

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Expertenempfehlung zur österreichischen Anwendung der „EASL/AASLD Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease Practice Guideline 2014“

M. Peck-Radosavljevic, C. Datz, P. Ferenci,
I. Graziadei, M. Gschwantler, L. Kramer, C. Madl,
R. Schöfl, R. Stauber, H. Zoller

Review-Board:

P. Fickert, H. Tilg, M. Trauner, W. Vogel

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at

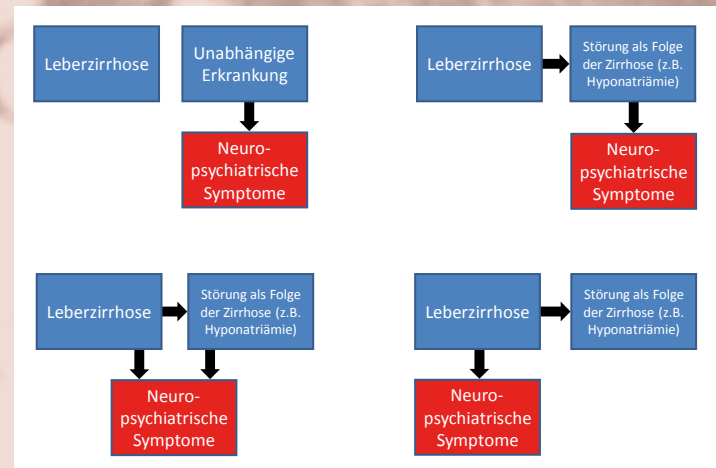


ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

ACOASSO
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology



www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compindex, Geobase
and Scopus

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Expertenempfehlung zur österreichischen Anwendung der „EASL/AASLD Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease Practice Guideline 2014“

M. Peck-Radosavljevic, C. Datz, P. Ferenci, I. Graziadei, M. Gschwantler, L. Kramer, C. Madl, R. Schöfl, R. Stauber, H. Zoller

■ Präambel

Im August 2014 hat die European Association for the Study of the Liver (EASL) in Kooperation mit der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) klinische Praxis-Leitlinien zu Definition, Klassifikation, Diagnose und Therapie der hepatischen Enzephalopathie (HE) publiziert [1]. Im Rahmen eines Meetings* haben österreichische Experten die vorliegenden Empfehlungen zur Implementierung dieser EASL/AASLD-Leitlinien im österreichischen Versorgungsalltag erarbeitet.

■ Einleitung

Die HE stellt eine häufige Komplikation von Erkrankungen der Leber dar, die das Leben der Betroffenen sowie der Pflegenden massiv beeinträchtigt. Darüber hinaus verursacht diese mit Zirrhose assoziierte kognitive Einschränkung mehr Kosten für das Gesundheitssystem als andere Manifestationen von Lebererkrankungen.

Bislang existieren noch keine universell akzeptierten Standards bezüglich Definition, Diagnose, Klassifikation und Behandlung der HE, was im Wesentlichen auf unzureichende Studien und fehlende Standardisierung der Definition zurückzuführen ist. Die Art des klinischen Managements ist daher stark von lokalen Standards und persönlichen Ansichten geprägt. Diesen Mangel sollen die vorliegenden Guidelines beheben. Ziele sind die Schaffung einer einheitlichen Terminologie, die Standardisierung von Klassifikation und Diagnose sowie das Erstellen klinischer Managementempfehlungen für alle mit der Betreuung von HE-Patienten befassten medizinischen Fächer.

■ Definition der HE

Der Begriff „hepatische Enzephalopathie“ beschreibt ein breites Spektrum von unspezifischen neurologischen und psychiatrischen Symptomen, die bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen vorkommen.

Diese Definition steht im Einklang mit dem Konzept früherer Definitionen, dass Enzephalopathien „diffuse Störungen der Gehirnfunktion“ sind. Sie umfasst lediglich psychometrisch fassbare Störungen der Gehirnfunktion bis hin zum tiefen Koma. Neben dem klinischen Bild gehört die volle Re-

versibilität der Symptomatik, die spontan oder nach erfolgreicher Therapie erreicht werden kann, zur Definition der HE. Diese Annahme ist weiterhin die Basis für Behandlungsstrategien. Allerdings ist die volle Reversibilität nicht immer erreichbar. Einige psychische Defizite können selbst nach Lebertransplantation fortbestehen. Das Adjektiv „hepatisch“ impliziert einen kausalen Zusammenhang zu Leberinsuffizienz und/oder portosystemischen Shunts.

Klassifikation

Die HE kann unterschiedlich eingeteilt werden:

1. Nach der Grunderkrankung

- Typ A aufgrund von akutem Leberversagen
- Typ B aufgrund von portosystemischem Bypass oder Shunting
- Typ C aufgrund einer Zirrhose

Die klinischen Symptome des Typs B und C der HE sind ähnlich, während Typ A mit erhöhtem Hirndruck assoziiert sein kann, der ein Risiko für zerebrale Herniation darstellt.

2. Nach der Schwere der Symptomatik

Die Einteilung nach Stadien (Tab. 1) ist arbiträr, da der Übergang von einem Stadium zum anderen fließend ist. Im klinischen Alltag sind minimale HE (MHE) und HE Grad 1 schwer zu unterscheiden, daher wurden diese Stadien unter dem Begriff „covert HE“ (im Gegensatz zu „overt“) zusammengefasst. Für klinische Forschungszwecke sollen MHE und HE Grad 1 getrennt behandelt werden. Die Nutzung operativer Klassifikationen mit Quantifizierung der Funktionseinschränkungen sollen eine Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität ermöglichen.

3. Nach dem zeitlichen Verlauf

- Episodische HE (akut auftretende HE bei einem zuvor unauffälligen Patienten)
- Rezidivierende HE (mit einem zeitlichen Abstand von < 6 Monaten wieder auftretende Episoden von HE)
- Persistierende HE – Rest-/Dauerzustände nach Besserung

4. Nach dem Vorhandensein von auslösenden Faktoren

- Nicht präzipitiert
- Ausgelöst durch präzipitierende Faktoren: Auslösende Faktoren sollten aktiv gesucht und behandelt werden (Tab. 2).

5. Eine fünfte Klassifizierung nach dem eventuellen Vorliegen eines „Acute-on-chronic“-Leberversagens (ACLF)

Diese Klassifizierung wurde vor Kurzem vorgeschlagen. Ob diese Ergänzung das Management oder die Prognose beeinflusst, ist derzeit Gegenstand der klinischen Forschung.

*Expertenmeeting: Möglichkeiten der Implementierung der „EASL/AASLD Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease Practice Guideline 2014“ in den österreichischen Versorgungsalltag. 9. Oktober 2014, Wien. Mit freundlicher Unterstützung von Merz Pharma Austria.

Tabelle 1: West-Haven-Kriterien und klinische Beschreibung. Übersetzung aus [1] mit Genehmigung von Elsevier.

WHK inkl. MHE	ISHEN	Beschreibung	Operative Kriterien	Kommentar
Keine Beeinträchtigung		Keine Enzephalopathie, keine HE in der Anamnese	Tests negativ	
Minimal	Covert (subklinisch)	Veränderungen in psychometrischen oder neurophysiologischen Tests nachweisbar	Abnorme Ergebnisse in psychometrischen oder neurophysiologischen Tests ohne klinische Manifestation	Keine einheitlichen Diagnosekriterien
Grad 1		– Leichte Bewusstseinstörung – Euphorie oder Angst – Verkürzte Aufmerksamkeitsspanne – Fehler bei Addition oder Subtraktion – Veränderter Schlafrhythmus	Obwohl örtlich und zeitlich orientiert, scheint der Patient kognitiv oder im Verhalten beeinträchtigt zu sein.	Limitierte Untersucher-Reliabilität
Grad 2	Overt (manifest)	– Lethargie oder Apathie – Zeitlich desorientiert – Offensichtliche Persönlichkeitsveränderung – Verhaltensauffälligkeit – Dyspraxie – Asterixis	Zeitliche Desorientierung (zumindest 3 der folgenden falsch: Tag im Monat, Wochentag, Monat, Jahreszeit, Jahr) ± andere Symptome	Klinische Befunde variabel, jedoch bis zu einem gewissen Grad reproduzierbar
Grad 3		– Somnolenz oder Semistupor – Antwort auf Reize – Verwirrt – Massiv desorientiert – Bizarres Verhalten	Auch räumlich desorientiert (zumindest 3 der folgenden falsch: Land, Bundesland, Stadt) ± andere Symptome	Klinische Befunde bis zu einem gewissen Grad reproduzierbar
Grad 4		Koma	Nicht einmal Reaktion auf Schmerzreize	Komatöser Status in der Regel reproduzierbar

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; MHE: minimale hepatische Enzephalopathie; WHK: West-Haven-Kriterien.

Die Beschreibung einer HE-Episode im klinischen Alltag sollte vollständig erfolgen, damit dem Behandler klar ist, mit welcher Symptomatik der Patient auffällig wurde. Dies ist dann oft erklärend für die weiteren therapeutischen und präventiven Maßnahmen. Ein Beispiel für die klinische Beschreibung eines HE-Patienten ist in Tabelle 3 dargestellt.

■ Diagnose und diagnostische Testverfahren zur Beurteilung der HE

Klinische Evaluierung

Die Strategien zur Diagnose der HE reichen von einfachen klinischen Skalen bis zu komplexen psychometrischen und neurophysiologischen Test-Tools. Keiner der derzeit verfügbaren Tests ist jedoch ausreichend valide, um das vollständige Spektrum der HE beurteilen zu können.

Diagnose und Beurteilung der overt (manifesten) HE

Die Diagnose der overt HE basiert auf klinischen Untersuchungen. Eine klinische Graduierung ermöglicht die Beurteilung des Schweregrades. Spezifische quantitative Testverfahren sind nur für ein klinisches Studiensetting notwendig. Der Goldstandard zur Beurteilung der overt HE sind die West-Haven-Kriterien (Tab. 1). Die Detektion von Orientierungsstörungen und Asterixis hat jedoch eine geringe Untersucher-varianz und wird daher als Kardinalsymptom einer overt HE gesehen. Die overt HE ist eine klinische Ausschlussdiagnose, sodass ein breites differenzialdiagnostisches Spektrum beurteilt werden muss, um andere Ursachen auszuschließen.

ben. Daher ist der Ausschluss von anderen Ätiologien durch Anamnese, Laborparameter bzw. radiologische Bildgebung des Zentralnervensystems (ZNS) notwendig (Tab. 4).

Diagnose und Beurteilung der minimalen HE und covert (subklinischen) HE

Minimale HE und covert HE sind definiert als zerebrale Dysfunktion, die entweder durch standardisierte Tests oder klinische Zeichen detektiert wird und bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die orientiert sind und keine Asterixis aufweisen, auftritt. Die Beurteilung einer minimalen HE und einer coverten HE ist klinisch relevant, da sie die Leistungsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und ein Risiko für die Entwicklung einer overt HE sein können. Die Häufigkeit des Auftretens einer minimalen HE und coverten HE liegt bei Patienten mit Leberzirrhose bei bis zu 50 %. Bei einem negativen Ergebnis der Testung auf minimale HE und covert HE kann bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung eine Wiederholung der entsprechenden Testbatterie in 6 Monaten sinnvoll sein.

Unter anderen haben sich folgende Testverfahren in klinischen Studien bewährt:

- Der portosystemische Enzephalopathie-Syndrom-Test (PSE-Test)
- Der kritische Flickerfrequenz-Test (CFF-Test) [2]
- Der Stroop-Test [3]

Darüber hinaus gibt es eine Reihe anderer Tests, die zu evaluieren sind [1].

Tabelle 2: Präzipitierende Faktoren für eine overt HE, geordnet nach abnehmender Häufigkeit. Übersetzung aus [1] mit Genehmigung von Elsevier.

Episodisch	Rezidivierend
Infektionen	Elektrolytstörung
Gastrointestinale Blutung	Infektionen
Diuretika-Überdosierung	Nicht identifiziert
Elektrolytstörung	Obstipation
Obstipation	Diuretika-Überdosierung
Nicht identifiziert	Gastrointestinale Blutung

Mod. nach [Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. Hepatogastroenterology 1998; 45: 900–4].

Laboruntersuchungen

Diagnosestellung und Verlaufskontrollen der HE orientieren sich primär an der Klinik bzw. an psychometrischen Tests. Die routinemäßige Bestimmung der Blutammoniakspiegel ist nicht notwendig. Allerdings konnte gezeigt werden, dass sehr hohe arterielle Ammoniakwerte bei akutem Leberversagen mit HE 3–4 das spätere Auftreten eines Hirnödems vorher sagten [4]. Frühe Ammoniak-senkende Interventionen dürften zumindest diesen Patienten nützen [5].

Bildgebende Verfahren

Zerebrale Computertomographie (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sind nicht hilfreich zur Beurteilung des Schweregrades der HE, wohl aber für die Differenzialdiagnose. Da bei Patienten mit Leberzirrhose und HE das Risiko für eine intrazerebrale Blutung zumindest um das 5-Fache erhöht ist, sind diese bildgebenden Verfahren häufig Teil in der Diagnostik einer neu aufgetretenen HE und bei Verdacht auf zerebrale Pathologien.

Im Forschungsbereich sind H1- und p32-MR zur Quantifizierung von Metaboliten und indirekten Messung des osmotischen Drucks hilfreich.

Empfehlungen:

- Die HE ist als kontinuierliches Krankheitsbild zu sehen, das von einer klinisch nicht manifesten kognitiven Dysfunktion bis zum Koma reichen kann.
- Die Diagnose der HE setzt den Ausschluss anderer Ursachen für eine zerebrale Dysfunktion voraus.
- Die HE wird in verschiedene Schweregradstadien eingeteilt.
- Die overt HE wird anhand klinischer Kriterien diagnostiziert und kann in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden.
- Diagnose und Schweregrad einer minimalen und coverten HE können mittels verschiedener neurophysiologischer und psychometrischer Testverfahren beurteilt werden.
- Die alleinige Bestimmung eines erhöhten Blutammoniakspiegels ist in der Diagnostik und Schweregradbeurteilung der HE nicht hilfreich und hat bei Patienten mit Leberzirrhose keine diagnostische oder prognostische Wertigkeit.

Tabelle 3: Beschreibung der HE und klinisches Beispiel. Übersetzung aus [1] mit Genehmigung von Elsevier.

Typ	Grad		Zeitlicher Verlauf	Spontan oder präzipitiert
A	Minimale HE	Covert (subklinisch)	Episodisch	Spontan
B	1	Overt (manifest)	Rezidivierend	Präzipitierend (spezifizieren)
	2			
C	3		Persistierend	
	4			

HE-Patienten sollten anhand eines Kriteriums in jeder der 4 Säulen charakterisiert werden.

Beispiel der empfohlenen Beschreibung eines HE-Patienten: „Der Patient hat HE, Typ C, Grad 3, rezidivierend, präzipitiert (durch Harnwegsinfekt).“ Die Beschreibung kann durch operative Klassifikationen wie etwa den Glasgow-Coma-Score oder durch psychometrische Tests ergänzt werden.

Tabelle 4: Differenzialdiagnosen der HE. Übersetzung aus [1] mit Genehmigung von Elsevier.

Overt HE oder akute Verwirrung

- Diabetes (Hypoglykämie, Ketoazidose, hyperosmolar, Laktatazidose)
- Alkohol (Intoxikation, Entzug, Wernicke)
- Medikamente (Benzodiazepine, Neuroleptika, Opiode)
- Neuroinfektionen
- Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hyperkalziämie)
- Nonkonvulsive Epilepsie
- Psychiatrische Störung
- Intrakranielle Blutung und Schlaganfall
- Schwerer medizinischer Stress (Organversagen und Inflammation)

Andere Präsentationen

- Demenz (primär und sekundär)
- Hirnläsionen (traumatisch, Neoplasien, Normaldruck-Hydrozephalus)
- Obstruktive Schlafapnoe

Therapie der HE

Heute ist nur die Behandlung der overt HE durch Daten gut belegt, obwohl auch die covert HE die Lebensführung nachhaltig beeinflussen kann.

Allgemeine Empfehlungen zur Behandlung der overt HE Typ C:

- Eine Episode einer overt HE, ob spontan oder sekundär ausgelöst, soll aktiv behandelt werden.
- Nach einer Episode einer overt HE wird eine Sekundärprophylaxe empfohlen.
- Eine Primärprophylaxe zur Verhinderung einer overt HE ist durch Daten nicht belegt.
- Eine rezidivierende, therapierefraktäre overt HE ist eine Indikation zur Lebertransplantation.

Spezielle Empfehlungen zur Therapie der overten HE:

Vierstufiger Ansatz zum Management der overten HE:

- Therapie bei eingeschränkter Bewusstseinslage (intensives Monitoring und Aspirationsschutz).
- Mögliche andere Ursachen einer gestörten Bewusstseinslage sollen identifiziert und behandelt werden.
- Auslöser einer HE sollen identifiziert und korrigiert werden.
- Eine empirische Behandlung der HE soll begonnen werden.

Therapie einer akuten Episode der overten HE

Die meisten zur Behandlung einer akuten Episode der overten HE verwendeten Medikamente wurden in diesem klinischen Setting nicht ausreichend in randomisierten Studien getestet.

Nicht-resorbierbare Disaccharide

Laktulose wird üblicherweise als erste medikamentöse Behandlung einer overten HE eingesetzt. Alternativ zur Laktulose können auch Laktitol oral oder Laktose als Einlauf verabreicht werden.

Die Gabe von Laktulose soll mit 25 ml Laktulose-Sirup alle 12 Stunden begonnen und angepasst werden, bis pro Tag zumindest 2 Stuhlgänge von weicher Konsistenz erzielbar sind. Eine exzessive Steigerung der Laktulosemenge bringt keinen zusätzlichen Effekt.

Rifaximin

Die Stärke von Rifaximin liegt in der Rezidivprophylaxe. Als Alternative oder Add-on zur Laktulose kann Rifaximin auch zur Behandlung der akuten HE verwendet werden. Daten dazu fehlen jedoch.

Verzweigt-kettige Aminosäuren („branched-chain amino acids“ [BCAAs])

Eine Metaanalyse zeigte, dass orale BCAAs die episodischen Manifestationen von overter HE und minimaler HE verbessern können. Derzeit ist in Österreich allerdings kein orales Medikament auf dem Markt, zu Nahrungsergänzungsmitteln bezieht die Expertengruppe keine Stellung. BCAAs haben bei intravenöser Gabe keinen Effekt.

L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)

Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte bei Patienten mit HE Grad 1–2 durch intravenöse Gabe von LOLA Verbesserungen von psychometrischen Tests und postprandialen Ammoniakspiegeln. Meist wird eine Dosis von ca. 20 g in reichlich Flüssigkeit über 4 Stunden bis zu 7 Tage lang infundiert.

LOLA ist in den USA nicht zugelassen. Die Expertenmeinungen zur Wirksamkeit der oralen Gabe von LOLA divergieren, es gibt jedoch einige diesbezüglich positive Studien, die insbesondere zeigen, dass sich Patienten unter einer Therapie mit oralem LOLA rascher erholen.

In einem rezenten systematischen Review kamen die Autoren zu dem Schluss, dass LOLA anderen Interventionen zur Behandlung der overten HE in Bezug auf die klinische Wirksamkeit überlegen sein könnte [6].

Probiotika

Die Datenlage zu Probiotika lässt derzeit keine abschließende Empfehlung zu, obwohl einzelne interessante Studien vorliegen.

Neomycin und Metronidazol

Die früher gebräuchlichen antibiotischen Therapieansätze mit den schwer resorbierbaren Antibiotika Neomycin und Paromomycin oder Metronidazol spielen heute in der klinischen Praxis keine Rolle mehr.

Empfehlungen zur Therapie der klinisch manifesten HE:

- Standardtherapie: Identifizierung und Behandlung von auslösenden Faktoren der HE.
- Alle medikamentösen Therapien sind unzureichend durch hochqualitative Studien belegt, sie basieren meist auf empirischen Erfahrungsberichten.
- Laktulose ist die erste Wahl zur Behandlung der episodischen overten HE.
- Rifaximin ist in Kombination mit Laktulose zur Rezidivprophylaxe der overten HE wirksam.
- Orale BCAAs können als Alternative oder Zusatz zur Therapie bei Patienten ohne Ansprechen auf die Standardbehandlung verwendet werden.
- Intravenöses LOLA kann als Alternative oder Zusatz zur Therapie bei Patienten ohne Ansprechen auf die Standardbehandlung verwendet werden.

Prävention der klinisch manifesten Enzephalopathie

Sekundärprävention nach einer Episode von OHE

Aufgrund der aktuellen Datenlage [7] wird Laktulose zur Remissionserhaltung nach overter HE von vielen Experten empfohlen. Rifaximin zusammen mit Laktulose ist das am besten abgesicherte Prinzip zur Remissionserhaltung bei Patienten, die bereits einen oder mehrere Schübe einer overten HE trotz Laktulose-Behandlung erlitten haben.

HE nach Implantation eines transjugulären intrahepatalen portosystemischen Stent-Shunts (TIPS)

Üblicherweise wird die manifeste und wiederkehrende HE nach TIPS-Implantation nach denselben Prinzipien behandelt wie andere Formen der rezidivierenden HE, auch jene, die durch einen Reduktionsstent nicht gebessert werden können.

Hepatische Enzephalopathie als Folge portosystemischer Shunts (PSSs)

Rezidivierende Attacken von overter HE bei Patienten mit guter Leberfunktion sollen eine Suche nach großen spontanen PSSs veranlassen. Manche Typen des PSS wie splenorenale Shunts können erfolgreich embolisiert werden und führen zu einer raschen Erholung von der HE, allerdings steigt das Risiko für Varizenblutungen, wenn nicht auch die zur Varize führenden Gefäße embolisiert werden (z. B. mittels BRTO).

Empfehlungen:

- Laktulose wird zur Prophylaxe wiederkehrender Episoden von HE empfohlen.

- Rifaximin zusätzlich zu Laktulose wird zur Prophylaxe wiederkehrender Episoden von HE empfohlen.
- Eine Routineprophylaxe (Laktulose oder Rifaximin) einer HE nach TIPS-Implantation wird nicht empfohlen.

Absetzen der medikamentösen Rezidivprophylaxe

Aufgrund der hohen Rezidivrate sollte bei Patienten jene Therapie, die zur Verbesserung einer akuten Episode von HE geführt hat, fortgesetzt werden. Das Risiko einer neuerlichen Verschlechterung steigt mit zunehmender Leberinsuffizienz. Bei erfolgreicher Behandlung der auslösenden Faktoren kann aufgrund des deutlich reduzierten Rezidivrisikos ein Absetzen der HE-Therapie in Erwägung gezogen werden. Weitere Faktoren, die für ein Absetzen sprechen, stellen die Rekompensation der Leberfunktion wie auch die Verbesserung des Ernährungsstatus oder unter Umständen auch eine erfolgreiche antivirale Therapie dar.

Empfehlung:

- Nach erfolgreicher Behandlung potenzieller Ursachen der HE, wie Infektion, Elektrolytverschiebung oder Varizenblutung, bzw. nach Verbesserung der Leberfunktion und des Ernährungszustandes kann ein Absetzen der rezidivprophylaktischen HE-Therapie erwogen werden.

Therapie der minimalen HE und der coverten HE

Obwohl minimale und covert HE üblicherweise nicht behandelt werden, wurden diesbezüglich einige Studien publiziert. Die Mehrzahl dieser Studien, die die Wirkung von Probiotika, Laktulose und Rifaximin untersuchten, zeigt dabei eine Verbesserung der kognitiven Leistungen. Allerdings lassen die unterschiedlich verwendete Diagnostik der minimalen und coverten HE und das häufige Fehlen eines klinisch relevanten Endpunktes einen Vergleich zwischen den einzelnen Studien kaum zu. Eine Verbesserung der Lebensqualität und der Fahrtüchtigkeit am Simulator konnte in Studien mit Laktulose und Rifaximin beobachtet werden. Probiotika können aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und verwendeten Präparate nicht generell empfohlen werden.

Empfehlung:

- Die Therapie der MHE und CHE kann nicht generell empfohlen, sondern sollte individuell von Fall zu Fall entschieden werden.

Ernährung

Die Beeinflussung des Stickstoffmetabolismus stellt eine zentrale Rolle in der Therapie der HE unabhängig vom Stadium dar. Der Ernährung kommt dabei eine relevante Bedeutung zu. Empfehlungen zur Ernährung von Patienten mit HE wurden rezent in einem internationalen Konsensuspapier publiziert [8]. Malnutrition ist bei Patienten mit Leberzirrhose häufig unterdiagnostiziert. So weisen etwa 75 % der Patienten mit HE eine Mangelernährung gerade in Bezug auf Proteine auf. Daher ist eine Eiweißrestriktion gerade für diese Patienten schädlich. Malnutrition und Muskelschwund stellen bewiesene Ri-

sikofaktoren für die Entstehung einer HE und weiterer Komplikationen der Leberzirrhose dar. Daher sollten alle Patienten mit Leberzirrhose eingehend auf ihren Ernährungszustand mittels Ernährungsanamnese, Messung anthropometrischer Daten und Beurteilung der Muskelstärke untersucht werden. Der Body-Mass-Index (BMI) ist bei bestehenden Komplikationen der Leberzirrhose, vor allem bei Aszites und Ödemen, im Gegensatz zur Bioimpedanzmessung nicht hilfreich.

Die Mehrzahl der HE-Patienten sollte sich einer Ernährungstherapie in Form von kleineren, regelmäßig über den Tag verteilten Mahlzeiten, inklusive Mitternachtssnack, unterziehen. Multivitamine und spezielle Spurenelemente wie Zink werden trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz empfohlen. Milch oder pflanzliche Eiweiße und/oder die Substitution von BCAAs (für welche es zumindest in einer Metaanalyse gewisse Evidenz gibt) werden als Nahrungsproteine bevorzugt empfohlen. Orale BCAAs können im Gegensatz zu intravenösen Formulierungen zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes führen.

Empfehlungen:

- Keine Eiweißreduktion.
- Die tägliche Energieaufnahme sollte 35–40 kcal/kg und die tägliche Proteinaufnahme 1,2–1,5 g/kg des Idealgewichtes betragen.
- Kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt, inklusive Mitternachtssnack, oder, falls notwendig, flüssige Nahrungszusätze werden empfohlen.
- Der Zusatz oraler Präparate mit BCAAs sollte bei Patienten, die diätetisches Eiweiß nicht tolerieren, in Erwägung gezogen werden.
- Neuere Daten belegen eine antifibrotische und Anti-HCC-Wirkung für Kaffee bei Patienten mit Leberzirrhose.

■ Alternative Ursachen für neuropsychiatrische Symptome

Die neuropsychiatrischen Symptome, die im Rahmen einer HE auftreten können, sind grundsätzlich unspezifisch. Im Rahmen der Abklärung eines Patienten mit Leberzirrhose und neuropsychiatrischen Symptomen müssen daher neben einer HE auch zahlreiche andere mögliche Störungen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden (Tab. 4), die entweder unabhängig von der Lebererkrankung koexistieren oder als Folge der Leberzirrhose auftreten und die Symptomatik einer HE imitieren oder verstärken (Abb. 1). Die häufigsten dieser Störungen werden in der Folge kurz diskutiert.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine *Hyponatriämie* einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer HE darstellt. Je schwerer die Hyponatriämie, desto größer ist das Risiko, eine HE zu entwickeln, und desto schlechter ist das Ansprechen auf Laktulose.

Es gibt Hinweise darauf, dass das Vorliegen eines *Diabetes mellitus* – insbesondere bei chronischer Hepatitis C – mit einer erhöhten Inzidenz von HE korreliert.

Eine *chronische Niereninsuffizienz* stellt unabhängig vom Schweregrad der Zirrhose einen Risikofaktor für das Auftreten einer HE dar.

Bis zu einem Drittel aller Zirrhotiker mit *Sepsis* und etwa zwei Drittel aller Zirrhotiker mit *septischem Schock* entwickeln neurologische Symptome. Dabei kann die systemische Inflammation den Effekt einer gleichzeitig bestehenden Hyperammonämie verstärken.

Ein *Thiaminmangel* kann im Rahmen einer alkoholischen Lebererkrankung oder als Folge der Malnutrition bei fortgeschrittener Leberzirrhose auftreten. Das Problem ist, dass die typischen Symptome eines Thiaminmangels wie Desorientiertheit, Ataxie und Dysarthrie auch im Rahmen einer HE auftreten können. Thiamin ist ein Kofaktor mehrerer Enzyme, die in den Energiemetabolismus involviert sind (z. B. Pyruvat-Dehydrogenase). Auf diese Weise kann die intravenöse Gabe von Glukose bei gleichzeitigem Thiaminmangel eine Wernicke-Enzephalopathie auslösen. Im Zweifelsfall sollte daher vor der Verabreichung von glukosehaltigen Infusionen Thiamin intravenös substituiert werden.

Einfluss der Ätiologie der Leberzirrhose auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten mit *chronischem Alkoholabusus* können mithilfe psychomotorischer Tests häufig auch bei fehlender manifester Lebererkrankung Einschränkungen kognitiver und motorischer Funktionen nachgewiesen werden. Diese Beeinträchtigungen sind bei Patienten, bei welchen aufgrund einer Malnutrition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Wernicke-Enzephalopathie besteht, besonders deutlich. Im Einzelfall kann es daher schwierig bzw. unmöglich sein, bei einem individuellen Patienten zu differenzieren, in welchem Ausmaß seine neuropsychiatrische Symptomatik durch eine direkte Alkoholttoxizität, eine HE oder einen Thiaminmangel bedingt ist.

Es gibt Hinweise darauf, dass das *Hepatitis-C-Virus* innerhalb des Zentralnervensystems repliziert. Ob dies die Ursache für neuropsychiatrische Störungen, die unabhängig von der Lebererkrankung auftreten, darstellt, ist umstritten.

Diagnostische Methoden

Mit psychomotorischen Tests kann nicht sicher zwischen einer HE und anderen Ursachen motorischer Störungen unterschieden werden. Bildgebende Verfahren sind geeignet, viele, aber nicht alle Ursachen auszuschließen. Ein zeitlicher Zusammenhang der Symptomatik mit einer Verschlechterung der Leberfunktion sowie ein Ansprechen auf eine spezifische Therapie sprechen für das Vorliegen einer HE als Ursache der motorischen Störungen.

■ Verlauf (Follow-up)

Nach Spitalsentlassung

Nach Spitalsentlassung sollten die folgenden Punkte beachtet werden:

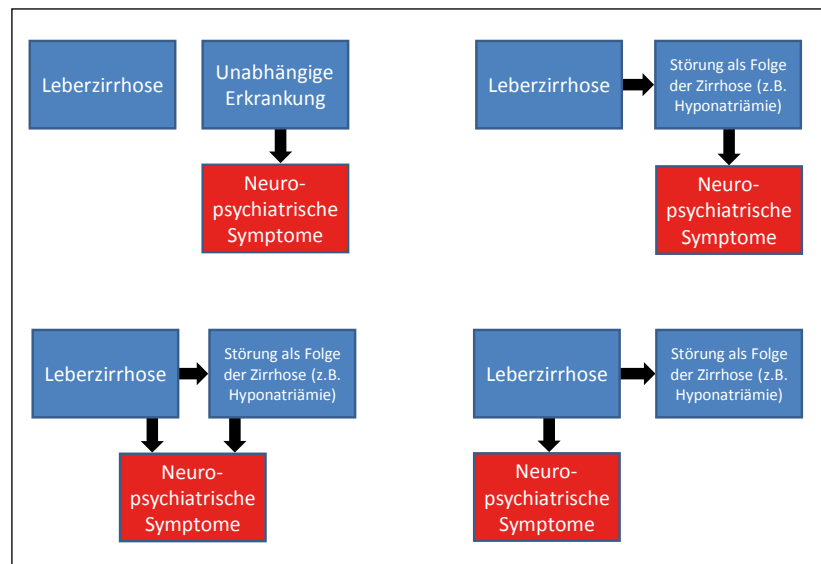


Abbildung 1: Differenzialdiagnostische Überlegungen bei Verdacht auf HE. © M. Gschwantler

Mentalstatus bei Entlassung

Vor Entlassung sollten der Mentalstatus (HE-Grad) und allfällige neurologische Komorbiditäten dokumentiert werden.

Kontrolle der präzipitierenden Faktoren

Dem neuerlichen Auftreten von präzipitierenden Faktoren wie Infektion, rezidivierende gastrointestinale Blutungen, übermäßige Diuretika-Einnahme oder Obstipation soll prophylaktisch gegengesteuert werden. Die Progression der Grunderkrankung sollte wo immer möglich verhindert werden (z. B. Alkoholkarenz, antivirale Therapie etc.).

Prophylaxe eines HE-Rezidivs nach Entlassung

Instruktion von Patient und Angehörigen

Der Patient und seine Angehörigen sollten über die Notwendigkeit der weiteren Medikamenteneinnahme, aber auch mögliche Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö bei Laktulose) und damit verbundene Dosisanpassungen informiert werden.

Rezidivprophylaxe

Neben fortgesetzter HE-Therapie ist die Kontrolle der präzipitierenden Faktoren obligat (Sekundärprophylaxe von gastrointestinalen Blutungen und/oder spontaner bakterieller Peritonitis [SBP]).

Überwachung des Mentalstatus

Bei persistierender bzw. episodischer HE sollte der Mentalstatus häufig reevaluiert und die Therapie gegebenenfalls angepasst werden.

Sozioökonomische Implikationen

Persistierende (auch minimale) HE kann sich auf Arbeitsfähigkeit, Lebensqualität und Fahrtauglichkeit auswirken.

Endpunkte/Therapieziele

Zur Beurteilung des Therapieerfolges sollten zumindest die kognitive Leistung mittels CFF-, PSE- oder Stroop-Test (siehe Absatz Diagnostik) und die Selbständigkeit im täglichen Leben überwacht werden.

Ernährung

Auf ausreichende Kalorien- und Proteinzufuhr ist zu achten, da Sarkopenie eine HE verschlechtern kann. Proteinrestriktion ist obsolet!

Portosystemische Shunts

Bei therapieresistenter HE kann eine Okklusion von dominanten portosystemischen Shunts erwogen werden.

■ Zukünftige Forschungsschwerpunkte

Die Ausrichtung jeder erfolgversprechenden Forschungsaktivität sollte sich an der Pathophysiologie der HE orientieren. Aus heutiger Sicht ist es essenziell, die wichtigsten für die Aufrechterhaltung einer adäquaten ZNS-Funktion verantwortlichen Mechanismen zu identifizieren und die Interaktionen von besonders vulnerablen Gehirnfunktionen mit der Funktion des Darms oder der intestinalen Flora darzustellen.

Es besteht ein Mangel an kontrollierten klinischen Studien über die Behandlung der unterschiedlichen Formen der HE, welcher angesichts der klinischen Häufigkeit des Problems und der hohen Kosten seiner Behandlung als dramatisch anzusehen ist. Auch ist zu berücksichtigen, dass viele Medikamente vor mehreren Jahrzehnten in einem klinischen Kontext etabliert wurden, der heute als obsolet gilt. Die Rolle dieser „alten“ Medikamente und Behandlungsansätze sollte daher im Kontext der heutigen Standardtherapie neu erhoben werden.

Insbesondere in der Quantifizierung des Schweregrades der HE werden neue Instrumente benötigt. Minimale HE und convertierte HE können in Studien weiterhin nicht verglichen werden, die Präzision der Methoden sollte verbessert werden. Möglicherweise müssen Skalen entwickelt werden, die sowohl die Einschränkung der Leberfunktion, psychologische Scores als auch psychometrische Methoden kombinieren.

Literatur:

1. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642–59.
2. Kritischer Flickerfrequenz-Test. <http://www.he-flicker-diagnostics.de/cff.htm> [zuletzt gesehen 04/2015].
3. EncephalApp – Stroop Test von Jasmohan Bajaj. <https://itunes.apple.com/at/app/encephalapp-stroop-test/id589478721?mt=8> [zuletzt gesehen 04/2015].
4. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999; 29: 648–53.
5. Kramer L, Bauer E, Schenk P, et al. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 599–603.
6. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 624–35.
7. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885–91.
8. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013; 58: 325–36.

Experten:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Medizinische Universität Wien (**Vorsitz**)

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Datz, A. Ö. Krankenhaus Oberndorf

Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci, Medizinische Universität Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei, Landeskrankenhaus Hall

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kramer, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, Krankenanstalt Rudolfstiftung inkl. Standort Semmelweis Frauenklinik, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl, A. Ö. Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber, Medizinische Universität Graz

Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller, Medizinische Universität Innsbruck

Review-Board:

Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert, Medizinische Universität Graz

Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Medizinische Universität Innsbruck

Redaktion: Mag. Harald Leitner, Redaktionsbüro Teamword

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735, E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/gastroenterologie, **Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Annemarie Hengl, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** Ueberreuter Print GmbH, A-2100 Korneuburg, Industriest. 1, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4x im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zzgl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-