

Hepatische Enzephalopathie – Therapie

M. Wettstein

D. Häussinger

Hepatic encephalopathy – therapy

Die primären therapeutischen Maßnahmen bei hepatischer Enzephalopathie bestehen in der Erkennung und Beseitigung auslösender Faktoren. Die weitere Therapie zielt in erster Linie auf eine Verringerung der Bildung und Resorption toxischer Metabolite im Darm mittels Eiweißrestriktion, Laktulose und oraler Antibiotika. L-Ornithin-L-Aspartat verbessert die Ammoniakentgiftung und die klinische Symptomatik. Bei hepatischer Enzephalopathie im Rahmen eines akuten Leberversagens können hirndrucksenkende Maßnahmen erforderlich sein.

Therapie bei chronischen Lebererkrankungen

Schon eine minimale hepatische Enzephalopathie kann durch eingeschränkte Leistungsfähigkeit und schnelle Ermüdbarkeit zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und daher einer Therapie bedürfen. Bei den nachfolgend genannten Therapieempfehlungen muss angemerkt werden, dass Studien zur Arzneimitteltherapie der hepatischen Enzephalopathie durch die häufig bereits eintretende deutliche Besserung der Symptomatik nach Beseitigung auslösender Ursachen erschwert werden. Die Fallzahl ist bei den meisten Studien klein und die orale Laktulosegabe als akzeptierte Standardtherapie der hepatischen Enzephalopathie ist bisher nicht plazebokontrolliert untersucht worden.

Beseitigung auslösender Faktoren

Gastrointestinale Blutungen und Infektionen (z.B. eine spontan bakterielle Peritonitis) müssen erkannt und therapiert werden. Diuretika, Sedativa oder Tranquilizer sollten abgesetzt werden. Beim Nachweis eines Kalium- oder Zinkmangels wirkt sich eine entsprechende Substitution bisweilen günstig auf die hepatische Enzephalopathie aus. Eine metabolische Alkalose ist wichtig für die kompensatorische Hochregulation des Harnstoffzyklus und sollte daher nicht ausgeglichen werden, bei einer metabolischen Azidose sollte aber Bikarbonat substituiert werden (2).

Darmreinigung und nicht-resorbierbare Disaccharide

Toxische Metabolite entstehen durch Proteinabbau im Kolon, wobei ein Überangebot von intestinalem Eiweiß durch Nah-

rungsproteinexzesse oder gastrointestinale Blutungen ungünstig wirkt. Laktulose und Laktitol sind nicht-resorbierbare Disaccharide, die durch ihre laxierende Wirkung und durch Verschiebung des intestinalen pH-Wertes mit Modifikation der Kolonflora (Reduktion der proteolytisch aktiven Bakterien) die Bildung von Ammoniak im Darm vermindern. Wenngleich die Wirksamkeit in erster Linie durch Studien im Vergleich zu oralen Aminoglykosiden (1), nicht aber zu Placebo untersucht wurde, so hat sich in der klinischen Praxis doch insbesondere nach gastrointestinalen Blutungen die konsequente Applikation von Laktulose zur Therapie einer hepatischen Enzephalopathie bewährt. In der Langzeittherapie sollten zwei weiche Stühle am Tag angestrebt werden. Durch kontrollierte Studien belegt ist die Wirksamkeit von Einläufen mit Laktitol, Laktulose und Laktose, die besser wirksam sind als Einläufe mit nicht-ansäuernenden Substanzen (15). Laktitol ist gleichermaßen wirksam wie Laktulose, wird von einigen Patienten jedoch besser toleriert (12). Zur Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie bei gastrointestinalen Blutungen bei Leberzirrhosikern ist auch eine Darmspülung durch oral applizierte Mannitollösungen geeignet (16).

kurzgefasst: Auslösende Faktoren wie z.B. eine gastrointestinale Blutung oder eine bakterielle Infektion müssen erkannt und beseitigt werden. Nicht-resorbierbare Disaccharide können die Bildung von Ammoniak im Darm vermindern.

Antibiotika

Nicht resorbierbare Antibiotika werden zur Reduktion der proteinmetabolisierenden Darmbakterien eingesetzt. Kontrollierte Studien haben eine gleichwertige Wirkung von Neomycin ($3 \times 1 \text{ g/Tag oral}$) zu Laktulose gezeigt (1). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass mit einer Resorption von 1–3% der verabreichten Dosis zu rechnen ist und Aminoglykoside oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen haben können. Zur Dauertherapie sind Antibiotika daher ungeeignet. Weitere wirksame Substanzen sind Paromomycin, Rifaximin und Vancomycin (11).

Institut

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (Direktor: Prof. Dr. med. D. Häussinger), Universitätsklinikum Düsseldorf

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Matthias Wettstein · Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf · Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf · Tel.: 0211/8116330
· Fax: 0211/8118752 · E-Mail: wettstein@med.uni-duesseldorf.de

eingereicht: 16.10.2003 · akzeptiert: 13.11.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:2658–2660 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Eiweißrestriktion und verzweigt-kettige Aminosäuren

Eiweißrestriktion auf etwa 1 g/kg Körpergewicht/Tag ist bei chronischer hepatischer Enzephalopathie zu empfehlen, wobei pflanzliches Eiweiß günstiger ist. Bei schweren Verläufen kann initial die Eiweißmenge für einige Tage auf 20–30 g/d begrenzt werden. Eine strenge Eiweißrestriktion führt jedoch auf Dauer zu Katabolie, ist daher ungünstig und sollte nur für etwa 3 Tage durchgeführt werden. Danach sollte wieder auf etwa 1 g/kg Körpergewicht/Tag gesteigert werden, wobei bei Proteintoleranz verzweigt-kettige Aminosäuren zugegeben werden können (siehe unten).

Das Aminosäuremuster im Serum bei Leberzirrhose ist charakterisiert durch eine Vermehrung der aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin und eine Verminderung der verzweigt-kettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin. Letztere werden überwiegend nicht in der Leber, sondern in der Muskulatur abgebaut, hemmen den Proteinabbau in der Leber und stimulieren die Proteinsynthese. Ob die parenterale Applikation verzweigt-kettiger Aminosäuren vorteilhaft ist, wird in Metaanalysen mehrerer Studien unterschiedlich bewertet und kann nicht als gesichert gelten (13). Durch orale Applikation verzweigt-kettiger Aminosäuren kann dagegen insbesondere bei proteinintoleranten Patienten mit chronischer hepatischer Enzephalopathie eine positive Stickstoffbilanz erreicht werden (4). Eine minimale oder geringgradige manifeste hepatische Enzephalopathie wird ebenfalls gebessert (9).

L-Ornithin-L-Aspartat

L-Ornithin-L-Aspartat verbessert unter anderem die Ammoniumentgiftung durch Bereitstellung von Aspartat, das als Kohlenstoffgerüst für die Glutaminsynthese in den perivenös lokalisierten Scavenger-Zellen der Leber dient. Zusätzlich wird mit Ornithin ein Intermediat des Harnstoffzyklus in den periportalen Hepatozyten zur Verfügung gestellt (7). Bei intravenöser Infusion über mehrere Stunden konnte in placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Ammoniakspiegel und eine klinische Besserung der HE erzielt werden (6). Die wirksame intravenöse Dosierung liegt bei 20–40 g täglich, wobei zentralnervöse Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen) selten auftreten, wenn eine Infusionsgeschwindigkeit von 5 g/Stunde nicht überschritten wird. Auch bei oraler Applikation führt L-Ornithin-L-Aspartat in einer Dosierung von 3 × 6–9 g/Tag im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Besserung einer manifesten hepatischen Enzephalopathie (14).

kurzgefasst: Eine Eiweißrestriktion auf etwa 1 g/kg Körpergewicht/Tag ist bei chronischer hepatischer Enzephalopathie zu empfehlen. Durch orale Applikation verzweigt-kettiger Aminosäuren kann insbesondere bei proteinintoleranten Patienten mit chronischer hepatischer Enzephalopathie eine positive Stickstoffbilanz erreicht werden. L-Ornithin-L-Aspartat verbessert die Ammoniumentgiftung.

Weitere therapeutische Ansätze

Bei Patienten im Stadium 3 oder 4 der hepatischen Enzephalopathie kann ein Therapieversuch mit dem Benzodiazepin-Rezeptorantagonisten Flumazenil (0,5–2 mg i.v.) unternommen

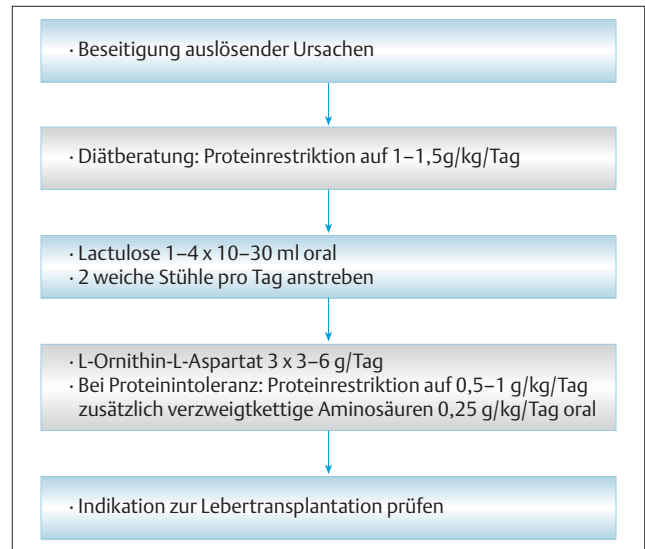


Abb. 1 Stufentherapie bei minimaler oder leichtgradiger hepatischer Enzephalopathie.

werden, insbesondere wenn Hinweise auf die Einnahme von Tranquilizern an den Vortagen bestehen. Bessert sich die Bewusstseinslage, kann die Injektion alle 1–2 Stunden wiederholt werden. Als Dauertherapie ist Flumazenil ungeeignet. Mehrere Studien haben eine klinische Besserung bei einer Untergruppe der Patienten gezeigt, jedoch haben sich die Hoffnungen nicht bestätigt, durch Flumazenil bei hepatischer Enzephalopathie generell günstige Effekte durch Antagonisierung endogener Benzodiazepine zu induzieren (8).

Zink ist Bestandteil mehrerer Enzyme, u.a. der Carbamoylphosphat-Synthetase. Ein bei Leberzirrhose häufig bestehender Zinkmangel könnte daher die Harnstoffsynthese und Ammoniakentgiftung beeinträchtigen. Der Effekt einer oralen Zinksupplementation bei hepatischer Enzephalopathie wird in kontrollierten Studien unterschiedlich beurteilt, erscheint bei manifestem Zinkmangel aber sinnvoll (10). Die Eradikation von *Helicobacter pylori* (Bildung von Ammoniak im Magen durch Harnstoffspaltung) hat nach mehreren Studien keinen Effekt auf die klinische Symptomatik bei hepatischer Enzephalopathie (5). Eine therapierefraktäre hepatische Enzephalopathie kann eine Indikation zur Lebertransplantation sein.

Praktisches Vorgehen

Das Auffinden und die Behandlung auslösender Faktoren ist die wichtigste primäre Maßnahme bei hepatischer Enzephalopathie, da sich hieraus bereits häufig eine wesentliche Besserung ergibt. Bei Patienten mit chronischen Verlaufsformen und latenter HE sollte primär eine Diätberatung erfolgen mit dem Ziel einer Proteinrestriktion auf 1–1,5 g Eiweiß/kg/Tag (Abb. 1). Die erforderliche Compliance ist jedoch bei vielen Leberzirrhosekranken nicht gegeben. Als Dauermedikation wird Laktulose eingesetzt. Bei Patienten, die eine Nahrungsproteinaufnahme von 1 g/kg/Tag trotz Laktulosegabe nicht tolerieren, können verzweigt-kettige Aminosäuren oral verabreicht werden (0,25 g/kg/Tag). Desweiteren kann ein Therapieversuch mit zusätzlicher Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat unternommen werden (17).

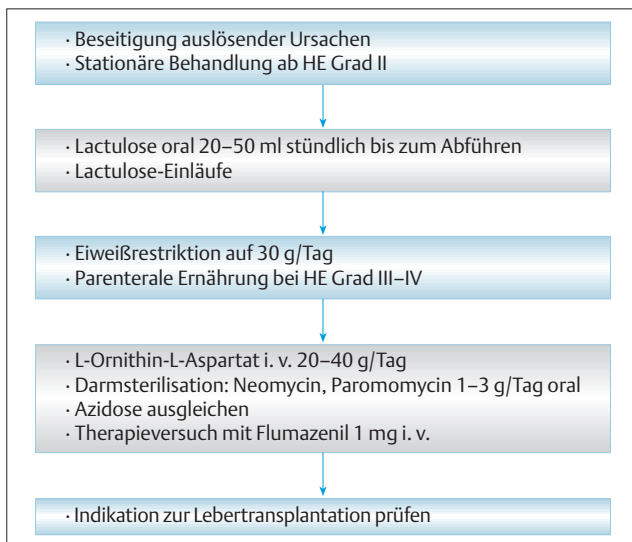


Abb. 2 Stufentherapie bei hepatischer Enzephalopathie Grad 3–4.

Bei Grad 3–4 werden Laktulose-Einläufe und Laktulose oral gegeben (Abb. 2). Die Darmsterilisation durch orale Antibiotikagabe wirkt vermutlich additiv zu Laktulose, sollte wegen der möglichen Nebenwirkungen jedoch nur bei unzureichender Besserung und über maximal etwa 1 Woche erfolgen. Ein Therapieversuch mit Flumazenil kann insbesondere zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer Benzodiazepineinnahme unternommen werden. Bei unzureichender Besserung wird L-Ornithin-L-Aspartat intravenös gegeben.

kurzgefasst: Bei hepatischer Enzephalopathie im Stadium 3–4 sind die Beseitigung auslösender Faktoren, Laktulose-Einläufe und Eiweißrestriktion sinnvoll. Bei unzureichender Besserung können L-Ornithin-Aspartat und Flumazenil gegeben werden.

Hepatische Enzephalopathie bei akutem Leberversagen

Die Therapie erfolgt prinzipiell zunächst wie bei der akuten hepatischen Enzephalopathie bei chronischen Lebererkrankungen, die Wirksamkeit der beschriebenen Maßnahmen ist jedoch meist begrenzt und nur vorübergehend. Entscheidend ist die Restitution der Leberfunktion. Häufig besteht ein Multiorganversagen mit Einschränkung der Nierenfunktion, Gerinnungsstörungen, metabolischen Entgleisungen, Infektionen, respiratorischen und zirkulatorischen Störungen, das eine differenzierte intensivmedizinische Therapie erfordert. Bei der hepatischen Enzephalopathie im Rahmen eines akuten Leberversagens besteht meist eine zunehmende Hirndrucksymptomatik. Die Gabe von Mannitol und Barbituraten zur Senkung des Hirndrucks ist vorteilhaft, während Steroide unwirksam sind. Beim komatösen Patienten ist eine invasive Hirndruckmessung mittels epidural platzierter Druckaufnehmer zur Verlaufsbeurteilung und Indikationsstellung zur Lebertransplantation hilfreich. Zur vorübergehenden Besserung der HE und des klinischen Zustandes bei akutem Leberversagen als Brücke zur Lebertransplantation ist die extrakorporale Albumindialyse prinzipiell geeignet. Der

Stellenwert des Verfahrens bei einer akuten Verschlechterung einer chronischen Lebererkrankung ist insbesondere angesichts der hohen Kosten und des fraglichen Effektes auf die Langzeitprognose noch zu klären (3). Neben der Lebertransplantation könnte zukünftig die vorübergehende extrakorporale Leberersatztherapie das therapeutische Spektrum erweitern.

Autorenerklärung: DH war an der Entwicklung des „Hepatonorm Analyzers“ zur Messung der Flimmerfrequenz beteiligt. Darüberhinaus erklären die Autoren, dass Sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72: 573–578
- Häussinger D, Steeb R, Gerok W. Metabolic alkalosis as driving force for urea synthesis in liver disease: pathogenic model and therapeutic implications. *Clin Invest* 1992; 70: 411–415
- Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949–958
- Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984; 4: 279–287
- Huber M, Rössle M, Siegerstetter V, Ochs A et al. Helicobacter pylori infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 541–544
- Kircheis G, Nilius R, Berndt H, Buchner M et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusion concentrate in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy: A placebo-controlled double-blind study. *Hepatology* 1997; 25: 1351–1360
- Kircheis G, Wettstein M, vom Dahl S, Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2002; 17: 453–462
- Laccetti M, Manes G, Uomo G, Lionello M et al. Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study. *Dig Liv Dis* 2000; 32: 335–338
- Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. *J Hepatol* 1990; 11: 1–10
- Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1084–1092
- Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled trial. *J Hepatol* 2003; 38: 51–58
- Morgan MY, Hawley KE. A randomized double-blind trial of lactitol and lactulose in acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Hepatology* 1987; 7: 1278–1284
- Naylor CD, O'Rourke K, Detoky AJ, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1033–1042
- Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K et al. L-ornithine-L-aspartate granulate in the treatment of latent and mild chronic hepatic encephalopathy (HE): A placebo-controlled double-blind study. *Journal of Hepatology* 1998; 28: 856–864
- Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) versus nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind randomized clinical trial. *Hepatology* 1987; 7: 639–643
- Tromm A, Griga T, Greving I, Hilden H et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 473–477
- Schepke M, Reichel C, Ziske C, Spengler U, Caselmann WH, Sauerbruch T. Leberzirrhose – Komplikationen und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 36: 975–984