

The relationship between mean arterial pressure and terlipressin in hepatorenal syndrome-acute kidney injury reversal: A post hoc analysis

Cullaro G, Allegretti AS, Patidar K, Jamil K, Velez JCQ

Hepatology, January 2026

Abstract

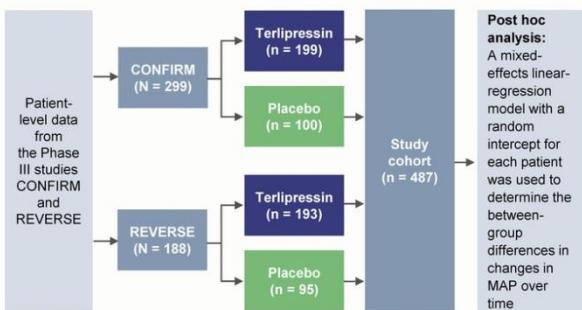
Background and Aims: Terlipressin reverses hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI) by increasing mean arterial pressure (MAP). To further characterize the relationship between terlipressin and MAP and their impact on HRS-AKI reversal, we used patient-level data from phase 3 clinical trials REVERSE and CONFIRM.

Approach and Results: In this post hoc analysis we employed a linear mixed-effects model to assess terlipressin's impact on MAP, exploring the relationship between MAP, treatment group, and time, incorporating a random intercept for individual patients. Time-dependent Cox models analyzed MAP's role in HRS-AKI reversal. We conducted a mediation analysis to evaluate how time-weighted MAP mediated HRS-AKI reversal. This analysis included 487 patients (60% terlipressin, 40% placebo). At baseline, there were no differences in median MAP between terlipressin and placebo (77 mm Hg vs. 76 mm Hg, $p = 0.3$); the terlipressin group had significantly higher MAPs after randomization (day 1: 85 mm Hg vs. 75 mm Hg; day 3: 81 mm Hg vs. 76 mm Hg; all: $p < 0.001$). In mixed-effects models, terlipressin was associated with a 6.0 mm Hg increase in MAP over placebo occurring on day 1, with no significant interaction between the treatment group and time ($p > 0.05$). In time-dependent Cox models, each 5 mm Hg increase in MAP was associated with 1.17 \times the hazard of HRS-AKI reversal (95% CI: 1.11–1.22). In mediation analysis, MAP significantly mediated HRS-AKI reversal, regardless of treatment group (average proportion mediated: 33%, 95% CI: 14–76).

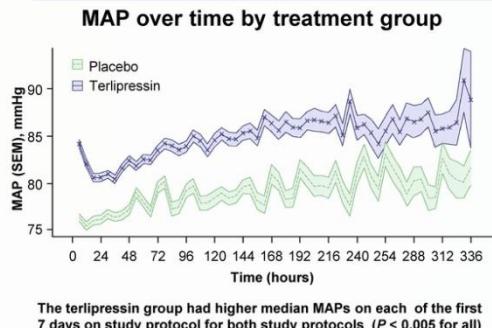
Conclusions: These data highlight that terlipressin leads to an early, sustained increase in MAP, which is a key pharmacodynamic target for HRS-AKI reversal.

The relationship between mean arterial pressure and terlipressin in hepatorenal syndrome-acute kidney injury reversal: A post hoc analysis

Study Design



Results



- In a univariable time-dependent Cox model, each 5 mmHg increase in MAP was associated with an HR of 1.17 (95% CI: 1.11–1.22) for CHRSR*
- MAP mediated a significant proportion (33%; 95% CI: 14%–76%) of the effect of terlipressin on CHRSR* ($P < 0.001$)

Consistent with the clinical data presented here, terlipressin treatment leads to an early, sustained increase in MAP, which is a key pharmacodynamic target for HRS-AKI reversal

* CHRSR was defined as verified HRS reversal in the CONFIRM trial (ie, the percentage of patients with 2 consecutive SCr values ≤ 1.5 mg/dL at least 2 hours apart, while on treatment, by Day 14 or discharge [patients must have been alive without RRT for at least 10 days after achieving verified HRS reversal], or confirmed HRS reversal in the REVERSE trial (ie, 2 SCr values of ≤ 1.5 mg/dL, collected at least 48 hours apart, while on treatment [within 24 hours of the last dose of study treatment], and without intervening RRT or liver transplant). The primary outcome for both trials was treated as equivalent and referred to as CHRSR.

CHRSR, confirmed HRS reversal; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HRS-AKI, hepatorenal syndrome-acute kidney injury; MAP, mean arterial pressure; RRT, renal replacement therapy; SCr, serum creatinine; SEM, standard error of the mean.



Cullaro, et al | HEPATOLOGY. 2025.

HEPATOLOGY

Η μελέτη επιδίωξε να προσδιορίσει την επίδραση της θεραπείας με τερλιπρεσίνη στη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και στην επαγόμενη υποστροφή της οξείας νεφρικής βλάβης επί εδάφους ηπατονεφρικού συνδρόμου (HRS-AKI). Αναλύθηκαν δεδομένα από δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την τερλιπρεσίνη έναντι placebo στην θεραπεία του HRS-AKI (CONFIRM και REVERSE). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τερλιπρεσίνη προκαλεί άμεση και εμμένουσα αύξηση στη ΜΑΠ, η οποία φαίνεται να αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην υποστροφή του HRS-AKI. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ότι άνοδος της ΜΑΠ κατά 5mmHg συσχετίστηκε με αύξηση κατά 17% του ρυθμού υποστροφής του ηπατονεφρικού συνδρόμου (HR: 1.17, 95% CI: 1.11–1.22). Περίπου το ένα τρίτο της ευεργετικής επίδρασης της θεραπείας με τερλιπρεσίνη στην υποστροφή του HRS-AKI εξηγείται από την αύξηση της ΜΑΠ (average proportion mediated: 33%, 95% CI: 14–76). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μέση αρτηριακή πίεση αποτελεί έναν σημαντικό φαρμακοδυναμικό στόχο και η παρακολούθησή της μπορεί να αντανακλά την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων στο ηπατονεφρικό σύνδρομο.

Θεοδώρα Οικονόμου
Ειδικός Παθολόγος
Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
ΓΝΘ Ιπποκράτειο