, to ease the pressure within the hepatic portal system, locally acting vasoactive substances are released that cause vasodilation of the splanchnic vasculature. The overall resultant effect is circulatory dysfunction arising from a depleted intravascular volume that ultimately leads to poor renal perfusion and activation of compensatory mechanism (rennin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and vasopressin). These compensatory mechanisms with time become detrimental and result in sustained severe intrarenal vasoconstriction with progressive physiological renal failure. The pooling of blood in the splanchnic vascular bed with the associated hypoperfusion of the kidneys and the ensuing intrarenal arterial vasoconstriction forms the basis for the development of HRS.

Until 1999 there wasn't any effective treatment for the HRS. Particularly, the use of pharmacological therapy, for example the renal vasodilators (dopamin), or the use of dialysis, or surgery (shunt peritoneum-jugular) didn't give important effect on the survival. From 1999, several studies about the use of vasoconstrictors in association with albumin have showed that the renal failure may clear up in a high rate of patients.

The aims of our study were: 1) to compare the efficacy and the tolerability of the terlipressin + albumin vs midodrin + octeotide + albumin in the treatment of the HRS; for this purpose we enrolled 32 patients who were randomized to receive terlipressin + albumin (20 patients) or

midodrin + octerotide + albumin (12 patients). Our result showed a statistically significant difference in the complete response in patients treated with terlipressin + albumin; 2) to compare terlipressin given as i.v. bolus *versus* terlipressin given as continuous intravenous infusion in the treatment of type 1 HRS in patients with cirrhosis; 37 patients were enrolled and randomized to receive terlipressin i.v boluses (18 patients) or continuous infusion (19 patients). We did not observe any significant difference in complete or partial response to therapy, but we observed that continuous infusion allowed to use lower doses of drug, with lower side effects and a better tolerability; 3) to evaluate efficacy and tolerability of “long-term” terlipressin + albumin therapy in cirrhotic patients with recurrence of type 1 HRS after the discontinuation of the treatment. We describe our experience of long-term administration of terlipressin as a bridge to LT in three patients with cirrhosis and recurrent type 1 hepatorenal syndrome. For all three patients we requested an “early transplant” which is an option recognized in our country to reduce waiting times for liver transplantation. All three patients were transplanted within 2 months of onset of hepatorenal syndrome. All patients are still alive and none of them have developed chronic kidney disease.

Our result allowed us to conclude that: 1) terlipressin + albumin is effective and well tolerate in resolving type 1 HRS in cirrhotic patients; 2) terlipressin given as continuous intravenous infusion is the more suitable schedule for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome (HRS) in patients with cirrhosis, a sit allows to use lower doses of drugs; 3) terlipressin and albumin is effective and well tolerated in patients with continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and, therefore, should be considered an absolute priority criterion in the allocation system for liver transplantation.

1 SINDROME EPATORENALE: DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI

La sindrome epatorenale (SER) è una complicanza delle epatopatie croniche avanzate e complicate dall'ipertensione portale (Gines P 2003; 362), ma anche delle insufficienze epatiche acute (ad esempio epatite acuta alcolica, (O'Grady 2005), ed è caratterizzata da una compromissione della funzione renale e da importanti alterazioni non solo dell'emodinamica splancnica (epatica in primis e secondariamente renale) ma anche della circolazione sistemica e della funzione dei sistemi vasoattivi endogeni. A livello renale si verifica una marcata vasocostrizione che esita in una riduzione della filtrazione glomerulare (GFR, glomerular filtration rate); a livello splancnico si verifica viceversa una marcata vasodilatazione che esita nella riduzione delle resistenze periferiche con conseguente ipotensione.

Dal punto di vista clinico la SER può essere classificata come segue (Arroyo V 1996; 23):

- SER tipo 1: rapido peggioramento della funzione renale, definito come l'aumento della creatinemia ad un valore doppio del valore basale e >2.5 mg/dl o come la riduzione della clearance della creatinina ad un valore <20 ml/min in meno di 2 settimane;
- SER tipo 2: lento e graduale peggioramento della funzione renale.

L'International Ascites Club (IAC) è una società scientifica fondata a Firenze nel 1990 e guidata da un gruppo di 6 membri (2 europei, 2 statunitensi, 1 canadese ed 1 australiano), che ha come obiettivo quello di stimolare la ricerca sui meccanismi che determinano le alterazioni circolatorie e renali che si verificano nelle epatopatie e sulla patogenesi ed il trattamento dell'ascite, della SER e della peritonite batterica spontanea. L'IAC si riunisce ogni 2 anni consensualmente ai meeting

annuali dell'EASL o dell'AASLD. Durante la riunione dell'IAC tenutasi a Vienna nel 1992, il comitato scientifico decise di organizzare una consensus conference con il fine di elaborare nuove definizioni e criteri diagnostici dell'ascite refrattaria a della SER; i risultati di tale consensus conference furono presentati ai membri della società durante il meeting dell'AASLD a Chicago nel 1994 e permisero di elaborare i criteri diagnostici della SER che sono di seguito riportati.

Criteri maggiori:

- epatopatia cronica o acuta caratterizzata da grave insufficienza epatica ed ipertensione portale;
- riduzione della GFR, indicata da una creatininemia >1.5 mg/dl o da una clearance della creatinina <40 ml/min;
- assenza di shock, sepsi, uso di farmaci potenzialmente nefrotossici. Assenza di perdite volemiche di origine gastrointestinale (vomito ripetuto o diarrea prolungata) o renale (perdita di peso >500 g/die per più giorni in pazienti con ascite senza edemi periferici o >1000 g/die in pazienti con ascite ed edemi periferici);
- nessun miglioramento sostanziale della funzione renale (riduzione della creatininemia a 1.5 mg/dl o aumento della clearance della creatinina a 40 ml/min) dopo sospensione dei diuretici e ripristino volmico (1500 ml di isotonica);
- proteinuria <500 mg/dl ed assenza di uropatia ostruttiva o alterazioni del parenchima renale documentate ecograficamente.

Criteri aggiuntivi:

- diuresi <500 l/die;
- sodiuria <10 mEq/l;

- osmolalità urinaria > osmolalità plasmatica;
- no microematuria (eritrociti <50 per campo nel sedimento urinario);
- sodiemia < 130 mEq/l.

Alla base dei suddetti criteri diagnostici vi sono, fondamentalmente, 3 concetti:

- 1) l'insufficienza renale che si verifica nella SER è una insufficienza renale di tipo funzionale ed è causata da una vasocostrizione arteriolare intrarenale;
- 2) la SER si verifica in pazienti che presentano alterazioni circolatorie sistemiche causate da una vasodilatazione extrarenale;
- 3) l'espansione della volemia efficace non migliora la funzione renale (Salerno F 2007; 56).

Dal 1994 ad oggi sono stati compiuti molti progressi nella comprensione della patogenesi della SER e nell'individuazione di trattamenti farmacologici efficaci della stessa; tali progressi hanno condotto a modificare i criteri diagnostici della SER proposti nel 1994 poiché sono emersi alcuni concetti nuovi che sono andati ad aggiungersi ai concetti sopra espressi :

- 1) la vasodilatazione extrarenale si verifica principalmente nel letto splancnico mentre in altri distretti, come l'encefalo ed il fegato, si verifica una vasocostrizione che potrebbe contribuire alla patogenesi dell'encefalopatia epatica e dell'insufficienza epatica rispettivamente;
- 2) nei pazienti con SER la gettata cardiaca può essere ridotta, normale, o aumentata ma comunque sempre insufficiente alla richiesta a causa della riduzione delle resistenze periferiche;
- 3) il fattore che più frequentemente causa o precipita la SER è una infezione batterica e nella fattispecie una PBS;
- 4) la funzione renale può essere migliorata dalla terapia medica nei pazienti con SER e ciò

comporta un miglioramento nella sopravvivenza.

Nuovi criteri diagnostici della SER:

- cirrosi con ascite;
- creatininemia >1.5 mg/dl;
- nessun miglioramento della creatininemia (riduzione ad un valore <1.5 mg/dl) dopo almeno 2 settimane di sospensione dei diuretici ed espansione volemica con albumina. La dose di albumina raccomandata è di 1g/kg di peso corporeo/die fino ad un massimo di 100 g/die;
- assenza di shock;
- anamnesi negativa per assunzione corrente o recente di farmaci nefrotossici;
- assenza di malattie del parenchima renale (proteinuria >500 mg/die, microematuria) e/o di alterazioni ecografiche.

2 PATOGENESI DELLA SINDROME EPATORENALE

Vi è accordo unanime sul fatto che l'elemento chiave nella patogenesi della SER sia la vasocostrizione renale dovuta alla riduzione del flusso plasmatico al rene stesso (Papper 1980; 23) (Hecker R 1956; 271) (Epstein M 1970; 49) (Platt JF 1994; 20), e sebbene la catena di eventi che conducono alla SER sia complessa ed a tutt'oggi non ancora completamente chiarita, in essa possiamo individuare alcuni fattori fondamentali: l'ipertensione portale, le alterazioni circolatorie periferiche, l'attivazione del sistema nervoso simpatico, il rilascio di mediatori chimici.

2.1 Ipertensione portale

La cirrosi epatica è caratterizzata dalla deposizione di tessuto fibroso e dalla formazione di noduli di rigenerazione che sovvertono la normale architettura del parenchima epatico determinando l'aumento della pressione all'interno dei sinusoidi epatici e nella circolazione portale (Bosch J 2003; 38). L'ipertensione portale, a sua volta, determina l'attivazione di sistemi neuro-ormonali e la liberazione di sostanze vasoattive come il monossido di carbonio, la prostaciclina ed il nitrossido (Knotek M 2000; 14) (Moreau R 1995; 22) (Martin PY 1998; 339). Il nitrossido, riconosciuto come uno dei principali responsabili della vasodilatazione arteriolare splancnica, viene formato a partire dall'aminoacido l-arginina dall'enzima nitrossido sintetasi (NOS), di cui esistono 3 isoforme: nNOS (presente nel sistema nervoso centrale), iNOS (presente in vari tessuti e tipi cellulari, come ad esempio gli epatociti ed i macrofagi alveolari) ed eNOS (presente nelle cellule endoteliali sia delle arteriole che delle venule). E' stato dimostrato che l'isoforma eNOS è coinvolta nella vasodilatazione arteriolare periferica che si verifica nella SER, poiché in tale condizione vi è un incremento dei livelli di eNOS (Pollock JS 1993; 265).

2.2 Alterazioni circolatorie periferiche

La cirrosi epatica è caratterizzata da una serie di alterazioni non solo dell'emodinamica splancnica, ma anche della circolazione periferica: tachicardia, incremento della gettata cardiaca e riduzione delle resistenze arteriose periferiche con conseguente ipotensione; tali alterazioni vengono genericamente comprese nella definizione di circolo iperdinamico (Schrier RW 1998; 8). L'ipertensione portale, attraverso la liberazione di sostanze vasoattive, causa una vasodilatazione splancnica che rende conto della riduzione della volemia efficace e dell'attivazione di sistemi di compenso neuro-ormonali.

2.3 Attivazione del sistema nervoso simpatico

I barocettori situati nel seno carotideo e nell'arco aortico rispondono alla riduzione della volemia efficace inducendo l'attivazione del sistema nervoso simpatico e l'inattivazione del sistema nervoso parasimpatico, con conseguente incremento della frequenza e della gettata cardiaca. Consensualmente l'attivazione simpatica stimola la sintesi ed il rilascio di adrenalina e noradrenalina dalla midollare surrenale e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-androsterone (RAA). Questo complesso meccanismo cerca di compensare la riduzione della volemia efficace attraverso l'aumento delle resistenze periferiche e della gettata cardiaca, ma se le condizioni che l'hanno innescato (ovvero la riduzione della volemia efficace stessa) persistono, vi è una sorta di down regulation dell'intero sistema, con il risultato finale dell'ipotensione, della riduzione della perfusione renale e della riduzione della GFR sopra descritta (Moller S 1997; 17) (C. J. Arroyo V 2003; 38).

2.4 Rilascio di mediatori chimici

L'attivazione del sistema RAA determina vasocostrizione delle arteriole renali ed aumento del riassorbimento renale di sodio, che inizialmente compensa la riduzione della volemia efficace, ma a lungo andare esita nella formazione di ascite e nella compromissione della funzione renale (Kashani

A 2008; 101). Oltre a ciò il sistema RAA è coinvolto nella proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete dei vasi e nella fibrogenesi, attraverso l'enzima che converte l'angiotensina (ACE) ed i rispettivi recettori (Pereira RM 2009; 15).

3 LINEE GUIDA DELL'EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER PER LA GESTIONE DELLA SINDROME EPATORENALE

3.1 Misure generali di supporto

Quando la SER sia stata diagnosticata, il trattamento deve essere avviato il prima possibile per cercare di evitare la progressione del danno renale. Il trattamento prevede alcune misure generali di supporto accanto ad alcune terapie specifiche.

Le misure generali di supporto comprendono il monitoraggio dei parametri vitali e degli indici di funzionalità epatica e renale, che non possono ovviamente prescindere dall'esame clinico del paziente e dal trattamento di altre eventuali complicanze dell'epatopatia. La somministrazione di liquidi dovrebbe essere, nei limiti del possibile, evitata per prevenire il sovraccarico di circolo e la comparsa o il peggioramento dell'iponatremia da diluizione.

Le infezioni batteriche devono essere prontamente diagnosticate (con esami bioumorali, colturali e su liquido ascitico) e trattate; in assenza di segni clinici e bioumorali di infezione, eventuali terapie antibiotiche precedentemente in atto devono essere proseguite.

Non vi sono dati circa la terapia con beta bloccanti per la prevenzione del sanguinamento da varici esofagee e se sia indicato sospenderla o proseguirla.

Anche se non vi sono molti dati circa l'esecuzione di paracentesi nei pazienti con SER, in presenza di ascite tesa, soprattutto qualora questa causi dispnea ed in generale disagio al paziente, una paracentesi evacuativa con adeguato ripristino volémico dovrebbe dare un miglioramento soggettivo.

I diuretici dovrebbero essere sospesi non appena venga fatta diagnosi di SER. I diuretici

risparmiatori di potassio dovrebbero essere evitati per il rischio di severa iperkaliemia.

3.2 Terapie specifiche

- 1) Farmaci vasocostrittori.
- 2) Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS): benchè sia stato riportato un miglioramento della funzione renale in pazienti con SER sottoposti a TIPS (Guevara M 1998; 28) (Brensing KA 2000; 47), tale procedura non è applicabile routinariamente per le sue controindicazioni e complicanze.
- 3) Emodialisi-emofiltrazione: entrambe queste procedure sono state applicate nel trattamento dei pazienti con SER (Keller F 1995; 17) (Capling RK 2004; 26), ma gli studi pubblicati spesso non distinguono pazienti con SER da pazienti con insufficienza renale di altra natura e non vi sono studi che confrontino l'efficacia di queste procedure con i farmaci vasocostrittori.
- 4) Trapianto di fegato: la discussione di indicazioni, controindicazioni ed outcome del trapianto di fegato nel paziente con SER esula dallo scopo di questo lavoro; vale tuttavia la pena soffermarsi su una considerazione: l'outcome del paziente trapiantato con SER è peggiore del paziente con funzione renale normale, a dimostrare che la SER è un fattore prognostico negativo. Il trattamento della SER può essere quindi considerato anche un trattamento "ponte" in attesa del trapianto, poiché la risoluzione dell'insufficienza renale migliora l'outcome post-trapianto.

4 I FARMACI VASOCOSTRITTORI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME EPATORENALE

Poiché la SER è caratterizzata dalla riduzione della GFR a causa della riduzione del flusso plasmatico renale per la riduzione della volemia efficace, è intuitivo che un trattamento efficace dovrebbe aumentare la volemia efficace in modo da migliorare il flusso plasmatico al rene; e poiché la riduzione della volemia efficace è dovuta all'aumento delle resistenze periferiche, il cardine del trattamento della SER è rappresentato dai farmaci vasocostrittori in associazione ai plasma expanders. Benché ciò rappresenti una sorta di paradosso, poiché ci si propone di determinare una vasocostrizione in una condizione caratterizzata appunto da una intensa vasocostrizione, questa strategia non è nuova, poiché già nel 1967 Tristani e Cohn dimostrarono che l'infusione di destrano migliorava la gettata cardiaca e la perfusione renale nei pazienti cirrotici ed oligurici (Tristani FE 1967; 46), e 18 anni più tardi Shapiro evidenziò un miglioramento dell'escrezione renale di sodio nei pazienti cirrotici con ascite attraverso la somministrazione di norepinefrina associata all'immersione del corpo in acqua, manovra finalizzata all'espansione del volume centrale (Shapiro MD 1985; 28).

Fino al 1999 non esisteva alcun trattamento efficace per la SER. In particolare, l'impiego sia di terapie farmacologiche, quali i vasodilatatori renali (dopamina) o di tecniche dialitiche o di terapie chirurgiche (shunt peritoneo-giugulare) non avevano prodotto alcun risultato in termini di sopravvivenza (B. R. Arroyo V 1999).

A partire dal 1999 sono stati pubblicati diversi studi pilota relativi all'impiego di farmaci vasocostrittori associati all'albumina, che hanno dimostrato la possibilità di recuperare, in un'alta

percentuale di pazienti, la funzione renale .

I farmaci vasocostrittori utilizzati nel trattamento della SER includono gli analoghi della vasopressina (ornipressina e terlipressina), gli analoghi della somatostatina (octreotide) e gli agonisti alfa-adrenergici (midodrina e noradrenalina) sempre associati all'albumina come plasma expanders.

Gli analoghi della vasopressina determinano una marcata vasocostrizione splancnica ma l'ornipressina e la vasopressina stessa sono gravate da importanti effetti collaterali di tipo ischemico ed il loro uso è stato pertanto abbandonato (G. P.-E. Guevara M 1998; 27). La terlipressina invece, altrettanto efficace nell'azione vasocostrittrice, causa meno effetti collaterali ed è pertanto oggi ampiamente impiegata.

La terlipressina è dotata di effetti biologici simili a quelli di altri derivati della vasopressina, quali l'ornipressina, ma caratterizzato da una minore incidenza di effetti collaterali (Escorsell A 1997; 26) (Fort E 1990; 11) (D'Amico G 1994; 20) (Feu F 1996) (Forsling MG 1980; 85).

La terlipressina è stata introdotta in molti paesi per il trattamento dell'emorragia digestiva da rottura di varici esofagee nel paziente cirrotico. La terlipressina, di per sé inattiva, viene trasformata nel suo metabolita biologicamente attivo, la lisina-vasopressina, per azione di un'endopeptidasi. Per questa ragione ha un'emivita biologica media superiore a quella di altri derivati della vasopressina (2-10 ore), e ciò rende possibile la somministrazione a "boli" e non necessariamente in infusione continua (Nilsson G 1990;16).

Gli studi pilota sino ad oggi pubblicati, circa l'impiego della terlipressina a dosi comprese tra 0.5 e 2 mg e.v. ogni 4 ore o comprese tra 2 e 12 mg/die in infusione continua in associazione all'albumina nel trattamento della SER, hanno dimostrato:

- una ripresa completa della funzione renale nel 50-75% dei pazienti trattati;

- un miglioramento dell'emodinamica sistemica;
- una sopravvivenza superiore a 30 giorni nella maggior parte dei pazienti con ripresa completa della funzione renale;
- una bassa incidenza di effetti collaterali.

L'impiego della terlipressina + albumina nel trattamento della SER ha trovato applicazione soprattutto nei paesi CEE dove la terlipressina è stata introdotta in commercio da tempo. Il suo impiego su più vasta scala si è dimostrato efficace, in termini di recupero della funzione renale (creatininemia durante trattamento < 1.5 mg/dl) nel 58% dei pazienti trattati (D. F. Moreau R 2002; 122).

La somministrazione di midodrina ed octreotide, sempre associati all'albumina, migliora la funzione renale e la GFR e determina la riduzione dei livelli ematici di renina, aldosterone, norepinefrina e ADH (Angeli P 1999; 29) (Wong F 2004; 40). La midodrina, un farmaco α -agonista è impiegato in molti Paesi per il trattamento dell'ipotensione arteriosa sia primitiva che secondaria. La somministrazione acuta della midodrina nei pazienti cirrotici con ascite ha determinato: un miglioramento dell'emodinamica sistemica, della volemia efficace e della escrezione urinaria di sodio. Questi effetti non sono stati evidenziati nei pazienti cirrotici con ascite e HRS. La ragione del mancato effetto della midodrina in quest'ultimi è stato attribuito al fatto che la loro vasodilatazione arteriosa splancnica appare più marcata e caratterizzata da un'iporeattività ai vasocostrittori. Studi sperimentali hanno dimostrato che questa iporeattività è legata all'eccesso di vasodilatatori endogeni (ossido nitrico, prostaciclina, glucagone ed altri), che caratterizza la cirrosi avanzata, e che la risposta ai vasocostrittori può essere, almeno in parte, recuperata inibendo il rilascio dei vasodilatatori endogeni. Sul piano clinico non è possibile oggi inibire il rilascio di ossido nitrico o di prostaciclina nel paziente cirrotico con ascite, mentre, è possibile inibire il rilascio di glucagone per es. usando l'octreotide. Basandosi su questo presupposto la midodrina è stata impiegata in associazione all'octreotide e all'albumina nel trattamento della SER.

Gli studi pilota sino ad oggi pubblicati circa l'impiego della midodrina, a dosi comprese tra 12.5 – 37.5 mg/die, in associazione all'octreotide e all'albumina nel trattamento della SER hanno dimostrato:

- una ripresa completa della funzione renale nel 70 %-100 % dei pazienti trattati;
- un miglioramento dell'emodinamica sistemica;
- una sopravvivenza superiore a 30 giorni nella maggior parte dei pazienti con ripresa completa della funzione renale;
- una bassa incidenza di effetti collaterali.

L'impiego della midodrina + octreotide + albumina nel trattamento della SER ha trovato applicazione soprattutto nei paesi (USA) dove la terlipressina non è ancora stata introdotta in commercio. Il suo impiego su più vasta scala si è dimostrato efficace, in termini di recupero completo della funzione renale (creatininemia durante trattamento < 1.5 mg/dl) nel 30% dei pazienti trattati (Esrailian E 2003; 124).

4.1 La terlipressina nel trattamento della SER

Magan e colleghi (Magan A 2010; 16) hanno recentemente pubblicato un lavoro nel quale illustrano i passi avanti compiuti nella comprensione della patogenesi e del trattamento della SER, focalizzandosi sull'impiego della terlipressina e confrontando terlipressina *versus* placebo e terlipressina *versus* noradrenalina con e senza albumina.

In almeno 4 lavori (Uriz J 2000; 33) (Sanyal AJ 2008; 134) (Martin-Llahi M 2008; 134) (neri S 2008; 53) la terlipressina associata all'albumina si è dimostrata efficace nel migliorare la funzione renale e l'emodinamica periferica, determinando un aumento della pressione arteriosa media, oltre che nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con SER tipo 1.

Alessandria e colleghi (Alessandria 2007; 47) hanno condotto uno studio su 22 pazienti

consecutivi randomizzati ad adrenalina + albumina o terlipressina + albumina evidenziando un'efficacia sovrapponibile dei due trattamenti nella risoluzione della SER in assenza di significativi effetti collaterali di tipo ischemico in entrambi i gruppi di pazienti. Sharma e colleghi (Sharma P 2008; 103) hanno riportato risultati simili ma in 2 pazienti sottoposti alla somministrazione di noradrenalina hanno rilevato la comparsa di aritmie ventricolari. Sembrano essere necessari altri studi per confermare l'efficacia della noradrenalina nel trattamento della SER.

Alcuni lavori hanno anche confrontato l'efficacia della terlipressina da sola versus placebo (Hadengue A 1998; 29) (Testro AG 2008;23) e tutti ne hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare gli indici di funzionalità renale e la pressione arteriosa media, benché siano stati riportati alcuni effetti collaterali di tipo ischemico (dolore addominale ed aritmie cardiache).

Gluud e colleghi (Gluud L 2010) hanno recentemente pubblicato una meta-analisi sull'utilizzo dei farmaci vasocostrittori nel trattamento della SER, analizzando un totale di 376 pazienti ed utilizzando la mortalità come indicatore dell'outcome dei pazienti; hanno evidenziato che la terlipressina associata all'albumina migliora la sopravvivenza a 15 giorni nella SER tipo 1, ma non è stato possibile dimostrare un effetto sulla sopravvivenza a 30, 90 e 180 giorni.

Da quanto sopra esposto, emerge chiaramente quale sia il razionale dell'utilizzo dei farmaci vasocostrittori nel trattamento della SER, ma emerge anche come non vi siano linee guida o altri elementi che raccomandino caldamente l'uso di un vasocostrittore piuttosto che un altro, o l'impiego di determinate vie di somministrazione o schemi posologici piuttosto che altri.

5 SCOPO DEL LAVORO

Con il nostro lavoro ci siamo posti tre obiettivi: 1) confrontare l'efficacia della terlipressina, somministrata in infusione continua ed associata all'albumina, *versus* midodrina per os + octreotide s.c. + albumina nel trattamento della SER tipo 1 nei pazienti con cirrosi epatica; 2) confrontare la terlipressina somministrata in boli e.v. *versus* la terlipressina somministrata in infusione continua nel trattamento della SER tipo 1 nei pazienti con cirrosi epatica; 3) valutare l'efficacia e la tollerabilità della terapia a lungo termine nei pazienti con recidiva di SER alla sospensione della terapia, in relazione al problema del trapianto di fegato (LT, liver transplantation) e nella fattispecie dei criteri di priorità nell'allocazione degli organi nei pazienti in lista per LT.

**6 TERLIPRESSINA + ALBUMINA VERSUS MIDODRINA + OCTREOTIDE +
ALBUMINA NEL TRATTAMENTO DELLA SER TIPO 1 NEI PAZIENTI CON CIRROSI
EPATICA: STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO.**

6.1 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio 32 pazienti cirrotici, di età compresa tra 18 e 75 anni, nei quali è stata formulata la diagnosi di SER di tipo 1 con creatininemia superiore a 2.5 mg/dl.

L'arruolamento è avvenuto dopo aver verificato l'assenza dei criteri di esclusione sotto riportati e previa raccolta di un consenso scritto ed informato.

6.2 Criteri di esclusione

Non sono stati inclusi i pazienti in caso di:

- diagnosi certa di epatocarcinoma, la cui stadiazione fosse oltre i Criteri di Milano (nei pazienti con singolo carcinoma epatocellulare: dimensioni della neoplasia di 5 cm o meno di diametro; nei pazienti con tumori multipli, ci devono essere non più di tre noduli neoplastici);
- infezione batterica, solo in caso di shock settico (pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg);
- insufficienza cardiaca o respiratoria clinicamente significativa;
- arteriopatia periferica clinicamente significativa;
- precedenti di cardiopatia ischemica o alterazioni ischemiche significative dell'ECG.

6.3 “End points” primari e secondari

“End-point” primario dello studio è stato il recupero completo della funzione renale definita come riduzione dei livelli della creatinemia, per effetto del trattamento, a valori inferiori a 1.5 mg/dl.

Gli “end points secondari” sono stati: la sopravvivenza ad un mese e quella a tre mesi.

6.4 Criteri per la sospensione del trattamento

Il trattamento è stato sospeso nelle seguenti condizioni:

- ischemia delle estremità indicata da dolore, ipotermia, cianosi e/o riduzione della pulsatilità arteriosa;
- dolore anginoso o equivalenti di cardiopatia ischemica quali le alterazioni del ritmo cardiaco ed in particolare: bradicardia sinusale con frequenza inferiore a 50 battiti/minuto o extrasistolia ventricolare con più di 8 extrasistoli/minuto o presenza di coppie;
- dolore addominale persistente e/o enterorragia non attribuibili ad altra causa.

6.5 Descrizione dei trattamenti

Terlipressina + albumina

La terlipressina è stata somministrata alla dose iniziale 3 mg/24 ore in infusione continua ev. La risposta è stata valutata 48 ore dall'avvio della terapia. Se durante questo periodo la creatinina serica è aumentata o si è ridotta meno del 25% rispetto al valore basale, la dose di terlipressina è stata aumentata a 6 mg/24 ore in infusione continua ev. La risposta è stata valutata dopo 48 ore dall'incremento della dose di terlipressina. Se durante questo periodo la creatinina sierica è aumentata o si è ridotta meno del 25% rispetto al valore basale, la dose di terlipressina è stata aumentata a 12 mg/24 ore in infusione continua ev. Questa è la dose massima di terlipressina

prevista dallo studio.

Unitamente alla terlipressina è stata somministrata albumina umana al 20% alla dose di 1g/Kg di peso corporeo, il primo giorno e, successivamente alla dose 20-40g/die, in modo da mantenere nei pazienti con CVC una pressione venosa centrale (PVC) tra 10 e 15 cm H₂O. Nei casi in cui la PVC fosse > 15 cm H₂O o quando comparissero segni clinici o radiologici di edema polmonare (nei pazienti senza CVC) l'uso dell'albumina è stato temporaneamente sospeso e sono state impiegate le dosi di furosemide necessarie per normalizzare il quadro cardio-respiratorio.

Il trattamento con terlipressina e albumina è stato mantenuto per 24 ore dopo il recupero completo o parziale. La durata massima del trattamento nei pazienti con risposta completa o parziale è stato di 15 giorni. Nei pazienti con mancata risposta (aumento della creatininemia durante il trattamento o riduzione della creatininemia inferiore al 25% del valore basale) il trattamento alle posologie massime previste è stato continuato per un massimo di 7 giorni.

Midodrina + octreotide + albumina

La midodrina è stata impiegata alla dose iniziale di 7.5 mg ogni 8 ore per via orale. L'octreotide è stato impiegato alla dose iniziale di 100 µg ogni 8 ore per via sottocutanea. La risposta è stata valutata dopo 96 ore dall'avvio della terapia. Se durante questo periodo la creatinina serica è aumentata o si è ridotta meno del 25% rispetto al valore basale, la dose di midodrina è stata aumentata a 12.5 mg ogni 8 ore per via orale e quella dell'octreotide a 200 µg ogni 8 ore per via sottocutanea. Queste sono le dosi massime di midodrina e octreotide previste dallo studio.

Unitamente alla midodrina è stata somministrata albumina umana al 20% alla dose di 1g/Kg di peso corporeo, il primo giorno, e successivamente alla dose 20-40g/die, in modo da mantenere una pressione venosa centrale (PVC) tra 10 e 15 cm H₂O . In questi pazienti, quando la PVC è > 15 cm H₂O, o quando comparissero (anche nei pazienti in cui il posizionamento del CVC è stato ritenuto pericoloso per la compromissione dei parametri relativi all'emostasi) segni clinici o radiologici di

edema polmonare, l'uso dell'albumina è stato temporaneamente sospeso e sono state impiegate le dosi di furosemide necessarie per normalizzare il quadro cardio-respiratorio.

Il trattamento con midodrina, octreotide e albumina è stato mantenuto per 24 ore dopo il recupero completo o parziale della funzione renale. La durata massima del trattamento nei pazienti con risposta completa o parziale è stato di 15 giorni. Nei pazienti con mancata risposta (aumento della creatinemia o riduzione della creatinemia inferiore al 25% del valore basale durante il trattamento) il trattamento alle posologie massime previste è stato continuato per un massimo di 7 giorni.

6.6 Valutazione della risposta

La risposta al trattamento è stata definita come segue:

- risposta completa: riduzione della creatinemia ad un valore < 1.5 mg/dl;
- risposta parziale: riduzione della creatinina $> 50\%$ rispetto al valore basale con un valore finale ≥ 1.5 mg/dl;
- assenza di risposta: aumento della creatinina o riduzione $< 25\%$ rispetto al valore basale.

7 RISULTATI- PRIMA PARTE DELLO STUDIO

Sono stati a tutt'oggi inclusi nello studio 34 pazienti, dei quali 22 sono stati randomizzati a terlipressina + albumina (gruppo A) e 12 a midodrina + octreotide + albumina (gruppo B). Nel gruppo A abbiamo osservato una risposta completa in 13 pazienti su 22 (59.1%), una risposta parziale in 5 pazienti su 22 (22.7%), nessuna risposta in 4 pazienti su 22 (81.8%).

Nel gruppo B abbiamo osservato una risposta completa in 2 pazienti su 12 (16.7%), una risposta parziale in 3 pazienti su 12 (25%), nessuna risposta in 7 pazienti su 12 (41.7%) (figura 1).

La differenza nella risposta completa ai due trattamenti è risultata statisticamente significativa ($p=0.0098$, figura 2). Nei due gruppi di pazienti non abbiamo invece osservato una differenza significativa nella risposta parziale e nell'assenza di risposta al trattamento, mentre significativa è risultata la differenza tra risposta completa più risposta parziale nei due gruppi di pazienti (figura 3).

Il disegno dello studio prevedeva l'arruolamento di 100 pazienti (50 nel gruppo A e 50 nel gruppo B) ed un'analisi ad interim dopo che fossero stati arruolati 50 pazienti, ma i nostri dati evidenziano la superiorità, in termini di risposta, del trattamento con terlipressina + albumina sul trattamento con midodrina + octreotide + albumina ed inducono a pensare che lo studio possa essere considerato concluso prima dell'arruolamento dei pazienti previsti inizialmente.

8 LA TERLIPRESSINA IN INFUSIONE CONTINUA E' LO SCHEMA POSOLOGICO PIÙ ADEGUATO PER IL TRATTAMENTO DELLA SER TIPO 1 NEI PAZIENTI CON CIRROSI EPATICA: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO CONTROLLATO

Sono stati inclusi nello studio pazienti 37 pazienti cirrotici, di età compresa tra 18 e 75 anni, nei quali è stata formulata la diagnosi di SER di tipo 1 o di tipo 2 con creatininemia superiore a 2.5 mg/dl.

I criteri di inclusione ed esclusione, come pure gli end-points, sono quelli sopra riportati.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere boli ev di terlipressina (gruppo A) o terlipressina in infusione continua (gruppo B). La dose iniziale di terlipressina è stata di 0.5 mg/4 ore nel gruppo A e 2 mg/24 ore nel gruppo B. La risposta è stata valutata a 48 ore dall'avvio della terapia. Se durante questo periodo la creatinina serica è aumentata o si è ridotta meno del 25% rispetto al valore basale, la dose di terlipressina è stata aumentata progressivamente come segue: 0.5→1→2 mg/4 h ore nel gruppo A; 2→4→8→12 mg/24 ore nel gruppo B.

Unitamente alla terlipressina è stata somministrata albumina umana al 20% alla dose di 1g/Kg di peso corporeo, il primo giorno e, successivamente alla dose 20-40g/die.

La risposta alla terapia è stata definita come segue:

- risposta completa: riduzione della creatininemia ad un valore < 1.5 mg/dl;
- risposta parziale: riduzione della creatinina > 50% rispetto al valore basale con un valore finale \geq 1.5 mg/dl;

- assenza di risposta: aumento della creatinina o riduzione < 25% rispetto al valore basale.

9 RISULTATI- SECONDA PARTE DELLO STUDIO

Abbiamo osservato una risposta completa in 9 pazienti su 18 (50%) nel gruppo A ed in 14 pazienti su 19 (73.7%) nel gruppo B (figura 5).

La dose media efficace di terlipressina è risultata minore nei pazienti del gruppo B che nei pazienti del gruppo A (2.7 ± 0.3 mg vs 4.5 ± 0.7 mg, $p < 0.05$); da sottolineare inoltre che 10 dei 14 pazienti con risposta completa del gruppo B hanno risposto alla dose iniziale di 2 mg/24 ore (figure 6 e 7).

Gli eventi avversi severi sono risultati più frequenti nei pazienti del gruppo A che nei pazienti del gruppo B (44.4% vs 26.3%, $p = 0.05$).

La sopravvivenza a 2 mesi è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi di pazienti.

10 RECIDIVA, TERAPIA A LUNGO TERMINE E SCORE MELD: CRITERI DI PRIORITA' NELL'ALLOCAZIONE DEGLI ORGANI NEI PAZIENTI IN LISTA PER LT.

Fino al 20% dei pazienti che hanno risposto al trattamento con terlipressina + albumina può presentare una recidiva di SER alla sospensione della terapia. In questi casi la terapia deve essere protratta per un periodo di tempo indefinito ovvero, nel paziente in lista per LT, fino a quando non si renda disponibile un organo.

Abbiamo preso in considerazione 3 pazienti cirrotici con SER, che avevano risposto alla terapia ma avevano presentato una recidiva alla sospensione della stessa, nei quali è stato necessario protrarre il trattamento oltre i 15 giorni previsti dal protocollo. Per tutti e 3 questi pazienti abbiamo chiesto un “anticipo”, ovvero la possibilità di essere trapiantati prima di quanto sarebbe stato possibile in relazione al loro MELD, essendo il MELD stesso inficiato dalla terapia in atto. In altri termini, se questi pazienti non fossero stati trattati, il loro MELD, in virtù dell'insufficienza renale, sarebbe stato elevato, ma poiché invece la recidiva di SER aveva richiesto il mantenimento della terapia, la funzione renale di questi pazienti, grazie alla terapia, era tale da ridurre il MELD.

Tutti e 3 i pazienti sono stati trapiantati entro 2 mesi dall'insorgenza della SER. Tutti e 3 sono vivi e nessuno di loro ha sviluppato alcuna nefropatia.

11 DISCUSSIONE

La SER rappresenta la complicanza della cirrosi epatica a prognosi più severa. I pazienti che sviluppano una SER, in particolare la sua forma rapidamente progressiva (tipo 1) hanno una sopravvivenza media inferiore alle 2 settimane (Ginès A 1993, 105) (Arroyo 1996; 23). La severità della prognosi è legata alla contemporanea presenza nei pazienti con SER di un'insufficienza renale e di una grave insufficienza epatica. L'impatto dell'insufficienza renale sulla prognosi nei pazienti cirrotici risulta molto evidente in due studi, che hanno dimostrato: a) l'efficacia dell'impiego dell'albumina, in associazione alla terapia antibiotica, nella prevenzione della SER in corso di peritonite batterica spontanea (Sort P 1999; 341); b) l'efficacia dell'associazione terlipressina + albumina nel trattamento della SER in corso di peritonite batterica spontanea (Angeli 2006; 23) in termini di sopravvivenza intra-ospedaliera e a 3 mesi.

Per quanto riguarda la seconda parte dello studio, allo stato attuale non esiste uno studio comparativo per quanto riguarda l'efficacia e gli effetti collaterali tra terlipressina somministrata in infusione endovenosa continua e in bolo nel trattamento della SER in corso di cirrosi epatica. Dati preliminari indicano che la risposta al trattamento con terlipressina in infusione endovenosa continua, sembra avere uguale efficacia, ma minori effetti collaterali (10% versus 30%) rispetto alla somministrazione della terlipressina in bolo. Inoltre il trattamento in infusione continua sembra essere efficace in almeno il 50% dei casi ad una dose/die (2 mg/die) inferiore a quella prevista come dose iniziale del trattamento in bolo (3 mg/die). Con il nostro lavoro abbiamo dimostrato che la terlipressina è efficace tanto in infusione continua quanto in boli ev, ma l'infusione continua consente di utilizzare dosi di farmaco inferiori. Questo determina in primis una minore incidenza di

effetti collaterali, e quindi una migliore tollerabilità da parte del paziente, ma anche un vantaggio in termini economici e una gestione infermieristica più semplice e rapida.

La terza parte del nostro lavoro affronta il problema della prognosi della SER, con particolare riferimento ai pazienti in lista per LT, e la relazione tra SER ed altri score prognostici, primo tra tutti il MELD.

Che l'insorgenza di SER condiziona negativamente la prognosi del paziente cirrotico è ormai fuori discussione. È stato dimostrato che la terlipressina associata all'albumina è un trattamento efficace della SER e che la risposta al trattamento è associata non solo ad un miglioramento della sopravvivenza "transplant-free" ma anche ad un miglior outcome del paziente trapiantato. La durata media del trattamento nei pazienti responders è di 10-12 giorni; un trattamento più lungo di 14 giorni non è giustificato poiché se non si è avuta una risposta entro questo periodo di tempo non si potrà avere successivamente. Tuttavia, dal momento che fino al 20% dei pazienti responders può presentare una recidiva di SER, in questi pazienti il trattamento dovrebbe essere mantenuto per un tempo indeterminato ovvero, nel paziente in lista per LT, fino a quando non si renda disponibile un organo.

Da quando fu definito per la prima volta nel 2000, il MELD (Model of End stage Liver Disease) ha progressivamente acquisito popolarità, da un lato per la sua oggettività, riproducibilità e facile reperibilità in rete in tutti i contesti, dall'altro perché, a differenza di altri score prognostici precedentemente utilizzati, tiene in considerazione la funzione renale espressa dalla creatininemia, che oggi sappiamo essere un fattore fondamentale nella prognosi del paziente cirrotico e nell'outcome del trapianto. Il lavoro di Alessandria (Alessandria C 2005) ha mostrato che la prognosi dei pazienti con SER può essere stimata sulla base del tipo di SER (tipo 1 o tipo 2) e sulla base del MELD, in particolare si è visto che pazienti con SER e MELD < 20 avevano una sopravvivenza media di 34 settimane contro le 4 settimane dei pazienti con MELD > 20, ma soprattutto è stato evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti con SER era peggiore rispetto a

quanto ci si sarebbe potuti attendere sulla base del solo MELD, se confrontata con pazienti cirrotici con funzione renale conservata.

Un altro gruppo di Barcellona (Martin-Llahi M 2010) ha preso in considerazione 563 pazienti cirrotici con insufficienza renale da cause diverse: infezioni, insufficienza renale pre-renale da ipovolemia, malattie del parenchima renale, SER e ha messo in evidenza che la sopravvivenza è peggiore nei pazienti con insufficienza renale da SER rispetto ai pazienti con insufficienza renale da altre cause; considerando poi il MELD è risultato evidente che nei pazienti con SER la sopravvivenza peggiora all'aumentare del MELD.

Entrambi gli studi citati hanno quindi forse messo in discussione la politica di allocazione degli organi nei pazienti in lista per LT sulla base del solo MELD. Il nostro lavoro ha inoltre messo in evidenza quello che ci pare essere una sorta di paradosso: se da un lato la risposta al trattamento con terlipressina + albumina migliora la funzione renale e riduce il MELD, dall'altro lato la riduzione del MELD influisce negativamente sulla posizione del paziente nella lista trapianto. In altri termini: grazie alla risposta alla terapia il paziente con SER ha un MELD migliore di un paziente con funzione renale conservata, pur essendo la SER un fattore prognostico di per sé negativo. Non si tratta di una questione puramente formale poiché ci pone di fronte al grosso interrogativo se protrarre indefinitamente la terapia, migliorando il MELD e peggiorando la posizione in lista, o sospendere la terapia per far emergere il MELD "reale" del paziente.

L'aspetto della recidiva di SER nel paziente cirrotico non era mai stato affrontato prima del nostro lavoro. Nel nostro lavoro abbiamo affrontato questo problema considerando il trattamento con terlipressina + albumina come un trattamento "ponte" verso il trapianto di fegato e cercando di enfatizzare come la "dipendenza" dal trattamento (ovvero la recidiva alla sospensione del trattamento) possa essere considerata una eccezione al MELD. I 3 pazienti oggetto del nostro studio facevano parte di una coorte di 24 pazienti ricoverati consecutivamente nella nostra Unità con diagnosi di SER tipo 1 o che avevano sviluppato tale complicanza durante un ricovero motivato da

altre cause. Questi pazienti rappresentavano il 60% dei pazienti con recidiva continua di SER tipo 1, da noi definita come più di una recidiva di SER entro 72 ore dalla sospensione del trattamento. Poiché è stato stabilito che la durata massima del trattamento sia di 14 giorni, abbiamo definito come terapia a lungo termine un trattamento protratto per più di 30 giorni. Dal nostro lavoro sono inizialmente emerse 3 considerazioni: 1) la recidiva continua di SER non è una evenienza rara; 2) la recidiva non sembra essere influenzata dal fatto che la terapia venga interrotta improvvisamente piuttosto che gradualmente ridotta; 3) la terapia a lungo termine è efficace e ben tollerata nei pazienti con recidiva continua di SER. Ci risulta che a tutt'oggi siano stati descritti in letteratura solo 8 pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con terlipressina + albumina (Mulkay JP 2001) (Ganne-Carriè N 1996), dei quali 5 sono stati trapiantati e 3 erano ancora vivi 6 mesi dopo il trapianto; gli altri 2 pazienti trapiantati sono deceduti rispettivamente per shock settico ed emorragia massiva e gli Autori hanno attribuito questo precoce exitus al MELD elevato al momento del trapianto (Caraceni P 2010). E' importante sottolineare infatti che al momento del trapianto questi pazienti avevano un MELD rispettivamente di 23 e 25, poiché presentavano una normale funzione renale, ma se fosse stata considerata la funzione renale precedente al trattamento il MELD "reale" sarebbe stato rispettivamente di 31 e 33. Possiamo quindi affermare che in questi pazienti la risposta al trattamento ha ritardato il trapianto di fegato al punto tale da condizionare fatalmente l'outcome.

Nei nostri pazienti la "dipendenza" dalla terlipressina è stata considerata un criterio per proporre un anticipo al trapianto. In questo modo tutti e 3 i pazienti sono stati trapiantati entro 2 mesi dall'insorgenza del primo episodio di SER, con un MELD "attuale" di 17-19 ed un MELD "reale di 25-30". L'outcome è risultato soddisfacente poiché a) tutti i pazienti sono vivi a 6 mesi dal trapianto; b) nessuno di loro ha richiesto emodialisi dopo il trapianto; c) nessuno di loro ha sviluppato nefropatie post-LT. L'anticipo al trapianto, però, che in alcuni paesi è una procedura consolidata, non è altrettanto diffuso e radicato nel nostro paese. Speriamo che i risultati da noi

ottenuti stimolino la comunità scientifica e rivedere i criteri di priorità nell'allocazione degli organi nei pazienti in lista per LT, tenendo nella giusta considerazione l'impatto della SER e del trattamento della stessa, o considerando la terapia a lungo termine come una eccezione al MELD, oppure tenendone conto nel calcolo del MELD stesso come avviene già nel caso dei pazienti in dialisi.

12 CONCLUSIONI

Questi risultati ci hanno permesso di concludere che: 1) la terlipressina, associata all'albumina, è efficace nel risolvere la SER tipo 1 nei pazienti cirrotici ed è ben tollerata, non essendo gravata da effetti collaterali severi; 2) la somministrazione in infusione continua consente di utilizzare dosi di farmaco inferiori, con inferiore incidenza di effetti collaterali e costi minori; 3) la “dipendenza” dal trattamento nei pazienti cirrotici con SER tipo 1 dovrebbe essere considerata una eccezione al MELD o essere considerata nel calcolo dello stesso, come già avviene per i pazienti in dialisi, dal momento che la terapia determina una sottostima del MELD reale e può quindi comportare un ritardo, talvolta fatale, nell'esecuzione del trapianto. .

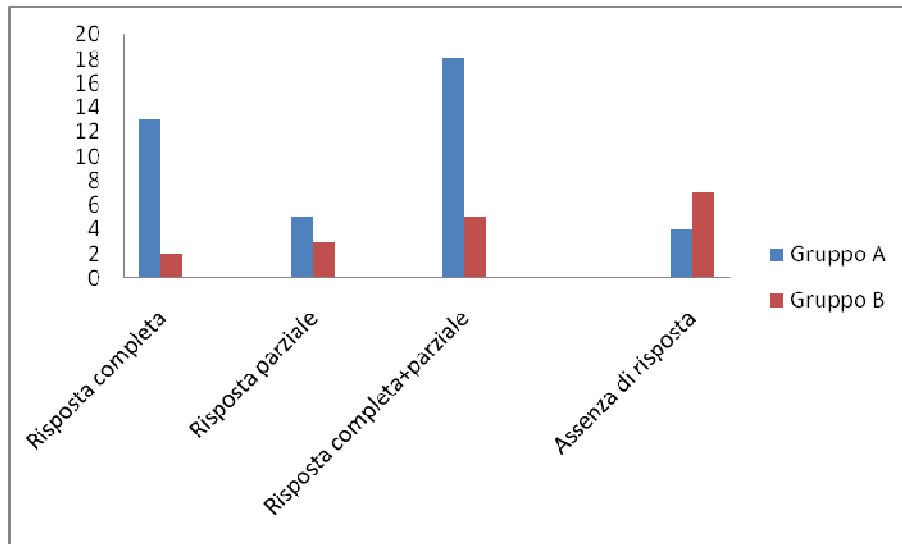


Figura 1: risposta al trattamento nei 2 gruppi di pazienti (gruppo A= terlipressina + albumina, gruppo B= midodrina + octreotide + albumina)

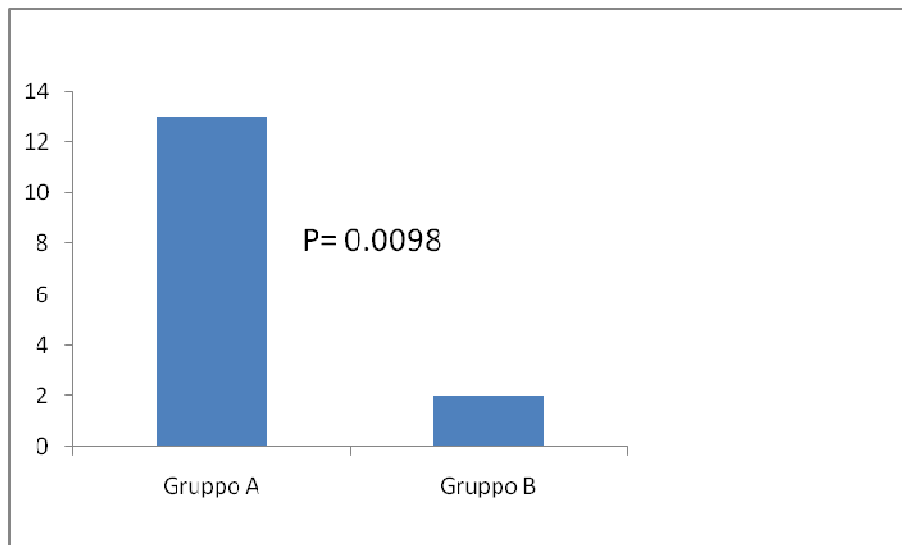


Figura 2: risposta completa nei 2 gruppi di pazienti

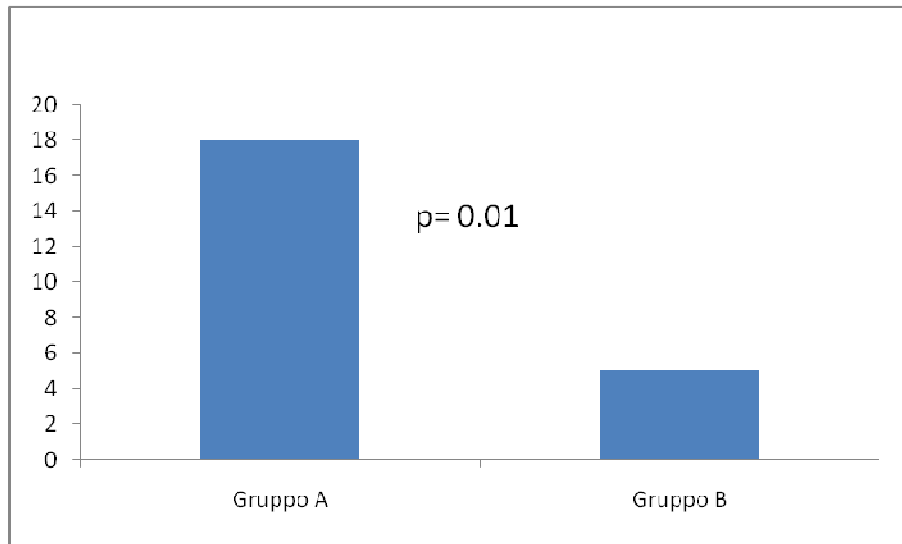


Figura 3: risposta completa + risposta parziale nei 2 gruppi di pazienti

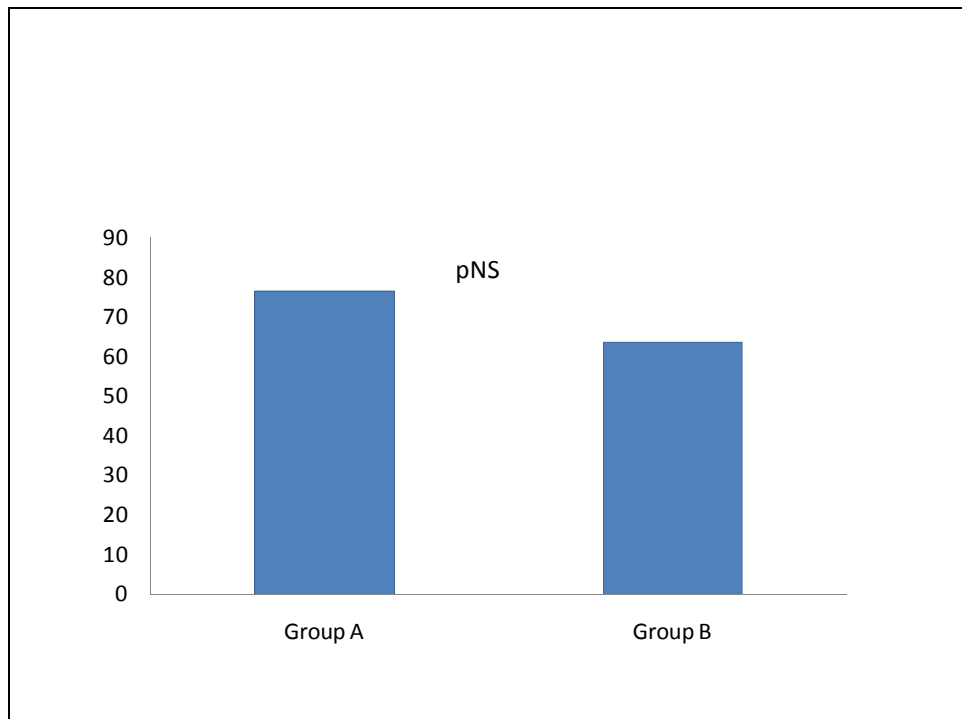


Figura 4: sopravvivenza a 30 giorni nei 2 gruppi di pazienti

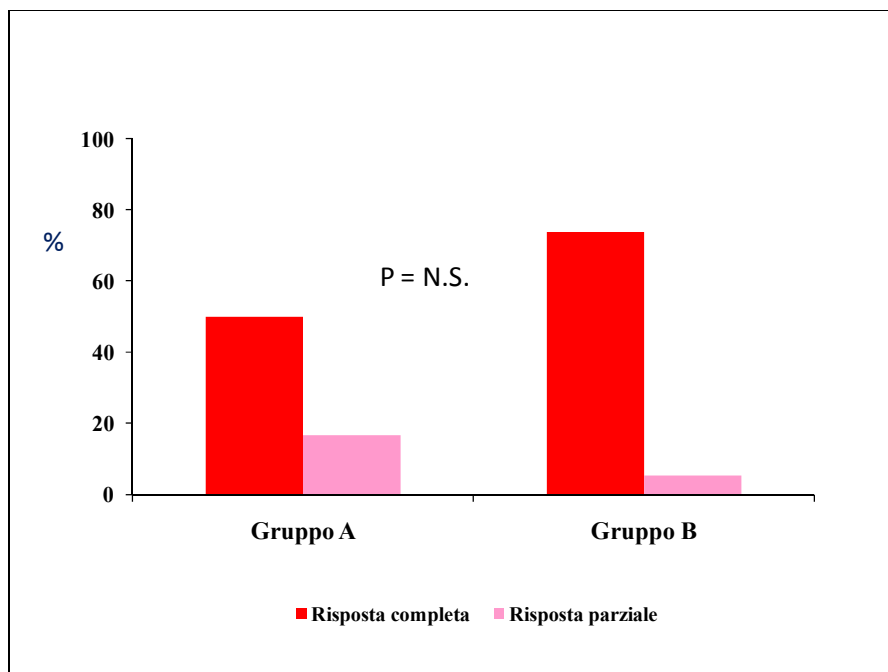


Figura 5: risposta completa e parziale al trattamento nei 2 gruppi di pazienti (gruppo A= boli di terlipressina, gruppo B= infusione continua)

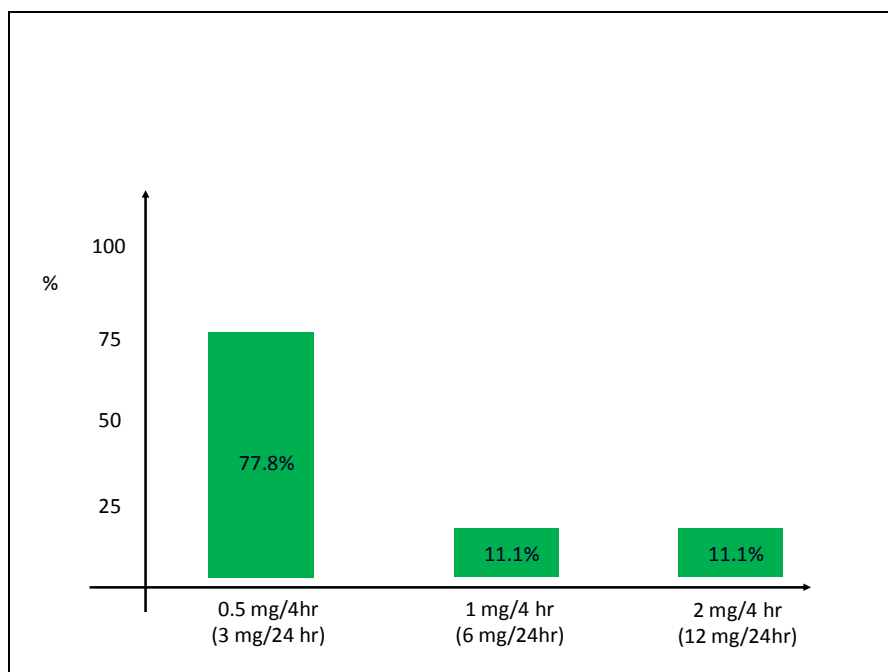


Figura 6: percentuali di risposta alle diverse dosi di terlipressina (gruppo A)

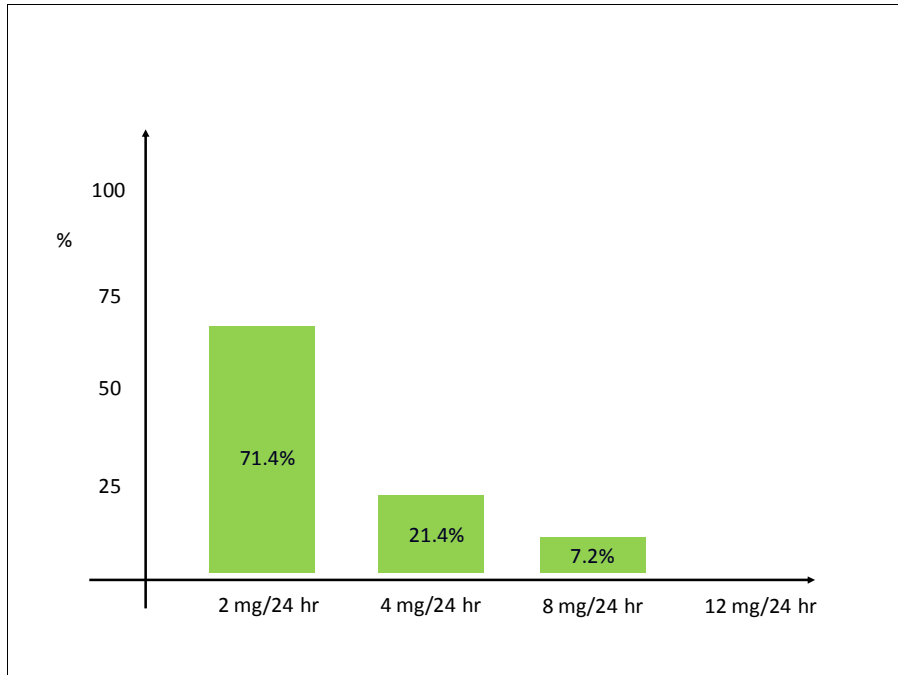


Figura 7: percentuali di risposta alle diverse dosi di terlipressina (gruppo B)

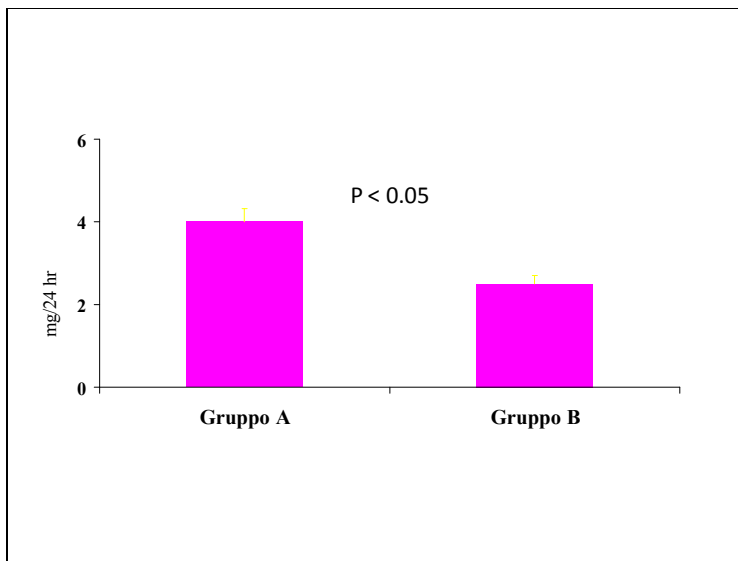


Figura 8: dose media efficace di terlipressina nei 2 gruppi di pazienti

13 BIBLIOGRAFIA

Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J, Gines P. «MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation.» *Hepatology*, 2005: 1282-1289.

Alessandria, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W. «Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized,unblinded pilot study.» *J Hepatol*, 2007; 47: 499-505.

Angeli P, Volpin A, Gerunda G et al. «Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide.» *Hepatology*, 1999; 29: 1690-1697.

Angeli, Guarda S, Fasolato S. et al. «Switch therapy with ciprofloxacin vs intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost.» *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2006; 31: 75-84.

Arroyo V, Bataller R, Guevara M. «Treatment of hepatorenal syndrome.» In *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment.*, di Gines P, Rodes J, Schrier RW. Arroyo V, 492-510. Malden: Blackwell Science, 1999.

Arroyo V, Colmenero J. «Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management.» *J Hepatol*, 2003; 38: Suppl 1: S69-S89.

Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. «Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.» *Hepatology*, 1996; 23: 164-176.

Arroyo, Ginès P, Gerbes AL, et al. «Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.» *epatology*, 1996; 23: 164-173.

Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. «Current management of portal hypertension.» *J Hepatol*, 2003; 38: Suppl 1: S54-S68.

Brensing KA, Textor J, Perz J et al. «Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study.» *Gut*, 2000; 47: 288-295.

Capling RK, Bastani B. «The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis.» *Ren Fail*, 2004; 26: 563-568.

Caraceni P, Santi L, Mirici F et al. «Long term treatment of hepatorenal syndrome as a bridge to liver transplantation.» *Dig Liver Dis.*, 2010: Sep 10 [Epub ahead of print].

D'Amico G, Traina M, Vizzini G et al. «Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized controlled trial.» *J Hepatol*, 1994; 20: 206-212.

Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK et al. «Renal failure in patients with cirrhosis. the role of active vasoconstriction.» *Am J Med*, 1970; 49: 175-185.

Escorsell A, Bandi JC, Moitinho E et al. «Time profile of the hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension.» *J Hepatol*, 1997; 26: 621-627.

Esrailian E, Pantagco ER, Kyulo N et al. «Octreotide significantly improves survival in Type 1 hepatorenal syndrome; analysis of 53 treated patients and 21 controls. » *Gastroenterology*, 2003; 124: Abstract n°525.

Feu F, Ruiz del Arbol L, Bañares R, et al. and Members of the Variceal Bleeding Study Group. «Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage.» *Gastroenterology*, 1996: 1291-1299.

Forsling MG, Aziz LA, Miller M. «Conversion of triglycyl-vasopressin to lysine-vasopressin in man. » *J Endocr*, 1980; 85: 237-244.

Fort E, Sautereau D, Silvane c et al. «A randomized trial of terlipressin plus niroglycerin vs balloon tamponade in the control of acute variceal hemorrhage.» *Hepatology*, 1990; 11: 678-681.

Ganne-Carriè N, Hadengue A, Mathurin P et al. «Hepatorenal syndrome. Long term treatment withterlipressin as a bridge to liver transaplantation.» *Dig Dis Sci.*, 1996: 1054-1056.

Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. «Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. » *Gastroenterology*, 1993, 105: 229-236.

Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. «Hepatorenal syndrome.» *Lancet*, 2003; 362: 1819-1827.

Gluud L, Christensen K, Christensen E, Krag A. «Systematic review of randomized trials on vasoconsstrictor drugs for hepatorenal syndrome.» *hepatology*, 2010: 576-584.

Guevara M, Gines P, Bandi JC et al. «Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems.» *Hepatology*, 1998; 28: 416-422.

Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G et al. «reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged somministration of ornipressin and plasma volume expansion.» *Hepatology*, 1998; 27:

35-41.

Hadengue A, Gadano A, Moreau R et al. «beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatoenal syndrome.» *J Hepatol*, 1998; 29: 565-570.

Hecker R, Sherlock S. «Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure.» *Lancet*, 1956; 271: 1121-1125.

JG., O'Grady. «Clinical disorders of renal function in acute liver failure.» In *Ascites and renal dysfunction in liver disease. 2nd edn.*, di Arroyo V, Schrier RW, eds. Gines P, 383-393. Oxford: Blackwell Publishing, 2005.

Kashani A, Landaverde C, Medici V et al. «Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. » *QJM*, 2008; 101: 71-85.

Keller F, Heinze H, Jochimson F et al. «Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis.» *Ren Fail*, 1995; 17: 135-146.

Knotek M, Rogachev B, Schrier RW. «Update on peripheral arterial vasodilation, ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.» *Can J Gastroenterol*, 2000; 14: Suppl D: 112D-121D.

Magan A, Khalil A, Ahmed M. «Terlipressin and hepatorenal syndrome: what is important for nephrologist and hepatologist.» *World J Gastroenterol*, 2010; 16 : 5139-5147.

Martin PY, Gines P, Schrier RW. «Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis.» *N Engl J Med*, 1998; 339: 533-541.

Martin-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Sola E, Pereira G, Marinelli M, Pavesi M, Fernandez J, Rodes J, Arroyo V, Gines P. «Prognostic importance of the casue of renal failure in patients with cirrhosis.» *Gastroenterology*, 2010: article in press.

Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M et al. «terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study.» *Gastroenterology*, 2008; 134: 1352-1359.

Moller S, Henriksen JH. «Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects.» *Semin Nephrol*, 1997; 17: 505-519.

Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. «Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. » *Gastroenterology*, 2002; 122: 923-930.

Moreau R, Lebrec D. «Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis.» *J Hepatol*, 1995; 22: 370-376.

Mulkay JP, Louis H, Donckier V et al. «Long term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study.» *Acta Gastroenterol Belg.*, 2001: 15-19.

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: 830-835.

Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M. «Pharmacokinetics of terlipressin after single iv doses to healthy volunteers. » *Drugs Exptl Clin Res*, 1990;16: 307-314.

Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL et al. «Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis.» *World J Gastroenterol*, 2009; 15: 2579-2586.

Platt JF, Ellis JH, Rubin JM et al. «Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. » *Hepatology*, 1994; 20: 362-369.

Pollock JS, Nakane M, BATTERY LD et al. «Characterization and localization of endothelial nitric oxide synthase using specific monoclonal antibodies.» *Am J Physiol*, 1993; 265: C1379-C1387.

S, Papper. «Hepatorenal syndrome.» *Contrib Nephrol*, 1980; 23: 55-74.

Salerno F, Gerbes A, Gines P et al. «Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis.» *Gut*, 2007; 56: 1310-1318.

Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao g et al. «A randomized, prospective, double blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome.» *Gastroenterology*, 2008; 134: 1360-1368.

Schrier RW, Arroyo V, bernardi M et al. «Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis.» *Hepatology*, 1998; 8: 1151-1157.

Shapiro MD, Nichols KM et al. «Interrelationship between cardiac output and vascular resistance as determinant of effective blood volume in cirrhotic patients.» *Kidney Int*, 1985; 28: 206-211.

Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. «An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response.» *AmJ Gastroenterol*, 2008; 103: 1689-1697.

Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. «Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.» *N Engl J Med*, 1999; 341: 403-409.

Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. «long-term outcome of patients treated with terlipressin for type 1 and 2 hepatorenal syndrome.» *J Gastroenterol Hepatol*, 2008;23: 1535-1540.

Tristani FE, Cohn JN. «Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure: effect of volume expansion.» *J Clin Invest*, 1967; 46: 1894-1896.

Uriz J, Gines P, Cardenas A et al. «terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome.» *J Hepatol*, 2000; 33: 43-48.

Wong F, Pantea L, Snideman K. «Midodrine, octreotide, albumin and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome.» *Hepatology*, 2004; 40: 56-64.