

Therapie und Prävention der hepatischen Enzephalopathie

Felix Brunner^a, Jean-François Dufour^b, Andrea De Gottardi^b

^a Gastroenterologie, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern

^b Hepatologie, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, Bern

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine reversible Störung des zentralen Nervensystems aufgrund einer Leberfunktionseinschränkung und/oder eines portosystemischen Shunts. Sie ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose. Es wird geschätzt, dass 30 bis 45% der Zirrhotiker unter Episoden mit klinisch manifester HE leiden und 20 bis 60% unter minimaler hepatischer Enzephalopathie (MHE), das heisst subklinischen neuropsychologischen Veränderungen [1]. Viel seltener tritt die HE bei Patienten ohne Leberzirrhose aufgrund kongenitaler oder erworbener portosystemischer Shunts oder kongenitaler Enzymdefekte im Harnstoffzyklus auf. Die Klinik der HE reicht von Schlafstörungen (Insomnie, Hypersomnie), über progrediente kognitive Veränderungen (Gedächtnisstörungen, Verwirrung, Desorientierung), Einschränkungen der motorischen Funktionen (Asterixis, Tremor und Apraxie) und Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma. Der Schweregrad der HE wird nach den West-Haven-Kriterien eingeteilt (Tab. 1 ↩) [2].

Neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität geht eine HE mit erhöhter Mortalität einher [3]. Das Vorliegen einer MHE ist relevant, da damit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten HE einhergeht, die Patienten sturzgefährdet sind und durch Beeinträchtigung der Fahrfähigkeit mehr Verkehrsunfälle verursachen [4, 5].

Pathophysiologisch entsteht die HE, indem neurotoxische Abbauprodukte aus dem Darm durch portosystemische Shunts oder mangelnden Abbau in der Leber direkt ins Hirn gelangen. Wichtig scheint hierbei Ammoniak zu sein, das als Abbauprodukt stickstoffhaltiger Substanzen durch Bakterien im Kolon oder als Produkt aus dem Glutaminstoffwechsel in den Enterozyten anfällt. Neben Ammoniak werden Zytokine und Benzodiazepin-ähnliche Stoffe für die Neurotoxizität verantwortlich gemacht.

Diagnose der hepatischen Enzephalopathie

Die Diagnose einer manifesten HE wird primär klinisch gestellt. Präsentiert sich ein Patient mit bekannter Leberzirrhose mit kognitiver Beeinträchtigung, Störung der motorischen Funktionen oder Bewusstseinsveränderungen, muss primär an eine HE gedacht werden. Mögliche weitere Differentialdiagnosen werden in Abhängigkeit der Klinik und Ausprägung neurologischer Defizite in Betracht gezogen respektive ausgeschlossen (Tab. 2 ↩). Ein typisches klinisches Zeichen ist die Asterixis (*engl. Flapping Tremor*). Der Flapping Tremor

kann beobachtet werden, wenn der Patient die Arme ausstreckt und die Hände mit gestreckten Fingern nach dorsal flektiert. Dann tritt ein grobschlägiger Tremor mit unwillkürlichen Flexionsbewegungen im Handgelenk auf. Manchmal kann die Bestimmung eines erhöhten Ammoniakwertes im Blut bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Die Wertigkeit von Ammoniak als prognostischer Faktor und Verlaufsparemeter wird kontrovers diskutiert, da die Korrelation zwischen Ammoniakwerten und Klinik in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet wurde [6, 7, 8].

Die Diagnosestellung einer MHE ist deutlich aufwendiger und bedarf entweder einer neuro-psychologischen Beurteilung oder zeitintensiven Zusatztests, die selbstständig in einer Praxis durchgeführt werden könnten [9]. Vielversprechend ist die Anwendung einer neu entwickelten und validierten Smartphone-App (Encephalapp Stroop Test). Der Untersucher kann sich die App auf ein Smartphone oder Tablet herunterladen und den Patienten anleiten, den Test am Gerät durchzuführen [10].

Behandlung der klinisch manifesten, hepatischen Enzephalopathie

Der Rahmen der Behandlung richtet sich nach dem Ausmass der neurologischen Beeinträchtigung. Patienten mit Schlafstörungen, leichter Gedächtnisschwäche, Verlangsamung und Flapping Tremor können unter engmaschigen klinischen Verlaufskontrollen ambulant medikamentös behandelt werden. Bei Verwirrung, Desorientierung und Bewusstseinsstrübung müssen die Patienten zur Überwachung und Einleitung einer Therapie hospitalisiert werden. Bei fortgeschrittener Bewusstseinsstrübung, starker Verwirrung oder Agitation ist eine kontinuierliche Überwachung auf einer Intermediate Care- oder Intensivstation angezeigt. Patienten mit einem GCS (Glasgow Coma Scale) ≤ 8 werden zum Schutz der Atemwege orotracheal intubiert.

Häufig werden Episoden einer HE durch einen Triggerfaktor ausgelöst oder verstärkt

Die wichtigsten Triggerfaktoren, die aktiv gesucht und ausgeschlossen werden sollten, sind gastrointestinale Blutungen, eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP), Infekte, Dehydratation, Elektrolytstörungen und Obstipation (Tab. 3 ↩). Bei Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung sollten die Patienten niederschwellig und rasch gastrokopiert werden, da das Risiko für eine Varizenblutung in dieser Population hoch ist. Zirrhoti-

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

ker mit Verdacht auf gastrointestinale Blutung sollten antibiotisch mit einem Cephalosporin der 3. Generation (z.B. Ceftriaxon), Somatostatin oder Terlipressin und Protonenpumpen-Blockern anbehandelt werden. Eine SBP wird ebenfalls mit Ceftriaxon für fünf Tage behandelt. Übrige Infekte sollten empirisch antiinfektiös behandelt werden.

Eine Proteinrestriktion zur Behandlung der HE bringt keinen Vorteil

Im Gegenteil, eine randomisierte Studie konnte zeigen, dass der Verlauf der HE bei normaler Proteinzufuhr (1,2 g/kg Körpergewicht pro Tag) nicht schlechter war als bei Proteinrestriktion, die Patienten aber weniger unter Eiweiss-Abbau litten [11].

Nicht-resorbierbare Disaccharide

Lactulose und Lactitol sind Disaccharide aus Galaktose und Fructose respektive Sorbitol, wirken abführend und senken über verschiedene Mechanismen den Ammoniak-Gehalt im Blut. Sie können im sterilen Dünndarm nicht gespalten und absorbiert werden, sondern erreichen unverändert das Zökum. Dort werden sie durch Bakterien verstoffwechselt, was mitunter zu einer Senkung des pH im Kolon führt. Das saurere Milieu führt zu einer Protonierung von Ammoniak. Das positiv geladene Ammonium wiederum kann nicht mehr vom Darm absorbiert werden. Durch die pH-Senkung wird die Darmflora zugunsten von Spezies, die Kohlehydrate abbauen, verändert, wodurch weniger Ammoniak entsteht. Schliesslich führt der erhöhte osmotische Gradient zu einer beschleunigten Kolontransitzeit [12].

Lactulose wird seit Jahrzehnten als Mittel der Wahl zur Behandlung der HE verwendet. Eine Meta-Analyse bestätigte die Effizienz von Lactulose gegenüber Placebo in der Behandlung der HE. Allerdings verschwand der Effekt, als in einer Subgruppen-Analyse nur die zwei qualitativ höchst gewerteten Studien berücksichtigt wurden [13]. Obwohl die Evidenz für die Wirksamkeit von Lactulose angezweifelt werden kann, wird ihr Einsatz von Experten zur Behandlung der HE klar empfohlen.

Die Dosis der peroral eingenommenen Lactulose richtet sich nach der abführenden Wirkung. *Das Ziel sind zwei bis drei weiche Stühle pro Tag.* Wichtig ist, die Dosis regelmässig anzupassen. Üblicherweise wird mit 10 bis 20 g Lactulose (15 bis 30 ml Duphalac®) oder 10 g Lactitol (Importal®) zwei- bis viermal pro Tag begonnen. In speziellen Situationen, in denen Lactulose nicht peroral oder über eine Ernährungssonde verabreicht werden kann, können Einläufe mit 200 bis 300 g Lactulose (300 bis 450 ml Duphalac®) verdünnt mit 700 ml Wasser vier- bis sechsmal täglich verabreicht werden. Wegen den gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Durchfall, Blähungen, Bauchkrämpfen und Nausea haben die Patienten oft Schwierigkeiten mit der Compliance. Wird Lactulose zu hoch dosiert, kann die Diarrhoe zu Dehydratation und Elektrolytstörungen führen. Es wird geschätzt, dass die falsch dosierte Lactulose-Einnahme eine häufige Ursache für vermeidbare Re-Hospitalisationen von Zirrhotikern ist [14].

Rifaximin

In der Vergangenheit wurden Antibiotika, vorwiegend Aminoglykoside, erfolgreich zur Behandlung der HE eingesetzt [13], allerdings mit dem Risiko systemischer Nebenwirkungen. Interessant ist deshalb das kaum resorbierbare Antibiotikum Rifaximin, ein halbsynthetisches Derivat von Rifamycin, mit *in vitro* bakterizider Wirkung gegen Gram-positive und -negative Aerobier und Anaerobier [15]. Die Verringerung der bakteriellen Darmflora reduziert die Ammoniak-Produktion, das – wie oben erwähnt – als Abbauprodukt stickstoffhaltiger Nahrungsbestandteile durch Bakterien anfällt.

Zwei Meta-Analysen zeigten, dass die Wirkung von Rifaximin zur Behandlung der HE gegenüber Lactulose gleichwertig ist, aber weniger gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht [16, 17]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Nausea, Schwindel, Kopfschmerzen

Tabelle 1

West-Haven-Kriterien zur semiquantitativen Gradierung des Mental Status.

Grad 1	Leichte Verlangsamung Euphorie oder Angstzustände Reduzierte Aufmerksamkeit Verminderte Rechenleistung bei Additionen
Grad 2	Lethargie oder Apathie Minimale Desorientierung für Zeit und Ort Leichte Persönlichkeitsveränderungen Unangemessenes Verhalten Verminderte Rechenleistung bei Subtraktionen
Grad 3	Somnolenz bis Semistupor, aber Reaktion auf verbale Stimuli Verwirrung Schwere Desorientierung
Grad 4	Koma, keine Reaktion auf verbale oder schmerzhafte Stimuli

Tabelle 2

Anamnese- und Symptom-orientierte Abklärungen, die bei zirrhatischen Patienten mit Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie durchgeführt werden können.

Ätiologie der nicht hepatischen Enzephalopathie	Abklärungsmodalitäten
Zerebral	
Intrakranielle Blutung – Subduralhämatom – Subarachnoidalblutung – Intrazerebrale Blutung	CT, MRI
Zerebrovaskulärer Insult	MRI
Zerebrale Infekte – Meningitis – Hirnabszess – Enzephalitis	Liquorpunktion MRI
Epilepsie	EEG
Metabolisch	
Hypo-/Hyperglykämie, Ketoazidose	Serum-Glukose
Hypoxie, Hyperkapnie	arterielle Blutgasanalyse
Akutes Nierenversagen, Urämie	Kreatinin, Harnstoff
Elektrolytstörungen	Natrium, Kalium, Kalzium
Toxisch-medikamentös	
Alkoholintoxikation	
Benzodiazepin, Opiate	toxikologisches Screening
Wernicke-Enzephalopathie	MRI
Alkohol-Entzugsdelir	

Tabelle 3

Häufige Triggerfaktoren, die eine HE auslösen oder verstärken.

Triggerfaktoren	Abklärungsmodalitäten
Gastrointestinale Blutung	(Fremd-)anamnese, digitale rektale Untersuchung, Hämoglobin-Verlauf
Spontan Bakterielle Peritonitis	Diagnostische Aszitespunktion – Zellzahl, Kulturen
Übrige Infektionen	Klinische Untersuchung Urinstatus Thoraxröntgen
Obstipation	Anamnese, klinische Untersuchung, Röntgen Abdomenübersicht
Dehydratation	Klinische Untersuchung
Elektrolytstörungen	Labor

und Muskelkrämpfe, wobei diese Symptome in der Zulassungsstudie gleich häufig wie in der Placebo-Gruppe auftraten [18].

Die Dosierung von Rifaximin unterscheidet sich je nach Präparat: Xifaxan® 2 × 550 mg, Colidimin® oder Normix® 3 × 400 mg täglich. Leider wird keines der Präparate in der Schweiz vertrieben, und unseres Wissens wurde bis anhin keine Zulassung bei Swissmedic beantragt. Rifaximin ist von der FDA und mehreren Europäischen Arzneimittelbehörden zugelassen und kann durch jede Apotheke im Ausland bestellt werden. Damit die Kosten von der Krankenkasse übernommen werden, empfiehlt sich, ein Kostengutsprachege such zu stellen. In einer aktuellen, randomisierten Arbeit erwies sich die *Kombinationstherapie Rifaximin und Lactulose* der Therapie mit Lactulose hinsichtlich Ansprechen der HE (76 vs. 51%) und Mortalität (24 vs. 49%) überlegen. Auch konnte die Hospitalisationsdauer signifikant verkürzt werden [19].

Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie

Lactulose verminderte in einer randomisierten Studie mit einjähriger Beobachtungszeit effektiv Episoden mit klinisch manifester HE in Patienten mit Leberzirrhose (11 vs. 28%; Number Needed To Treat 4). Das Risiko für eine MHE wurde ebenfalls verringert [20]. Lactulose ist auch zur Sekundärprophylaxe nach einer Episode mit

HE effektiv [21]. Die Einnahme eines *Probiotikums* mit mehreren Bakterienstämmen (VSL#3) halbierte in einer open-label, randomisierten Studie das Auftreten einer HE [22]. Dasselbe Probiotika scheint auch zur Sekundärprophylaxe ähnlich wirksam wie Lactulose zu sein [21]. VSL#3 ist in der Schweiz aber nicht zugelassen und es ist ungewiss, ob andere Präparate mit anderer Zusammensetzung der Bakterienstämme eine vergleichbare Wirkung haben.

In Patienten mit mindestens zwei vorangehenden Episoden einer HE reduzierte *Rifaximin* gegenüber Placebo effektiv das Wiederauftreten einer HE (22 vs. 46%; Number Needed To Treat 4). In beiden Gruppen nahmen 91% der Patienten zusätzlich Lactulose ein [18]. Auch bei längerer Einnahme (≥24 Monate) scheint Rifaximin das Auftreten von HE-Episoden effektiv zu verhindern, ohne dass vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen auftreten [23].

Zusammenfassung

Die hepatische Enzephalopathie ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose und führt neben Beeinträchtigung der Lebensqualität zu einer erhöhten Mortalität. Als Primärprophylaxe verhindern Lactulose und eventuell auch Probiotika das Auftreten von Episoden einer Enzephalopathie. Die klinisch manifeste hepatische Enzephalopathie wird am wirksamsten mit einer Kombinationstherapie aus Lactulose und Rifaximin behandelt. Als Sekundärprophylaxe empfiehlt sich in leichten Fällen eine Dauertherapie mit Lactulose. In schweren Fällen mit häufigen oder schwer verlaufenden Episoden einer hepatischen Enzephalopathie ist die Dauertherapie mit Rifaximin, meistens kombiniert mit Lactulose, zu bevorzugen.

Korrespondenz:

Dr. med. Felix Brunner
Gastroenterologie, Universitätsklinik
für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital
CH-3010 Bern
[felix.brunner\[at\]insel.ch](mailto:felix.brunner[at]insel.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.