

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Hepatorenal sendrom tedavisinde noradrenalin vs terlipressin: Bir randomize çalışma

Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study

Virendra Singh, Souvik Ghosh, Baljinder Singh, Pradeep Kumar, Navneet Sharma, Ashish Bhalla, A.K. Sharma, N.S. Choudhary, Yogesh Chawla, C.K. Nain.

Terlipressin tip 1 hepatorenal sendrom (HRS) tedavisinde kullanılan ancak pahalı olan, noradrenalin ise alfa adrenajik aktivitesi olan, kolay bulunan ve pahalı olmayan ajanlardır. Üstelik noradrenalin ile HRS tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak terlipressin ile noradrenalinin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir. İşte bu çalışmada terlipressin ile noradrenalin HRS tedavisinde bahsedilen yönlerde karşılaştırılmış. Bu amaçla; kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, ventriküler aritmi, tıkaçıcı arterial hastalığı olmayan siroz ve HRS tip 1 46 olgu çalışmaya dahil edilmiş. 23 olgu terlipressin, diğer 23 olgu ise noradrenalin ile tedavi edilmiş. Bütün hastalara 20 g/gün albümin replasmanı yapılmış. Terlipressin 6 saatte bir iv bolus olarak 0.5 mg verilmiş. 3 gün içinde serum kreatininde 1 mg/dl'den daha fazla düzelme olmaz ise her 3 günde bir doz artırılarak maksimum 6 saatte bir 2 mg dozuna ulaşılmış. Diğer grupta ise noradrenalin dozu 0.5 mg saatlik olarak başlanmış ve ortalama arterial basınçta 10 mmHg artış veya 4 saatlik idrar atılımında 200 ml'den fazla artış amaçlanmıştır. Eğer bu amaçlara ulaşılamamışsa bu durumda noradrenalin dozu tedrici olarak 3 mg/saat dozuna çıkartılmış. Albumin tedavisi eğer CVP ölçümü 18 cm su üzerinde ise kesilmiş. Hastalar 15 gün hastanede, 30 gün ise dışarıda ayaktan takip edilmişler. Klinik ve biyokimyasal parametreler bazal olarak ve 15. günde takip edilmişler. Plazma renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonu ölçülmüş. Bu tedavide amaç serum kreatinin düzeylerinin 1.5 mg/dl altına indirilmesi olarak belirlenmiştir. Ölüm olması veya 15 günlük takip ile protokol sonlandırılmış. Her 2 grupta serum kreatinin düzeyleri belirgin düşmüş, plazma aldosteron ve renin anjiyotensin seviyelerinde belirgin azalma olmuş. Terlipressin grubunda %39 olgu (9 hasta), noradrenalin grubunda %43 olgu (10 hasta) tedaviye yanıt vermiş. 15 gün sonunda ilk grupta 9 hasta, diğer grupta 11 hasta yaşamış ($p>0.05$). HRS düzelen 4 olgu ise hayatını takipte kaybederken, tedaviye yanıt verme-

yen olguların hepsi 30 gün içinde hayatını kaybetmiş. Tedaviye yanıt veren olguların hiçbirinde nüks olmamış. Yanıt veren olguların hiçbirinde 15-30 gün içinde mortalite yokmuş. En önemli mortalite nedenleri sepsis, akut tübüler nekroz, karaciğer yetmezliği, multiorgan yetmezliği, gastrointestinal kanama olarak raporlanmış. Kaplan Meyer survival analizine göre 30 günde farklı değilmiş. Ortalama tedavi süresi ilk grupta 7.82 ± 3.12 gün iken, 2. grupta 9.3 ± 4.0 gün olarak raporlanmış ($p<0.05$). Tedaviye yanıt verenlerde idrar miktarı ve idrar sodyum atılımı ile ortalama arterial basınç artar ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi suprese olurken, tedaviye yanıtız olgularda idrar miktarında ve idrar sodyum atılımı ile ortalama arterial basınç artışı görülmemiş. Tedaviye yanıtız grupta da renin anjiyotensin aldosteron sisteminde artış görülmüş. Univaryant analizde bazal Child puanı, MELD, idrar atılımı, serum albumin ve ortalama arterial basınç düzeyleri yanıt ile ilişkilendirilmişken, multivaryant analizde sadece Child puanı tedavi yanıtı ile korele bulunmuş. ROC curve analiz yapıldığında CTP puanı ≥ 10 ise mortalite için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktivite %85, %68, %79 ve %76 olarak bulunmuş. Terlipressin grubunda karın ağrısı, ishal, ayak baş parmakta siyanoz, ventriküler ekstrasistoller gelişmiş. Noradrenalin grubunda ise normal kardiyak enzimlerle seyreden atipik göğüs ağrıları görülmüş.

YORUM

Bu çalışmada, literatürle uyumlu olan splanknik vazokonstriksiyon sağlayan ajanlarla (terlipressin ve noradrenalin) HRS'de %39-43 oranlarında başarı sağlandığı görülmektedir. Literatürden farklı olarak bu çalışmada tedaviye yanıt veren olgularda nüksün olmadığı görülmektedir. Oysa meta-analizlerle de ortaya konduğu üzere, tip 1 HRS'de tedavi başarısı olsa bile yakın zamanda nüksler olguların ortalama %5.3-27.7'sinde görülmektedir (Nazar

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye • Tel: +90 372 261 01 69
Fax: +90 372 261 01 55 • E-mail: yucel_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 09.07.2012 • **Kabul Tarihi:** 11.07.2012

A et al. Hepatology 2010 ve Sanyal AJ et al Gastroenterology 2008). Noradrenalin ile HRS'de gerileme ve düzelme literatürde farklı oranlarda bildirilmektedir (%40-83) (Duvoux C, et al. Hepatology 2002 ve Sharma P, et al. AJG 2008).

Bu çalışmada, diğer ilginç bir nokta ise renin anjiyotensin aldosteronda supresyon tedavi yanıtız grupta da bildirilmiş. Bu durumun olası nedenleri olarak spekülâtifte olsa, bu grupta daha yoğun bakteriyel sitokinlerin varlığı, latent enfeksiyonlar, konkomitant adrenal yetmezlik olarak yorumlanabilir diye düşünmekteyiz. Ancak, literatürle uyumlu olarak HRS'de medikal ajanlara 2 haftalık tedavi sonunda yanıt kriterleri olarak bu çalışmada da, artmış idrar sodyum atılımı, artmış idrar miktarı ve ortalama arteriyel basınçta olan artma olarak ifade edilebilir.

376 hastalık 10 çalışmanın (terlipressin tek başına veya albuminle beraber, noradrenalin + adrenalin, oktreetid + albumin) meta-analizinde (Gluud LL, et al. Hepatology 2010) vasokonstriktör ilaçların hepsinin mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur. Sadece albuminle veya hiç tedavi almayan gruplarla karşılaştırıldığında terlipressin tedavisinin 15 günlük mortaliteyi sadece tip 1 HRS olgularında anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur. Sadece bir çalışmada HRS olgularında vasokonstriktör ilaçların 3 aylık mortaliteyi azalttığı, bazal bilirubin düzeyinin 10 mg/dl altında olması ve 3. günde ortalama arterial basıncında 5

mmHg'den fazla yükselme olması ise terlipressine yanıtın prediktörleri olarak ifade edilmiştir (Nazar A, et al. Hepatology 2010). Ancak, Singh V ve ark tarafından (J Hepatol 2012) yazılan bu makalede vasokonstriktörlere yanıt için prediktif faktör olarak multivaryant analizde sadece 1. günde Child skoru anlamlı olarak ifade edilmiştir. MELD skorunun bile mortalite için anlamlı prediktör bulunmadığı bu çalışmada, yazarlar bunun nedeni olarak MELD'de kullanılan kreatinin düzeyinin sirotik hastalarda düşük kas kitlesi ile ilişkili olarak gerçeği yansıtmaması ve dolayısı ile mortalite prediktörü olamayacağını ifade etmektedirler. Başka bir çalışmada ise, vasokonstriktör ilaçlara yanıt kriterleri olarak multivaryant analizde bazal serum kreatinin klirensi, ortalama arterial basınç ile plazma renin aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdikleri ortaya konmuştur.

Diğer önemli bir nokta ise her iki ilacın etkinliklerinin aynı olması, yan etkiler açısından ciddi sorunlar yaşanmaması ve noradrenalin tedavisinin terlipressine göre anlamlı olarak daha ucuz olmasıdır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda da ifade edildiği üzere, noradrenalin ile terlipressinin tip 1 HRS'de mortalite üzerindeki etkinlikleri açısından aralarında anlamlı farklılıklar olmadığı, güvenlik verilerinin de noradrenalin kullanımını destekleyici olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgular ışığında noradrenalin tedavisinin (\pm albumin) tip 1 HRS'de öncelikli tedavi yöntemi olarak seçilebileceğini düşünmekteyiz.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Şevval PEYNİR¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara