

Terlipressina a basso dosaggio e albumina nella sindrome epatorenale di tipo I

Low doses of terlipressin and albumin in the type I hepatorenal syndrome

Davide Pulvirenti*, Aikaterini Tsami

Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Catania; UO Medicina Interna, Policlinico Universitario di Catania

KEY WORDS

Hepatorenal syndrome
Liver cirrhosis
Terlipressin
Albumin

Summary **BACKGROUND** Hepatorenal syndrome is a pre-renal like dysfunction that generally onsets in cirrhotic patients presenting ascites. **MATERIALS AND METHODS** We investigated the improvement of renal function in subjects with hepatorenal syndrome after terlipressin administration and the survival times after this treatment. 30 patients affected by cirrhosis, with diagnosis of type I hepatorenal syndrome were treated with intravenous terlipressin plus albumin (group A) or with albumin alone (group B). Liver function, renal function, sodium plasma level and plasma renin activity were monitored. **RESULTS** Patients of group A showed a significant improvement ($p < 0.001$) of renal function valued by creatinine rate compared with the results obtained in group B. The probability of survival was higher in the group A ($p < 0.0001$). **CONCLUSIONS** Our results seem to confirm that the administration of terlipressin plus albumin improves renal function in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome and that a reversal of hepatorenal syndrome is strongly associated with an improved survival.

Introduzione

La sindrome epatorenale (SER) è un'insufficienza renale acuta o subacuta che si verifica solitamente negli stadi avanzati di patologie croniche del fegato caratterizzate da insufficienza epatica grave e ipertensione portale [1-6]; è contraddistinta da compromissione della funzione renale, spiccata alterazione dell'emodinamica sistemica e iperattività dei principali sistemi vasoattivi endogeni, in assenza di danno organico del rene. Da oltre un decennio l'International Ascites Club ha individuato e codificato criteri maggiori e criteri minori a cui attenersi per porre la diagnosi di SER [1-3].

- **Criteri maggiori:** epatopatia acuta o cronica con insufficienza epatica e ipertensione portale; livelli di creatinina $> 1,5$ mg/dL ($133 \mu\text{mol/L}$) o clearance della creatinina < 40 mL/secondo o, in alternativa, incremento acuto della creatinina fino al 50% dei valori registrati in fase pre-

sindromica; assenza di shock, infezioni sistemiche e urinarie in atto, uso di farmaci nefrotossici, ipovolemia; mancato ripristino della funzione renale dopo reidratazione ed espansione plasmatica mediante infusione di 1,5 L di soluzione salina isotonica; proteinuria < 500 mg/dL; assenza ultrasonografica di lesioni renali.

- **Criteri minori:** volume urinario < 500 mL/die; sodio urinario < 10 mEq/L; osmolarità urinaria maggiore di quella plasmatica; presenza di oltre 50 emazie pcm nell'urina; sodiemia < 130 mEq/L.

La presenza dei primi è indispensabile per porre diagnosi di SER, mentre la presenza dei secondi non è sufficiente a porre una diagnosi di questo tipo, ma può confermarla se associata ai criteri maggiori.

La SER può essere distinta in due forme cliniche:

- **SER di tipo I**, più severa, caratterizzata da un deterioramento acuto della funzione renale (meno di 2 settimane) con valori di creatinina $> 2,5$ mg/dL;
- **SER di tipo II**, che si presenta con valori di creatinina meno compromessi ma $> 1,5$ mg/dL e la cui prognosi è meno severa, perlomeno per quanto riguarda l'aspettativa di vita, e ha decorso subacuto.

Molte strategie terapeutiche sono state tentate con lo scopo di ripristinare la funzionalità renale nei pazienti con

* Corrispondenza:

Davide Pulvirenti, UO Medicina Interna, Policlinico Universitario, via S. Sofia 86 (edificio 29, 1° piano), 95123 Catania, e-mail: d.pulvirenti2@virgilio.it

SER, ma i risultati sono ancora oggi controversi, spesso deludenti e non privi di effetti collaterali, specie nella SER di tipo I.

In questo lavoro abbiamo voluto valutare gli effetti della somministrazione associata di terlipressina a basso dosaggio e albumina in un gruppo di soggetti cirrotici affetti da SER di tipo I.

Materiali e metodi

Abbiamo studiato 30 pazienti, arruolati consecutivamente dal giugno 2004 al marzo 2006 presso la nostra Unità Operativa di Medicina Interna, affetti da cirrosi epatica (diagnosi basata su criteri clinici, di laboratorio e istologici) e ipertensione portale (diagnosi basata su rilievi ultrasonografici ed endoscopici). La diagnosi di SER veniva formulata in accordo con i criteri maggiori dell'International Ascites Club [1].

Tutti i pazienti erano trattati con terlipressina almeno per 24 ore dopo la diagnosi di SER. Il periodo di follow-up si è protratto per 180 giorni dopo la fine della terapia sia per i pazienti dimessi sia per quelli eventualmente tenuti in regime di ricovero.

I criteri di inclusione erano: pazienti con insufficienza renale acuta caratterizzata da elevazione dei livelli di creatinina oltre 2,5 mg/dL raggiunti in meno di 2 settimane dalla fase per sindromica e/o da riduzione \pm 50% della clearance della creatinina fino a valori < 20 mL/min in meno di 2 settimane [1-4].

I criteri di esclusione erano: insufficienza cardiaca e respiratoria, ipertensione arteriosa, insufficienza coronarica e/o arteriosa periferica; età > 75 anni; diabete mellito scompensato, epatocarcinoma, encefalopatia epatica in atto.

I pazienti venivano randomizzati (usando un sistema computerizzato in cieco al quale i ricercatori non avevano accesso) e assegnati a due gruppi di trattamento, A e B: il gruppo A (15 pazienti) veniva trattato con albumina in base al peso (1 g/kg/die) e terlipressina 1 mg/ora il primo giorno, seguiti da 0,5 mg/8 ore per altri 12 giorni; il gruppo B (15 pazienti) veniva trattato soltanto con albumina (1 g/kg/die) per 5 giorni. Per ragioni etiche non veniva utilizzato un gruppo di controllo trattato con placebo.

I pazienti venivano posti in trattamento semintensivo e veniva incannulata una vena centrale. La pressione arteriosa e il ritmo cardiaco erano controllati mediante monitoraggio continuo; il volume urinario ogni 8 ore. Esami ematologici mirati al controllo della funzionalità epatica venivano eseguiti a giorni alterni. Un punteggio di Child-Plough veniva assegnato all'arruolamento. L'attività reninica plasmatica veniva valutata utilizzando una metodica RIA (Gene Coat¹²³ I RIA plasma renin activity RIT, Diarsin, Stillwater, MN, USA).

Lo studio era autorizzato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Catania e a ogni partecipante veniva richiesto il consenso scritto. Il primo giorno di inclusione nello studio era considerato quello della prima diagnosi di SER.

Definizioni

- *Risposta completa*: diminuzione, durante il trattamento, della creatinina sierica a valori \leq 132 μ mol/L (1,5 mg/dL).
- *Risposta parziale*: decremento \geq 50% della creatinina sierica rispetto ai valori basali presindromici, con valori finali > 132 μ mol/L.
- *Mancata risposta*: variazioni della creatinina < 50%, con valori finali > 132 μ mol/L.
- *Riacutizzazione*: nuovo incremento dei valori della creatinina con valori finali compresi tra 132 μ mol/L (1,5 mg/dL) e 176 μ mol/L (2 mg/dL) durante il periodo di follow-up (3 mesi).

Analisi statistica

Per analizzare le caratteristiche della nostra casistica abbiamo utilizzato un'analisi descrittiva standardizzata (media \pm deviazione standard, frequenza, T-test). Le variazioni dei livelli di creatinina durante la somministrazione di terlipressina e albumina venivano comparate mediante analisi della varianza. Quando necessario, si impiegava il test di Pearson del Chi quadro e il Fisher exact test. Un sistema computerizzato (SPSS per Windows, STATS Homework, USA) calcolava i dati per l'analisi multivariata. Valori di $p < 0,05$ venivano considerati statisticamente significativi.

Risultati

I dati raccolti all'arruolamento sono riassunti nella **Tab. 1**.

Le cause precipitanti l'insorgenza della SER potevano essere individuate in 10/15 pazienti del gruppo A (peritonite batterica spontanea, PBS, in 3 casi; febbre elevata ndd in 4 casi; uso incongruo di diuretici in 3 casi) e in 12/15 del gruppo B (PBS in 4 casi; febbre elevata ndd in 2 casi; uso incongruo di diuretici in 6 casi). Sia nei casi di PBS sia nella febbre ndd sono stati somministrati antibiotici (tazobactam + piperacillina, ceftriaxone).

La cirrosi aveva eziologia virale nella maggioranza dei casi, senza differenza significativa tra i due gruppi. Diabete mellito di tipo II era presente nel 48% dei pazienti, senza differenze tra i gruppi considerati. I valori medi della creatinina sierica prima dell'intervento farmacologico non differivano significativamente tra i due gruppi (243 \pm 94 μ mol/L nel gruppo A; 252 \pm 107 μ mol/L nel gruppo B; $p > 0,05$).

Solo 2 dei 15 pazienti trattati con terlipressina hanno sviluppato effetti collaterali (dolore addominale), che non hanno necessitato della sospensione della terapia.

Le dosi totali di albumina somministrate nei due gruppi sono state sovrapponibili (46 \pm 48 g/die nel gruppo A; 48 \pm 51 g/die nel gruppo B).

Nel gruppo A, 11 pazienti (73,3%) hanno dimostrato una risposta completa alla terapia e 3 (20%) una risposta parziale; in un paziente non si è avuta risposta e il decesso è sopravvenuto in ventesima giornata. Nel gruppo B, 3 pazienti (20%) hanno mostrato una risposta completa, 4

Tabella 1 Dati all'arruolamento nel gruppo A (trattato con terlipressina e albumina) e nel gruppo B (trattato con albumina). Nessuna differenza significativa è registrabile tra i valori medi nei due gruppi

Arruolamento	Gruppo A	Gruppo B
Età (anni)	58 ± 3	61 ± 2
Femmine (N)	9	10
Maschi (N)	6	5
Eziologia alcolica	2	2
Eziologia virale	13	13
Durata della cirrosi (anni)	9 ± 1	8 ± 2
Score di Child-Plough	11,6 ± 1	11,4 ± 0,7
Creatinina (µmol/L)	243 ± 94	252 ± 107
Urina (mL/die)	560 ± 58	642 ± 42
Albumina (g/dL)	2,64 ± 0,31	2,70 ± 0,28
Sodio urinario (mEq/L)	< 20	< 20
Sodio (mmol/L)	125 ± 4	126 ± 5
Potassio (mmol/L)	4,01 ± 0,4	4,2 ± 0,1
Peritonite batterica spontanea (N)	3	4
Febbre (N)	4	2
Sanguinamento gastrico (N)	Nessuno	Nessuno
Encefalopatia (anamnestica) (N)	1	2
Paracentesi anamnestiche (N)	2	3
Terapia diuretica (N)	14	15
Trattamento con chinoloni (N)	Nessuno	Nessuno
Trattamento con β-bloccanti (N)	4	6
Frequenza cardiaca media (bpm)	86,36 ± 9,3	87,31 ± 6,7
Pressione venosa centrale (cmH ₂ O)	12 ± 1	11 ± 2
Pressione arteriosa media (mmHg)	84 ± 2	87 ± 2

(26%) una risposta parziale e 6 (40%) una mancata risposta (questi ultimi, con una sopravvivenza media di 16 ± 3,5 giorni). I pazienti che hanno mostrato una risposta completa sono stati dimessi dopo 25 ± 3 giorni per il gruppo A e dopo 24 ± 2 giorni per il gruppo B.

Dei 3 pazienti del gruppo A che hanno dimostrato una risposta parziale, uno è deceduto in diciannovesima giornata e 2 sono stati ritrattati con la stessa terapia in sedicesima giornata (un paziente ha dimostrato ancora una risposta parziale) e sono deceduti dopo 35 ± 5 giorni. Dei 4 pazienti con risposta parziale del gruppo B, 2 sono deceduti in diciottesima e ventunesima giornata, rispettivamente, e 2 sono stati ritrattati in sedicesima giornata con terapia combinata terlipressina + albumina (di questi, uno ha dimostrato una risposta completa, l'altro non ha risposto ed è deceduto dopo 8 giorni).

Nel successivo calcolo statistico sono stati inseriti soltanto i pazienti che hanno dimostrato una risposta completa alla prima somministrazione e, dunque, sono stati esclusi i soggetti con risposta parziale, seppure ritrattati.

I pazienti trattati con terapia combinata hanno dimostrato un significativo ($p < 0,001$) miglioramento della funzione

renale media, valutata mediante il dosaggio della creatinina (da 232 ± 91 µmol/L a 118 ± 31 µmol/L), rispetto ai pazienti del gruppo B (da 247 ± 102 µmol/L a 185 ± 33 µmol/L).

Alle dimissioni, i valori medi di sodio erano più alti che all'arruolamento in entrambi i gruppi (139 ± mmol/L e 136 mmol/L, rispettivamente) con valori più elevati ($p < 0,05$) nel gruppo trattato con terlipressina. All'arruolamento, l'attività reninica plasmatica era aumentata rispetto ai valori normali di riferimento senza differenze significative tra i due gruppi (Tab. 1). Alla dimissione dal reparto, l'attività reninica plasmatica era significativamente inferiore ($p < 0,01$) nel gruppo A (6,35 ± 1,22 ng/dL/24 ore) rispetto al gruppo B (18,06 ± 6,11 ng/dL/24 ore). La media della pressione venosa centrale alla dimissione, non differiva nei due gruppi.

Nei pazienti, infine, veniva valutata la probabilità di sopravvivenza mediante log-rank test. Nel gruppo A, la probabilità stimata di sopravvivenza era dell'87% a 15 giorni, del 72% a 30 giorni, del 67% a 60 giorni, del 54% a 90 giorni e del 42% a 180 giorni. Nel gruppo B, la probabilità stimata era, rispettivamente, del 53%, 42%, 21%, 18% e 16% a 15, 30, 60, 90 e 180 giorni (Fig. 1).

Le cause di morte nei gruppi di pazienti che avevano presentato una risposta completa, sono state:

- per il gruppo A, insufficienza epatica globale (8 pazienti), emorragia da rottura di varici esofagee (2 pazienti), emorragia cerebrale (1 paziente);
- per il gruppo B, insufficienza epatica (2 pazienti), rottura di varici esofagee (1 paziente).

Utilizzando l'analisi multivariata e determinando il valore di p mediante log-rank test, la probabilità di sopravvivenza era significativamente superiore nel gruppo A ($p < 0,0001$) (odds ratio: 0,680; intervallo di confidenza al 95%: 0,59-0,80) (Fig. 1). I fattori indipendenti di predizione di sopravvivenza erano il miglioramento della funzione renale durante la terapia con terlipressina ($r = 0,65$; $p < 0,001$) e uno score di Child-Plough < 12 all'arruolamento ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

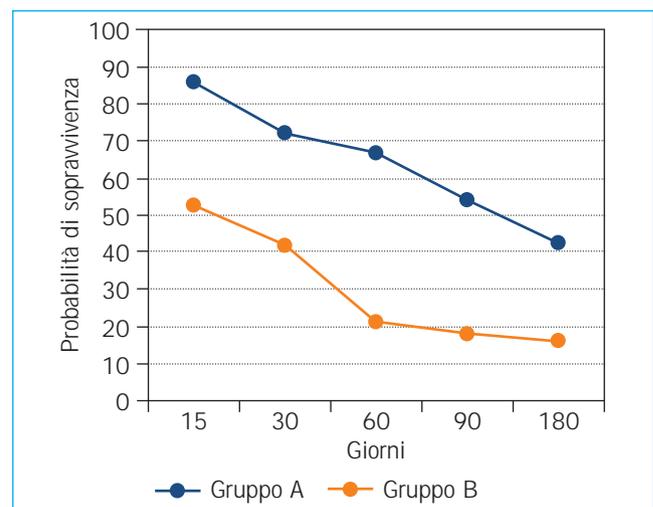


Figura 1 La probabilità di sopravvivenza valutata mediante log-rank test risulta significativamente più elevata nei pazienti trattati con terlipressina (gruppo A) ($p < 0,0001$)

Discussione

La SER è una complicanza ritenuta solitamente un evento terminale della cirrosi avanzata, ma può insorgere anche in corso di altre epatopatie croniche [1-6]. L'incidenza della SER nei cirrotici con ascite è valutata intorno al 7-15% dei casi, tuttavia dimostra picchi di incidenza elevatissimi nei cirrotici con ascite che presentano peritonite batterica spontanea, nei pazienti sottoposti a paracentesi massiva, in corso di terapia diuretica incongrua e dopo emorragia da varici esofagee [1-7].

La SER di tipo I è acuta, caratterizzata da una caduta netta e rapida del filtrato glomerulare con valori che superano i 2,5 mg/dL o con riduzione del 50% della clearance della creatinina fino a livelli < 20 mL/min in meno di 2 settimane, gravata da altissima mortalità; la SER di tipo II, invece, si contraddistingue per una caduta del filtrato glomerulare meno severa e più progressiva e per una sopravvivenza media più elevata (nell'ordine di mesi), ed è clinicamente caratterizzata dalla comparsa di ascite refrattaria [7,8].

La SER è una condizione morbosa determinata da una marcata vasocostrizione renale attiva, che si esprime maggiormente a livello della corticale del rene, causando ipoperfusione e caduta del filtrato glomerulare. La patogenesi della vasocostrizione renale è probabilmente multifattoriale; molti studi dimostrano un coinvolgimento di vari sistemi neuroendocrini e uno squilibrio nel bilancio tra sostanze vasoattive endogene a effetto vasocostrittore (angiotensina, trombossano-A₂, endotelina, adenosina, endotossinemia batterica), che risultano iperattive, e sostanze vasoattive endogene a effetto vasodilatatore (prostaglandine, sistema calciceina-chinine, ossido d'azoto), che risultano carenti. Normali sembrano essere, invece, i livelli di ormoni natriuretici (*Atrial Natriuretic Peptide*, ANP; *Brain Natriuretic Peptide*, BNP).

La teoria eziopatogenetica della vasocostrizione renale identifica nella riduzione del volume plasmatico inefficace (indotto sia dalla vasodilatazione periferica tipica della circolazione iperdinamica del cirrotico, sia dal sequestro splancnico costante nel cirrotico con ipertensione portale) la causa principale e iniziale della vasocostrizione renale; in sostanza, la ridotta ipovolemia efficace o relativa indurrebbe i barocettori aortici all'attivazione dei più importanti fattori e meccanismi vasoattivi endogeni atti a ripristinare la volemia anche con la riduzione del filtrato glomerulare mediante vasocostrizione renale riflessa, con drastico calo della funzione renale.

Attualmente non disponiamo di farmaci capaci di indurre una vasocostrizione splancnica selettiva in grado di migliorare l'emodinamica renale, ma risultati incoraggianti scaturiscono dall'impiego della terlipressina, un agonista del recettore V₁ della vasopressina [9-11]; tale sostanza sembra essere atta a incrementare la perfusione renale e il filtrato glomerulare [9-11] attraverso una discreta attività vasocostrittrice sistemica e splancnica, ma non renale, migliorando la prognosi e la sopravvivenza di questi pazienti [12]. Il suo impiego sarebbe quindi in grado di vasocostri-

gere vari distretti abnormemente dilatati, diminuendo il sequestro splancnico, migliorando la volemia e interrompendo così l'iperstimolazione barocettoriale, causa della risposta vasocostrittiva renale.

La letteratura riporta pochi trial clinici pubblicati sull'argomento; di questi, la maggioranza riguarda l'impiego di terlipressina e albumina nella SER di tipo I e di tipo II dopo paracentesi [13] allo scopo di bilanciare l'effetto vasocostrittore renale riflesso, secondario alla redistribuzione del volume circolante in seguito alla manovra di drenaggio dell'ascite; l'esiguità della casistica determina ancora oggi un'estrema incertezza nelle scelte terapeutiche e sulla possibile dose efficace dei vari farmaci utilizzati, anche in relazione ai possibili effetti collaterali.

Nel nostro studio abbiamo voluto verificare l'eventuale efficacia della terlipressina per sfruttarne gli effetti sulla volemia efficace [2,5,6,9,11,13] senza rinunciare all'effetto *plasma expander* e antiossidante dell'albumina [8, 10,13], che per molti anni è stata somministrata in monoterapia nella SER. Abbiamo registrato un significativo miglioramento della funzionalità renale dopo somministrazione di terlipressina e albumina, con risultati significativamente superiori rispetto a quelli ottenuti nei pazienti trattati con sola albumina; tali risultati, inoltre, vengono confermati dalle migliori performance dei tempi di sopravvivenza registrati nello stesso gruppo di pazienti. Tutto ciò in assenza di effetti collaterali degni di nota.

Così come dimostrato da altri dati della letteratura, l'impiego della terlipressina può consentire di ottenere effetti benefici sulla diuresi e sulla funzionalità renale in tempi molto rapidi; ciò sembra confermare non solo l'ipotesi che vede l'eziopatogenesi della SER legata a una turba emodinamica sistemica con ipovolemia relativa e vasocostrizione renale riflessa, ma anche la relativa maneggevolezza della terlipressina se somministrata a dosaggi congrui. Noi abbiamo utilizzato la terlipressina a dosaggi più bassi, ma per un periodo di tempo più lungo, rispetto a quelli consueti nei trial sperimentali e in clinica applicata. Ciò sembra aver permesso di conseguire risultati migliori a medio termine senza determinare effetti collaterali degni di nota.

Nonostante ulteriori studi siano necessari per trarre adeguate conclusioni, i risultati ottenuti ci inducono a considerare con favore il possibile impiego a basso dosaggio pro die di questa sostanza in tutti quei casi in cui si pone la diagnosi di SER.

Bibliografia

- [1] Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23(1): 164-76.
- [2] Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):1066-79.
- [3] Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 2007;13(30):4046-55.

- [4] Neri S, Pulvirenti D. *La sindrome epatorenale*. Roma: Verducci Editore, 2006.
- [5] Barada K. Hepatorenal syndrome: pathogenesis and novel pharmacological targets. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(2):189-97.
- [6] Cárdenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome-pathogenesis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(1):1-4.
- [7] Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):460-7.
- [8] Angeli P. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome. Has it changed with current practice? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 3):44-6.
- [9] Therapondos G, Stanley AJ, Hayes PC. Systemic, portal and renal effects of terlipressin in patients with cirrhotic ascites: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(1):73-7.
- [10] Antoniades C, Auzinger G. Terlipressin and albumin for the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):946.
- [11] Ginés P, Guevara M, Perez-Villa F. Management of hepatorenal syndrome: another piece of the puzzle. *Hepatology* 2004;40(1):16-8.
- [12] Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007.
- [13] Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1 Pt 2):303-7.