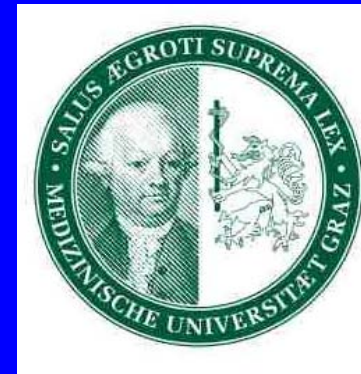


Hepatische Enzephalopathie



Rudolf Stauber

Med. Univ.-Klinik



HE

Definition

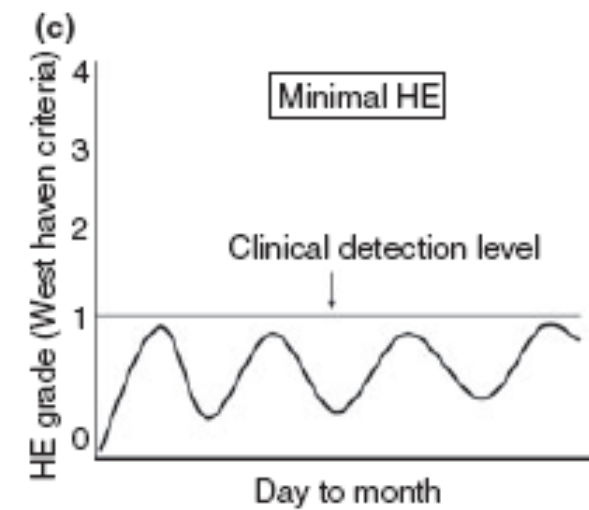
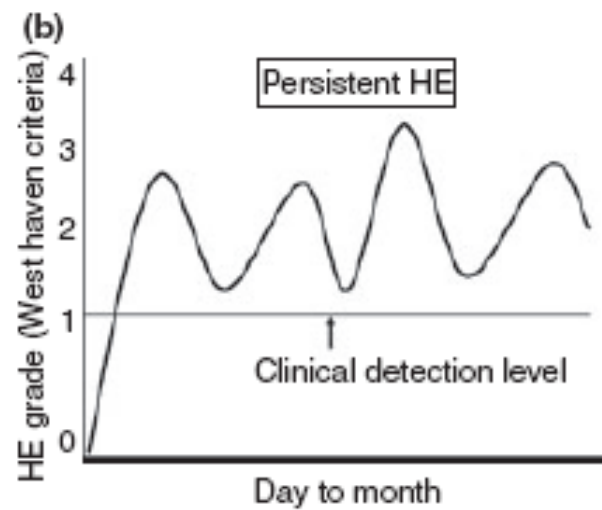
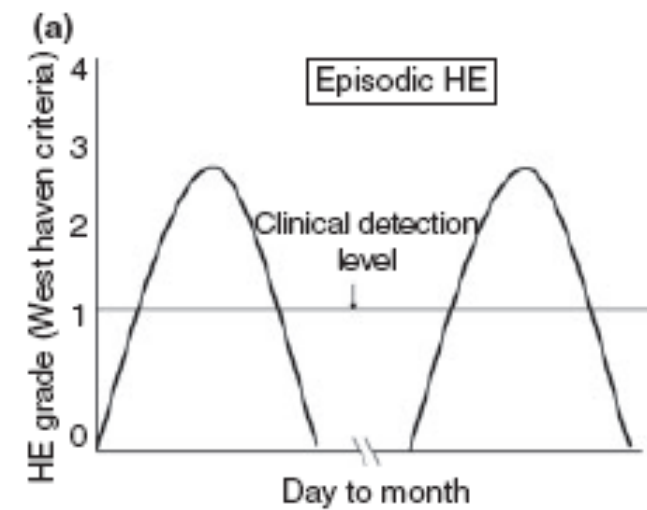
- Metabolisch induzierte, potenziell reversible Funktionsstörung des ZNS infolge akuter oder chronischer Leberdysfunktion bei Fehlen anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen

Hepatische Enzephalopathie (HE)

Klassifikation

HE Working Party 1998 (World Congress, Vienna)

- HE type A Acute liver failure
- HE type B portal-systemic bypass
- HE type C Cirrhosis
 - Episodic HE
 - Persistent HE
 - Minimal HE (MHE)
- Ferenci et al, Hepatology 2002; 35: 716-721



Bajaj, *Aliment Pharmacol Ther* 2010

Pathogenese der HE

- **Toxin-Hypothese**
 - Ammoniak
 - Akut: Schwellung der Astrozyten (Glutamat→Glutamin)
 - Chronisch: Alzheimer Typ II Astrozytose
 - Mercaptane, Phenole, Mangan, ...
- **Hypothese der falschen Neurotransmitter**
 - Gestörte katecholaminerge Neurotransmission durch ↑ aromatische AS im ZNS
- **GABA-Benzodiazepin-Hypothese**
 - Exo-/endogene Benzos → GABA-Rezeptor
- **Infektion / SIRS**
 - Modulation der Ammoniak-Toxizität

Diagnose der HE

West Haven Criteria (*Conn 1977*)

Grade 0	no abnormality detected
Grade 1+	trivial lack of awareness euphoria or anxiety shortened attention span impairment of addition or subtraction
Grade 2+	lethargy disorientation for time obvious personality change inappropriate behavior
Grade 3+	somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli confusion gross disorientation bizarre behaviour
Grade 4+	coma (unable to test mental state)

Minimale HE (MHE)

- Vormals „subklinische HE (SHE)“
- West Haven Grad 0
- Abnormität in mindestens 2 psychometrischen Testverfahren

Das et al, J Gastroenterol Hepatol 2001

- MHE bei 103/165 Zirrhotikern (62%)

Vereinfachtes Grading der HE

ISHE 2005 (Häussinger)

MHE

HE I

HE II

HE III

HE IV

low-grade

high-grade

Minimal HE	Klinisch unauff. Pat. Psychometrische Tests pathologisch
Low-grade HE	Pathologischer Mentalstatus Nicht hospitalisiert
High-grade HE	Hospitalisiert

Diagnose der HE

„Research tools“

- Psychometrische Tests
 - Zahlenverbindungstest (ZVT), Liniennachfahrttest, Zahlen-Symbol-Test, ...
- EEG
 - BIS Monitoring
- Evozierte Potentiale
- Kritische Flimmerfusionsfrequenz
- PSE Index
 - Mentalstatus (x3), Asterixis, ZVT, NH₃, EEG

Zahlenverbindungstest (ZVT) Number Connection Test (NCT)

The image displays two sheets of the Number Connection Test (ZVT/NCT). Each sheet features a header with a red title bar and a form for patient information. The test area contains 25 numbered circles arranged in a non-linear pattern, with 'BEGINN' and 'ENDE' labels indicating the start and end of the sequence.

Zahlen-Verbindungstest I

Patienten-Nr. Geb.-Datum
Datum Uhrzeit
Testbogen-Nr. Initialen des Testen
Testzeit (Sekunden)
Unterschrift des Patienten, Vor- und Nachname

ENDE
25 10 6 4
9
23 7
11 1 5
24 8 14 3
12 17 2 13
22 16 15
21 18
20 19

BEGINN

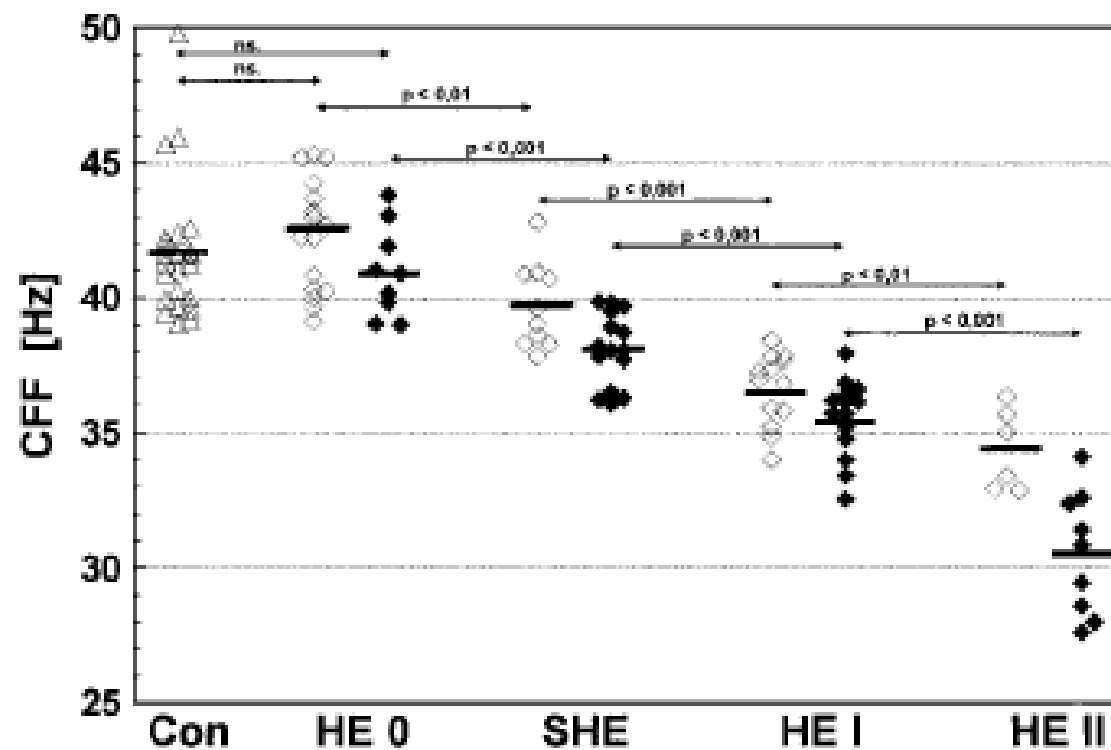
Zahlen-Verbindungstest II

Patienten-Nr. Geb.-Datum
Datum Uhrzeit
Testbogen-Nr. Initialen des Testen
Testzeit (Sekunden)
Unterschrift des Patienten, Vor- und Nachname

21 22 24 ENDE
23 25
12 11 10
17 8 9
20 2 1
16 14
18 5 7 6
15 13
19 3 4

BEGINN

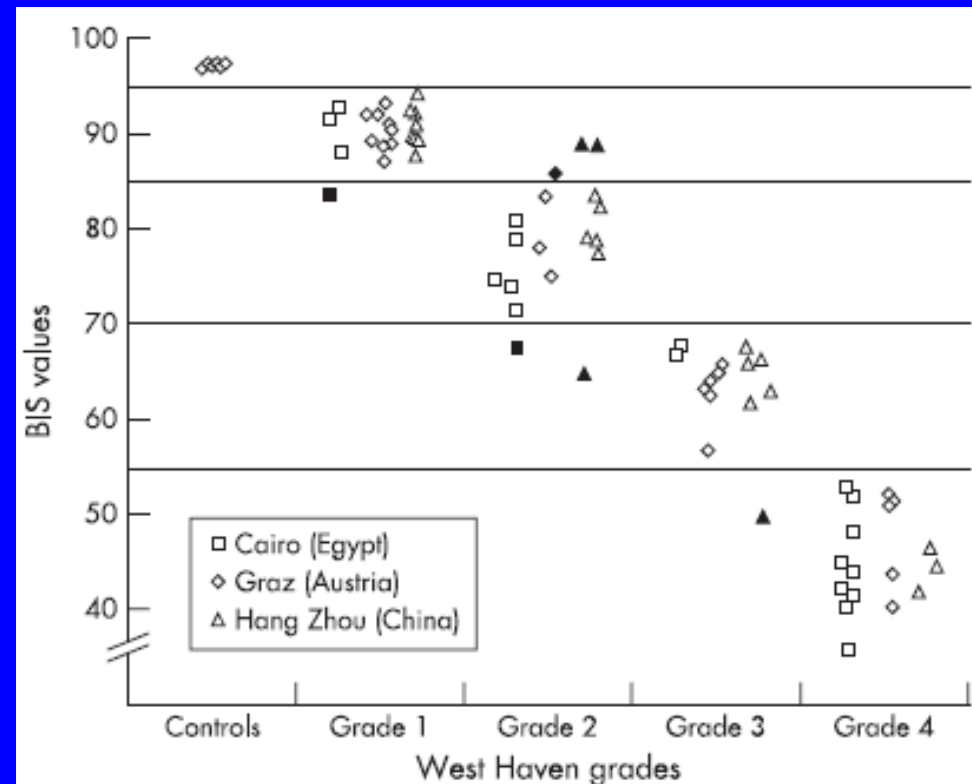
Kritische Flimmerfusionsfrequenz Critical flicker fusion frequency (CFF)



BIS Monitoring bei HE

Dahaba et al., Gut 2008;57:77-83

- Bispectral Index (BIS)
 - Monitoring der Anästhesietiefe (auf EEG basierend)
 - 0 (isoelektrisches EEG) – 100 (hellwach)



Hepatische Enzephalopathie

Therapie

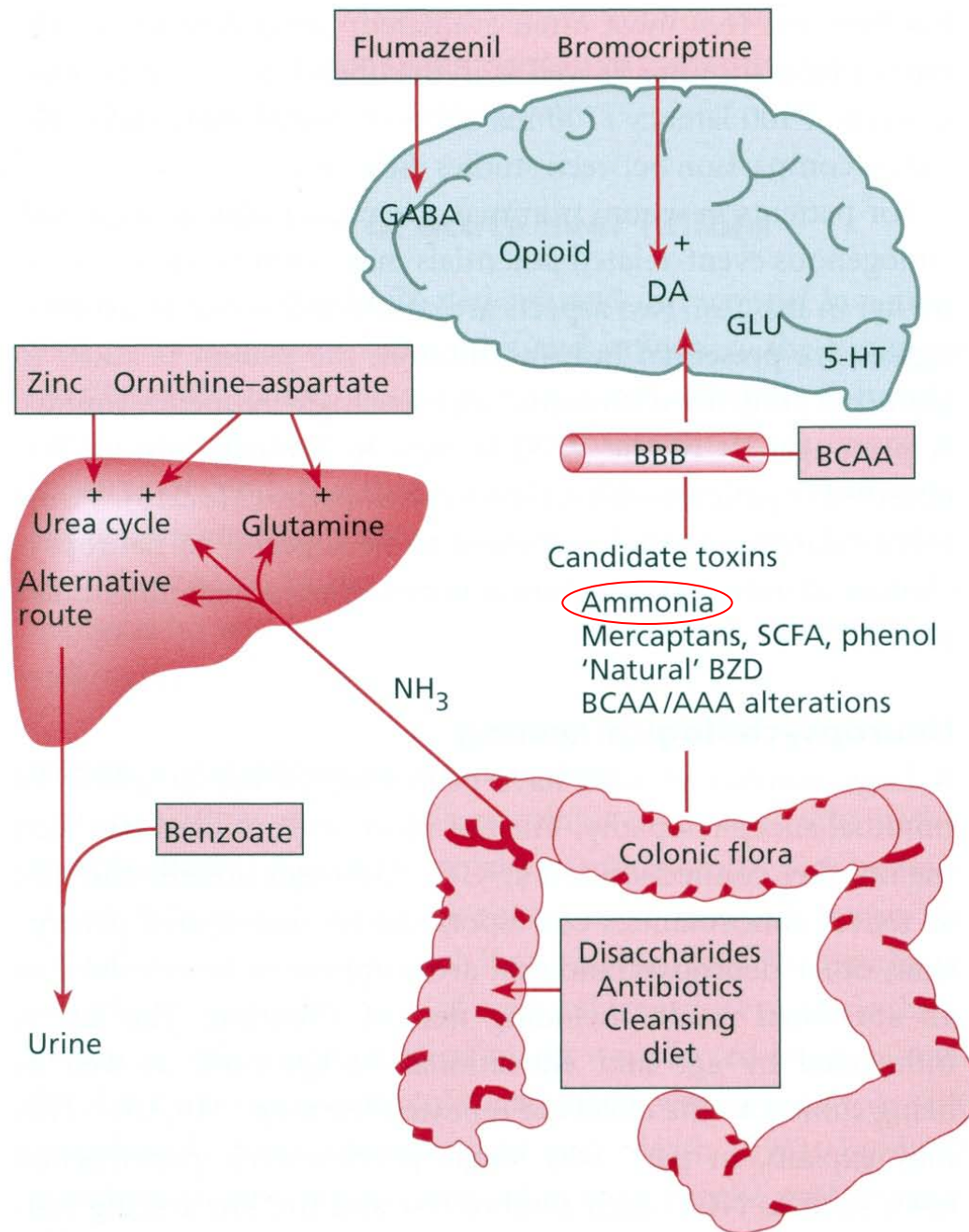
1. Auslöser suchen und korrigieren

- GI-Blutung
- Infektion
- Sedativa (Benzodiazepine!)
- Hypovolämie (Diuretika!)

2. Spezifische Therapie

HE – Spezifische Therapieansätze

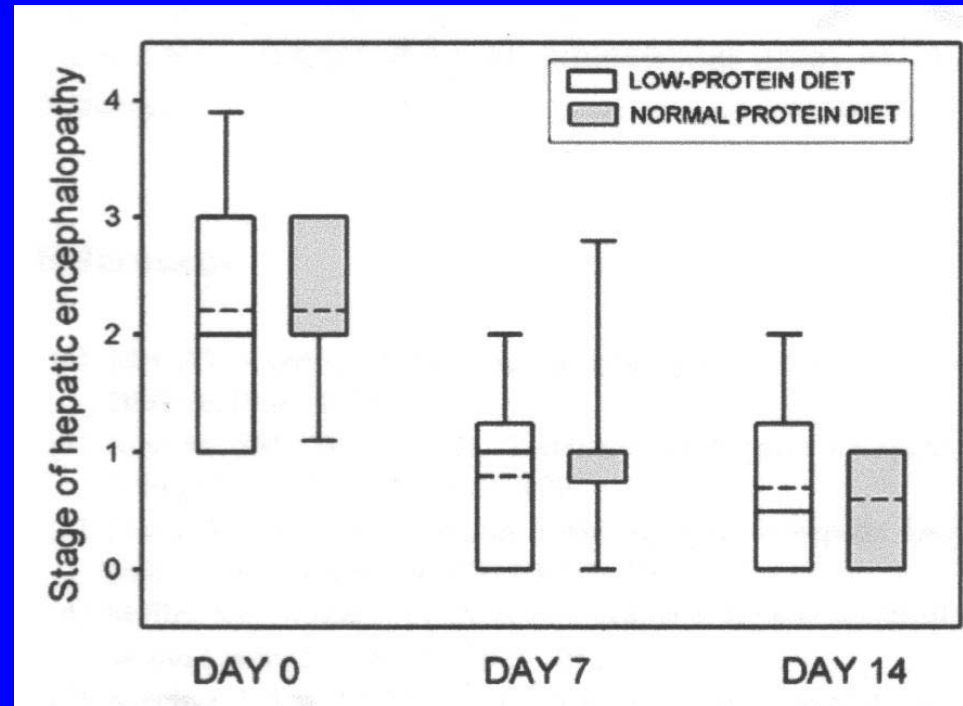
- **NH₃-Hypothese**
 - Verminderung ammoniagener Substrate
 - (Proteinrestriktion)
 - Laxantien
 - Manipulation der Darmflora / ↓ NH₃-Produktion
 - Nicht-resorbierbare Disaccharide
 - Nicht-resorbierbare Antibiotika
 - Probiotika / Synbiotika
 - Metabolische NH₃-Elimination
 - L-Ornithin-L-Aspartat → Harnstoffzyklus
- **Hypothese der falschen Neurotransmitter**
 - verzweigte Aminosäuren = BCAA
- **GABA-Benzodiazepin-Hypothese**
 - Flumazenil



Proteinzufuhr und HE

Cordoba et al, J Hepatol 2004 (in press)

- 30 Zirrhotiker mit episodischer HE
- Low protein diet
 - 0→12→24→48g→1.2 g/kg (↑ alle 3d)
- Normal protein diet
 - 1.2 g/kg während 14d



Nicht-absorbierbare Disaccharide

- Laktulose (Laevolac®), Laktitol (Importal®)
- Wirkmechanismus:
 - Laxativer Effekt
 - Ansäuerung des Stuhls (NH_4^+ / NH_3)
- Dosierung individuell: 3 x 20g,
weitere Dosis titrieren → Stuhlfrequenz 2-3x
- Cochrane Analyse (*Als-Nielsen 2004*)
 - Wirksamkeit in Frage gestellt

Laktulose

Eminence-based medicine

ILAC Satellite Symposium, EASL 1992, Wien
(International Lactulose Application Committee)

H. O. Conn

„In conclusion, lactulose is an eminently effective therapeutic agent ... now well established as the treatment of choice of HE.“

Laktulose

Level-1 Evidence / EBM

Als-Nielsen et al, Br Med J 2004 (Epub)

- Meta-Analyse
 - 6 RCTs lactulose/lactitol vs. placebo
 - n=207
 - 2x high quality, 4x low quality
 - Wirksamkeit von Laktulose in Frage gestellt!

Study

**No of patients without improvement/
Total No in group**

Non-absorbable disaccharides Placebo or no intervention

Relative risk (95% CI)

High quality

Simmons 1970²¹

4/14

5/12

Germain 1973²³

4/9

3/9

Subtotal (95% CI)

23

21

Total events: 8 (non-absorbable disaccharides), 8 (control)

Test for heterogeneity: $\chi^2=0.67$, $df=1$, $P=0.41$, $I^2=0\%$

Test for overall effect: $z=0.19$, $P=0.85$

Low quality

Uribe 1987²⁵

0/10

4/5

Watanabe 1997²⁶

12/22

11/14

Li 1999²⁸

22/48

27/38

Dhiman 2000²⁹

6/14

12/12

Subtotal (95% CI)

94

69

Total events: 40 (non-absorbable disaccharides), 54 (control)

Test for heterogeneity: $\chi^2=4.69$, $df=3$, $P=0.20$, $I^2=36.1\%$

Test for overall effect: $z=2.98$, $P=0.003$

Total (95% CI)

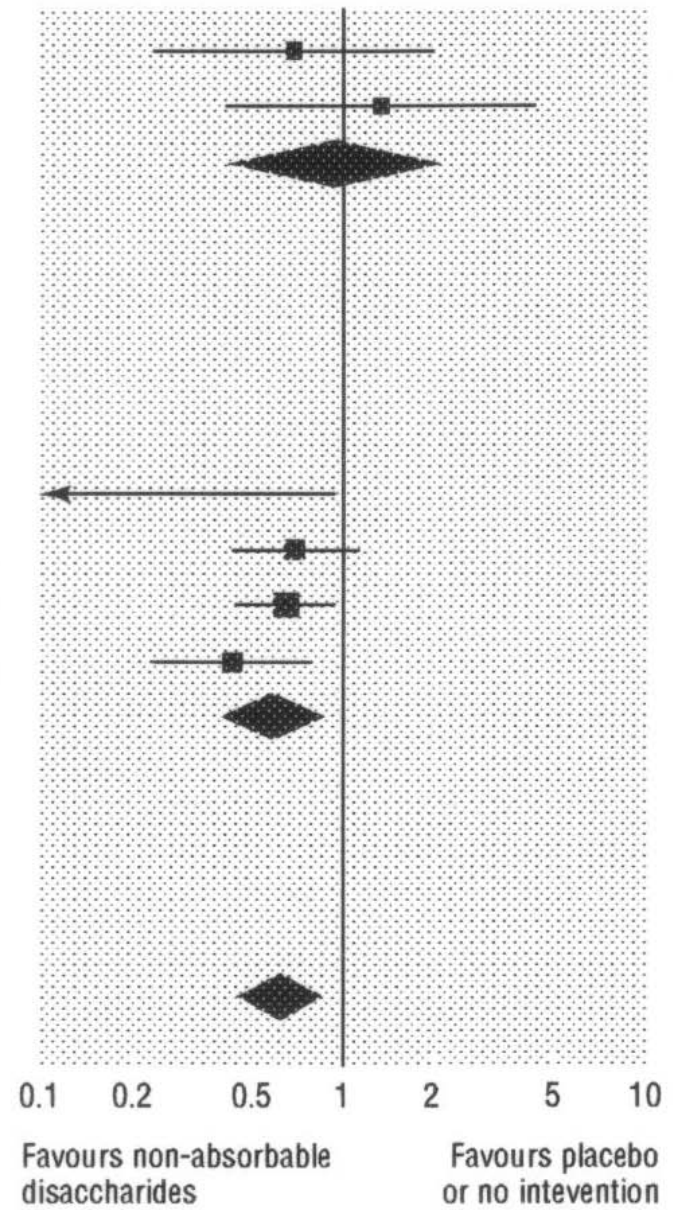
117

90

Total events: 48 (non-absorbable disaccharides), 62 (control)

Test for heterogeneity: $\chi^2=6.22$, $df=5$, $P=0.29$, $I^2=19.6\%$

Test for overall effect: $z=3.08$, $P=0.002$



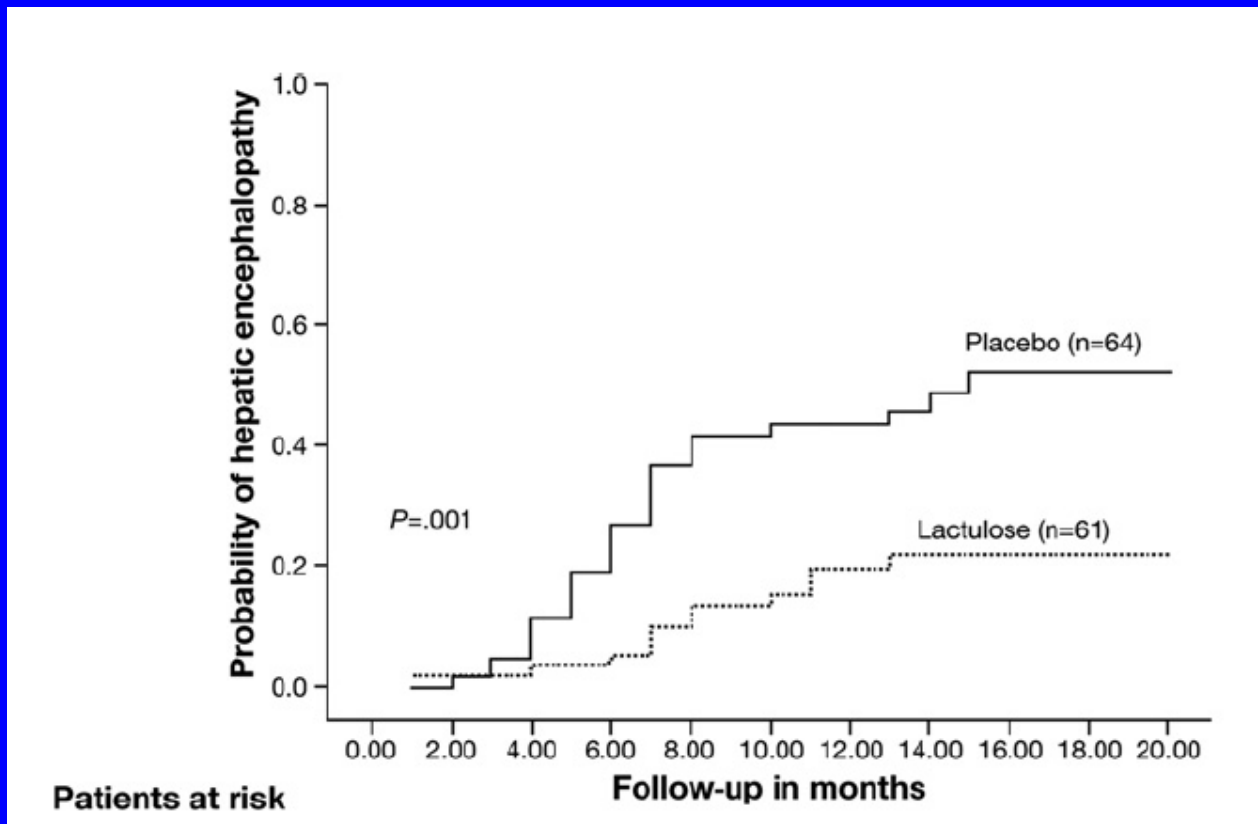
0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Favours non-absorbable disaccharides Favours placebo or no intervention

Laktulose zur HE-Rezidivprophylaxe

Sharma et al., *Gastroenterology* 2009

125 Pat. nach HE-Episode randomisiert

HE-Rate nach 14 Monaten: LAC 20% vs. PLAC 47%

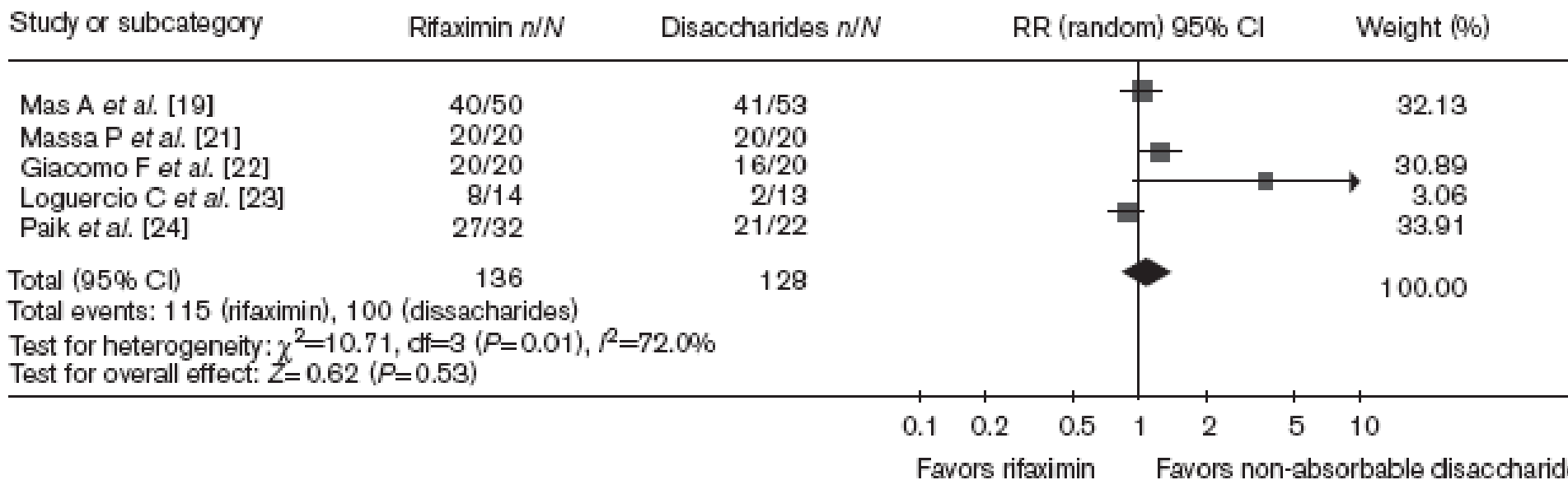


Antibiotika bei HE

- Therapieprinzip
 - Suppression der intestinalen Flora
 - Reduktion der Produktion von NH_3
- Substanzen
 - Neomycin
 - Oto- und Nephrotoxizität
 - Paromomycin (Humatin®)
 - Oto- und Nephrotoxizität
 - Rifaximin (Colidimin®)
 - Minimale Resorption (<0.4% bei Zirrhosepat.)

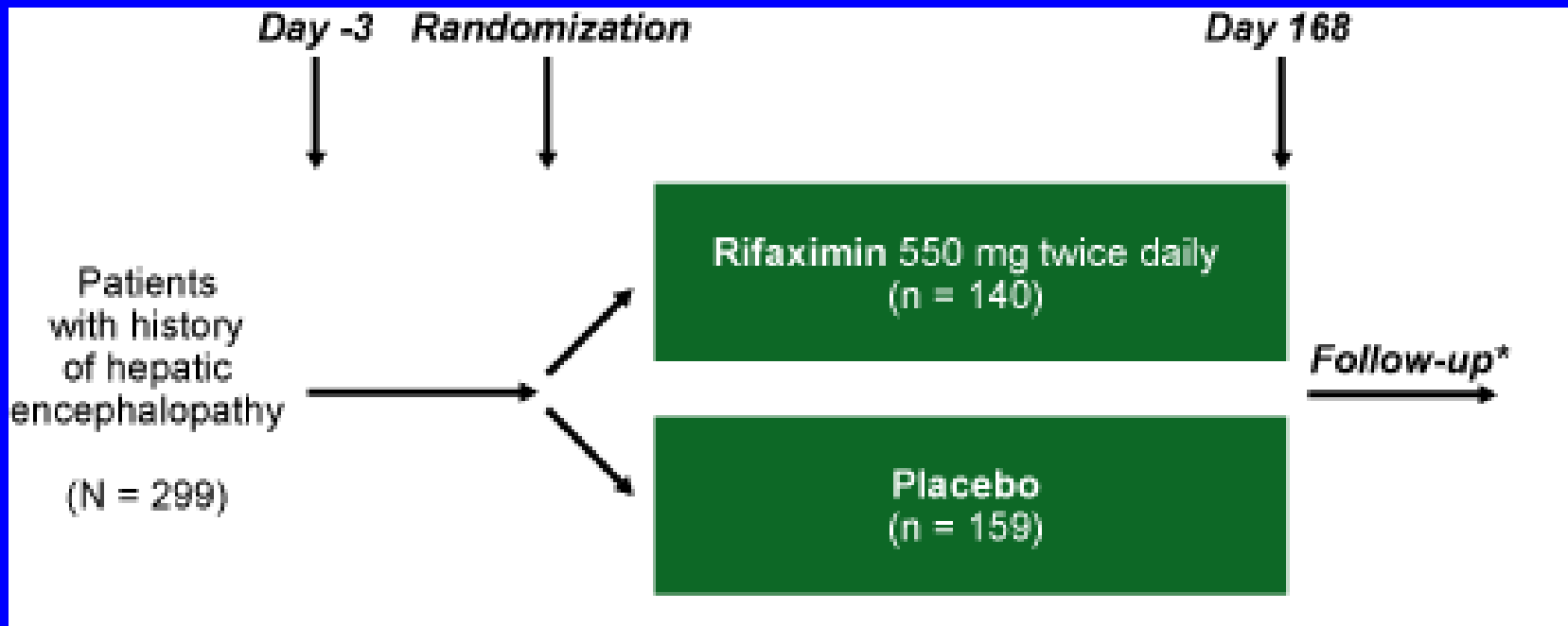
Rifaximin bei HE

- Optimale Dosis bei HE: 1200 mg/d (Williams et al., *EJGH* 2000)
- 1984-2003
 - 13 RCTs vs. Neomycin/Paromomycin/Lactulose/Lactitol
 - Therapiedauer 5-21d
- Meta-Analyse Rifaximin vs. Disaccharide
 - Jiang et al., *EJGH* 2008



Rifaximin zur HE-Rezidivprophylaxe

Bass et al., NEJM 2010;362:1071-81

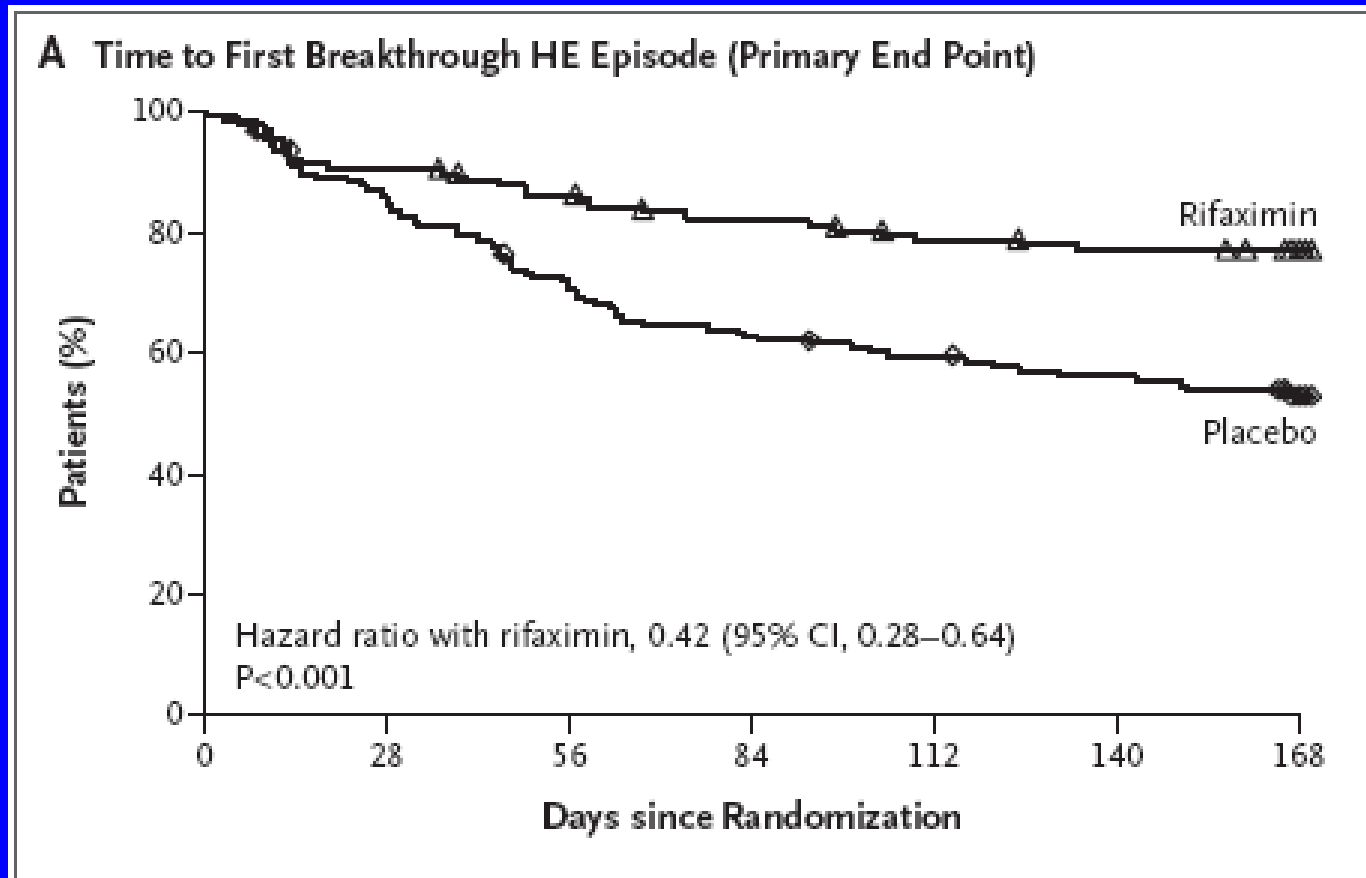


Laktulose erlaubt (>90% der Pat.)

Endpunkt: Auftreten einer neuerlichen HE-Episode

Rifaximin bei HE: Wirksamkeit

HE-Rate nach 6 Monaten: RIF 22% vs. PLAC 46



Pro- / Synbiotika

- Manipulation der Darmflora
 - NH_3 -produzierende Bakterien zurückgedrängt
 - ↓ Darmpermeabilität für Endotoxin

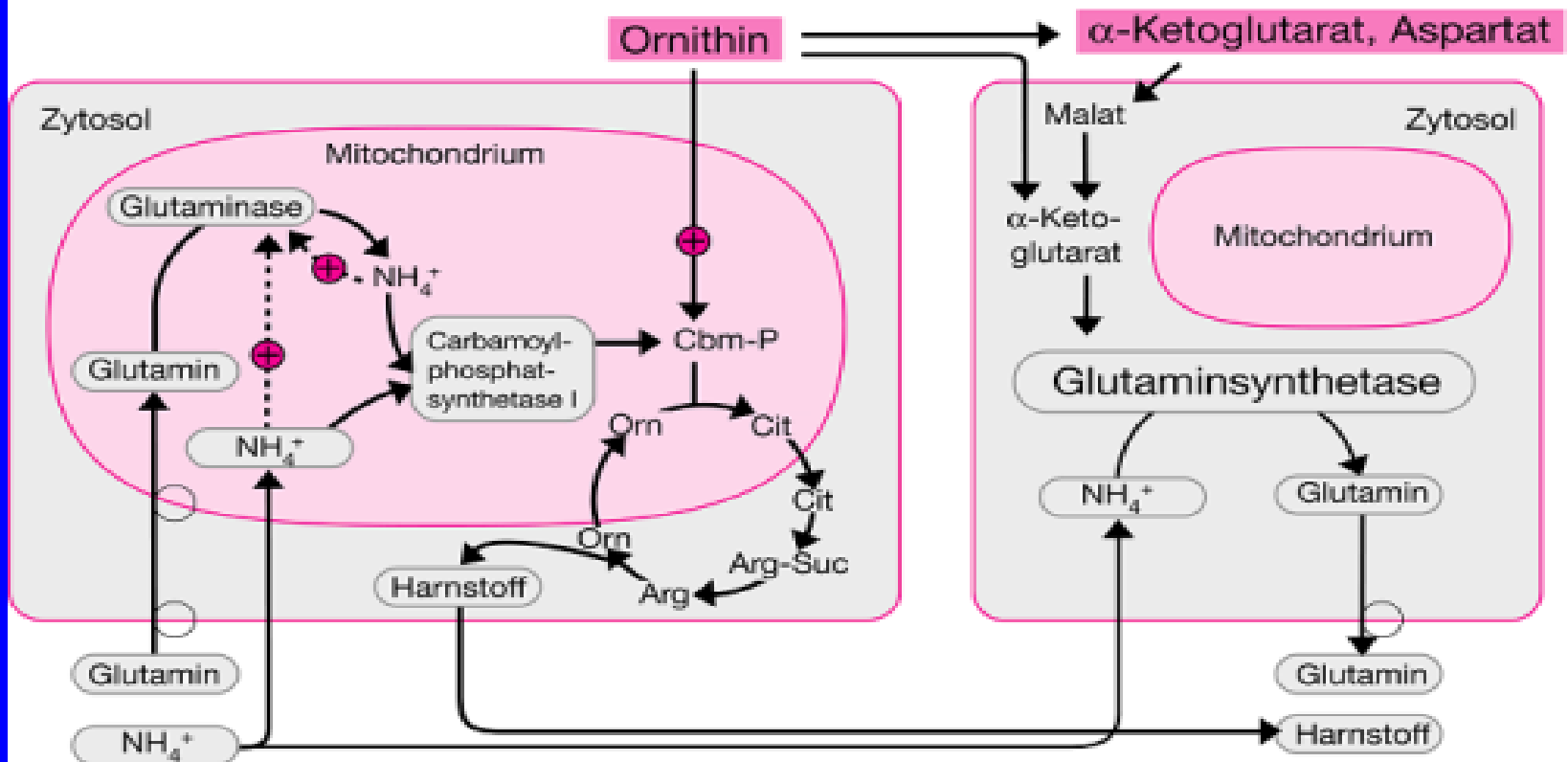
Liu, Hepatology 2004

- 55 Zirrhotiker mit MHE
- Synbiotic 2000 (Medipharm) / Fermentable Fiber / Plazebo (30d)
- ↑ Lactobacilli; ↓ E.coli, Staph
- ↓ Ammoniakspiegel, Endotoxinspiegel
- Sistieren der MHE in 50% / 50% / 13%

L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA)

Periportaler Hepatozyt

Perivenöser Hepatozyt

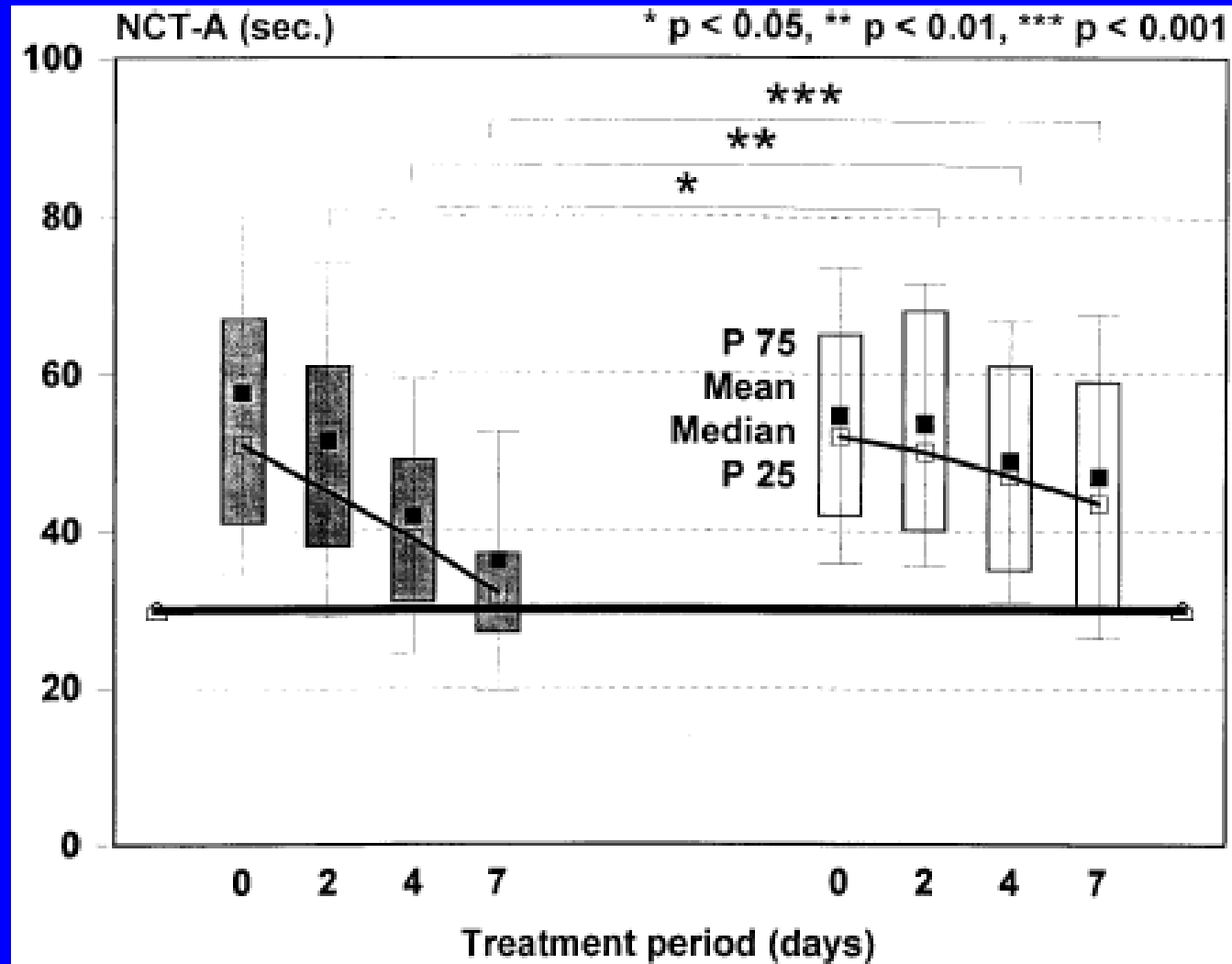


L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA) RCTs

Autor	N HE-Grad	Dosierung Dauer	Verbesserung NCT-A/B	
Kircheis 1997	N=126 MHE – HE 2	20 g/d i.v. 7 Tage	LOLA -19 sec Plac -8 sec	p<0.001
Stauch 1998	N=66 MHE – HE 2	18 g/d p.o. 14 Tage	LOLA -11 sec Plac 0 sec	p<0.01
Fleig 1999 (abstract)	N=192 MHE – HE 1	18 g/d p.o. 6 Wochen	LOLA -17 sec Plac -11 sec	NS

LOLA in HE Grade 0-2

Kircheis et al, Hepatology 1997; 25: 1351-1360



LOLA in HE

MHE

HE I

HE II

HE III

HE IV

low-grade

high-grade

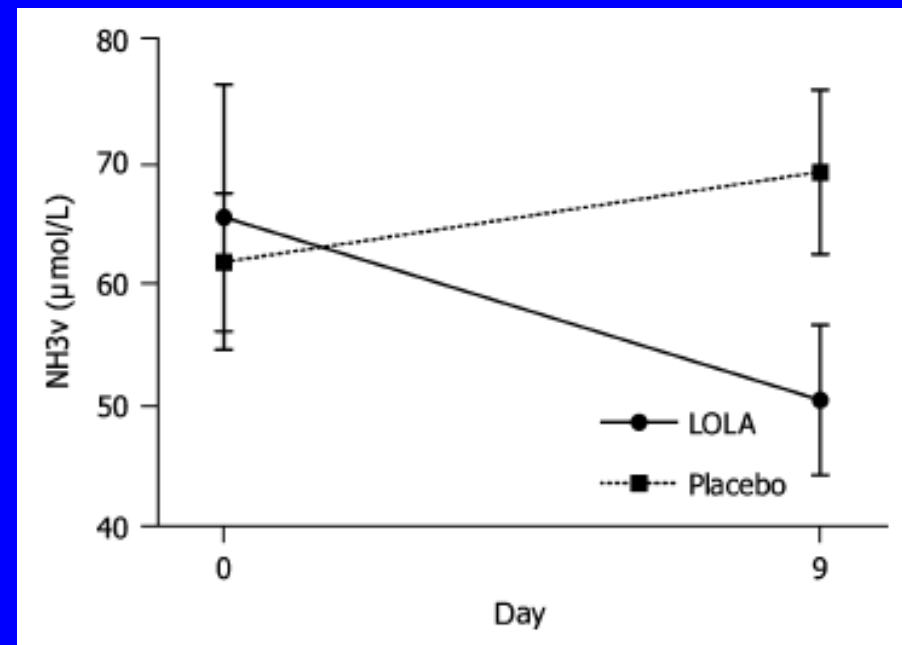
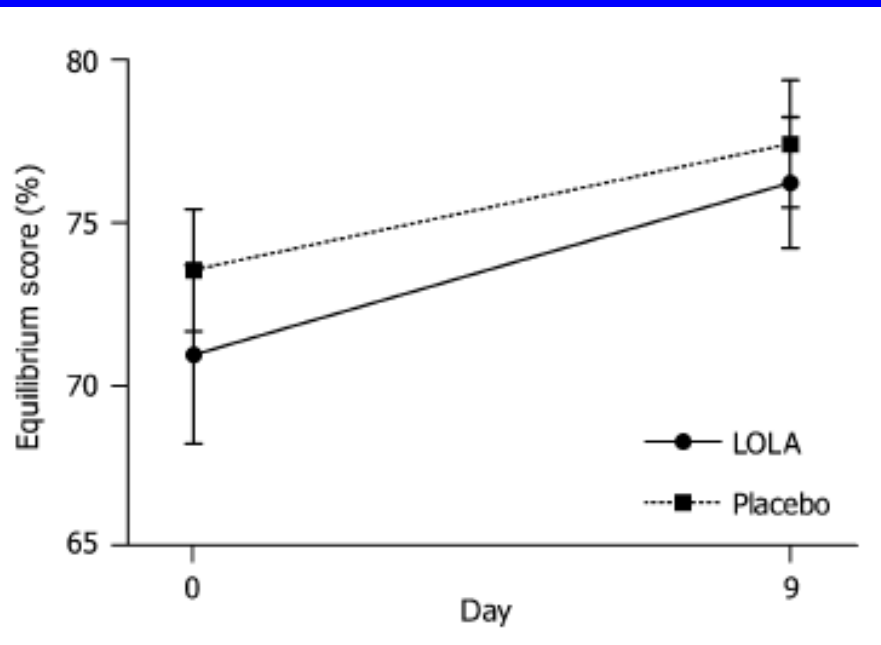


Evidenz

LOLA & postural control

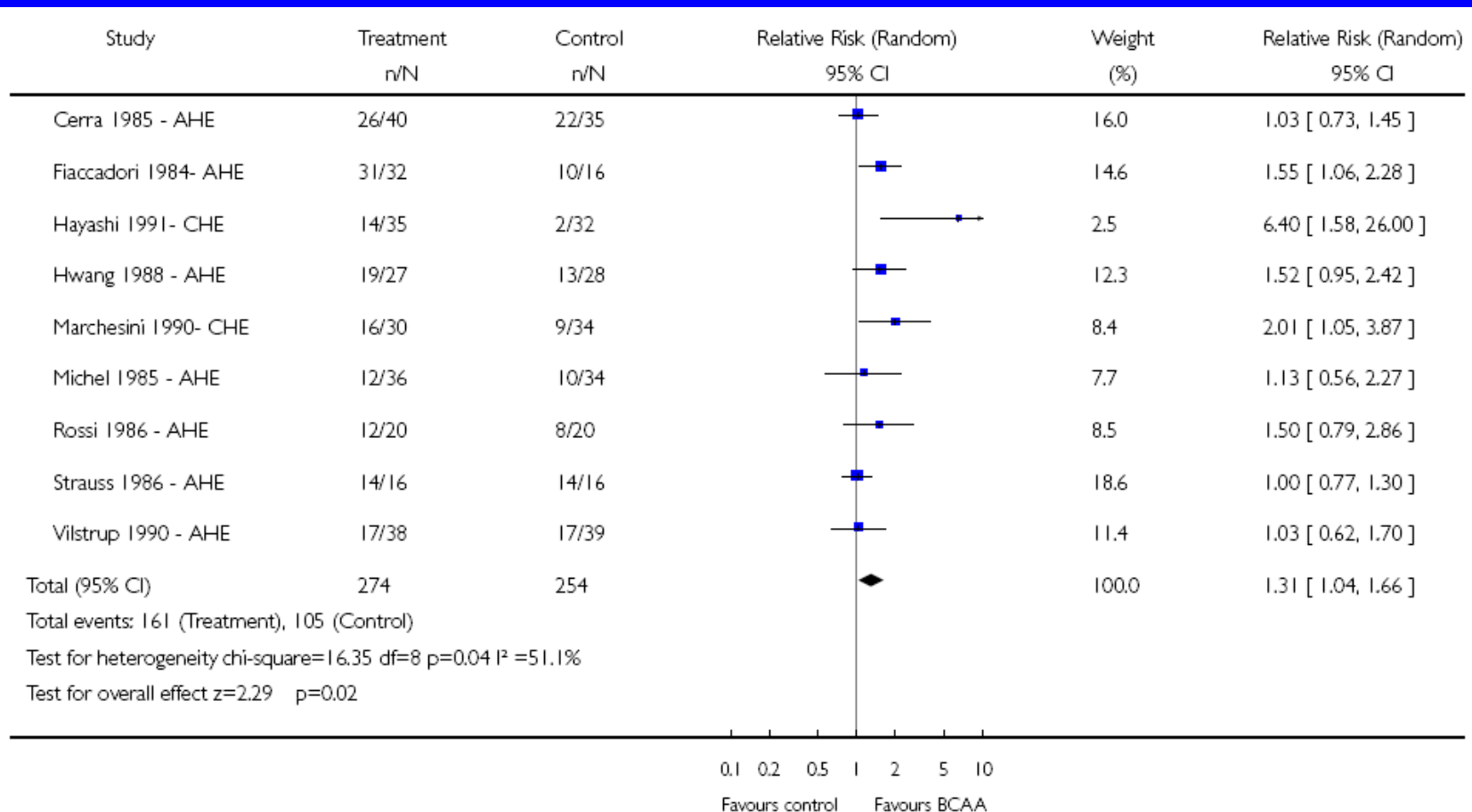
Schmid et al., Liver Int 2010

- 40 Zirrhötiker mit MHE – HE II
- LOLA 2x20 g i.v. vs. Placebo (8d)
- Posturography (Pro Balance Master) → equilibrium score



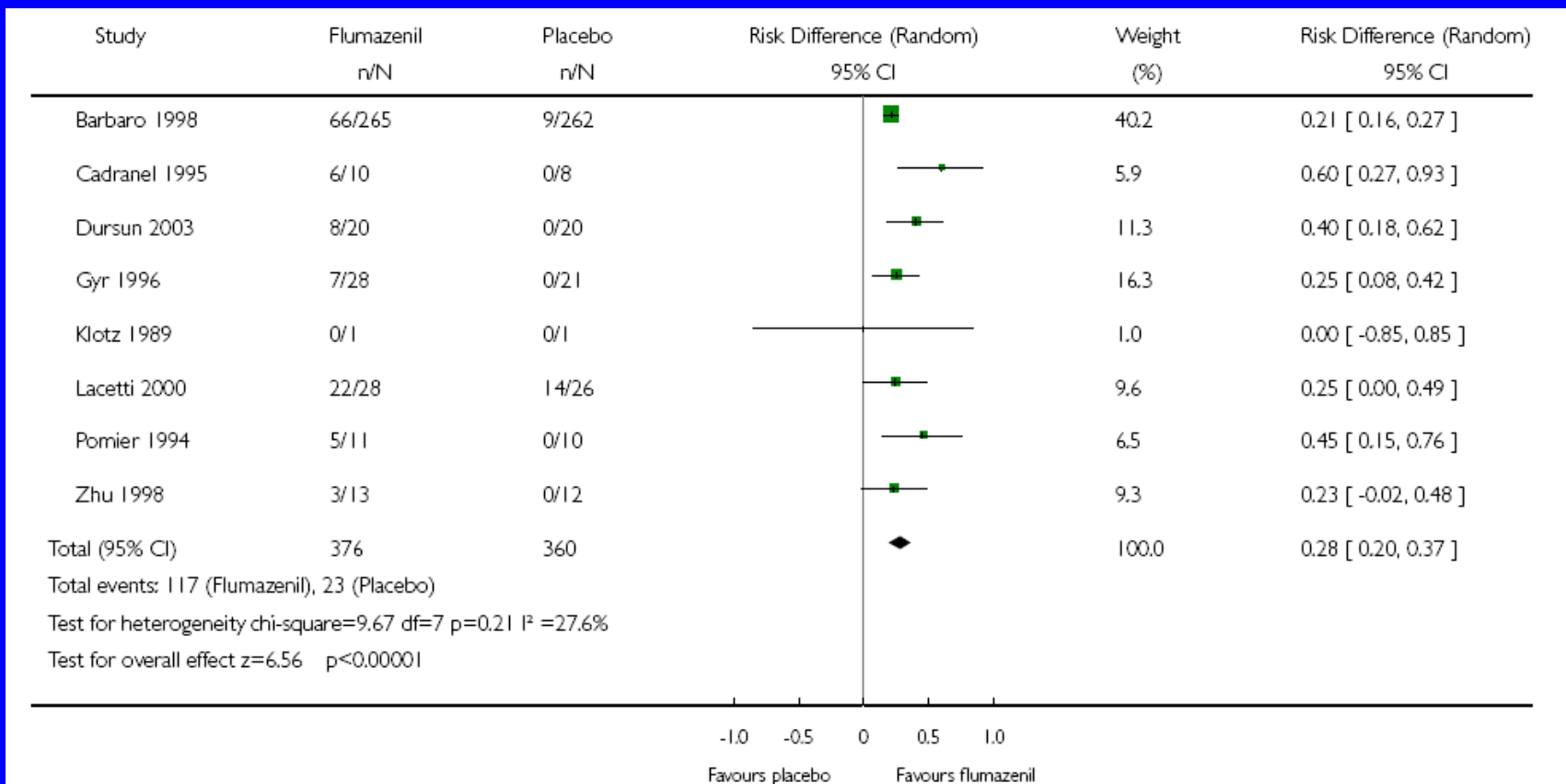
Verzweigt-kettige Aminosäuren

- Cochrane Analyse (*Als-Nielsen 2003*)
 - 11 Studien (556 Pat)
 - Kein Benefit auf HE (high-quality trials)



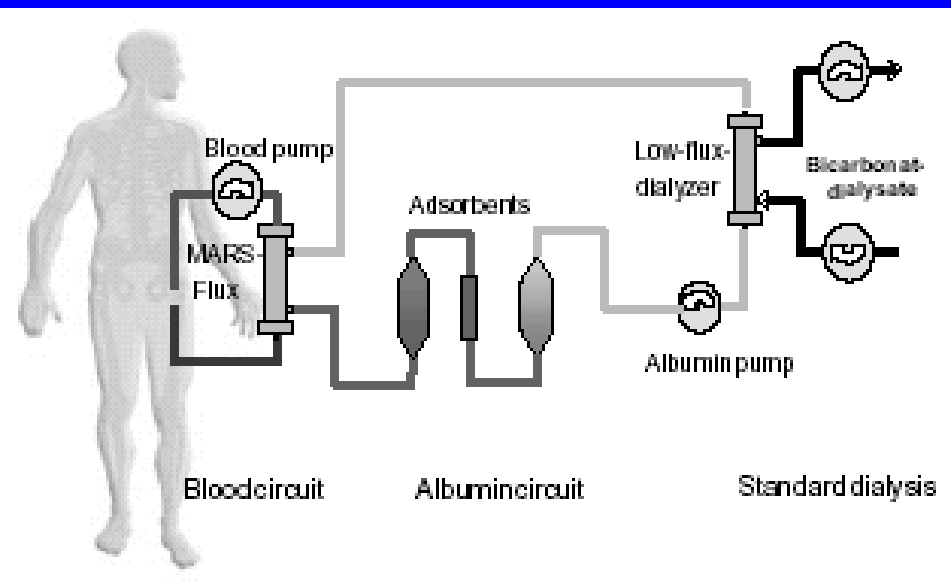
Flumazenil

- Cochrane Analyse (*Als-Nielsen 2004*)
 - 13 Studien (805 Pat)
 - Signifikante Besserung der HE vs. Plazebo, aber nur passagerer Effekt

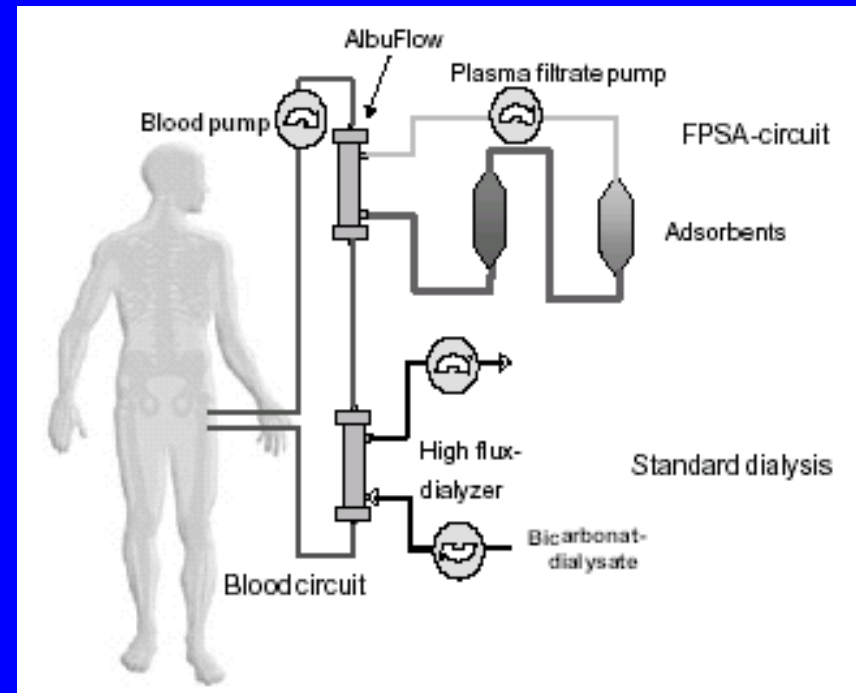


Extrakorporaler Leber-Support

MARS



Prometheus



Option bei schwerer, auf Standardtherapie refraktäre HE ?

MARS bei HE

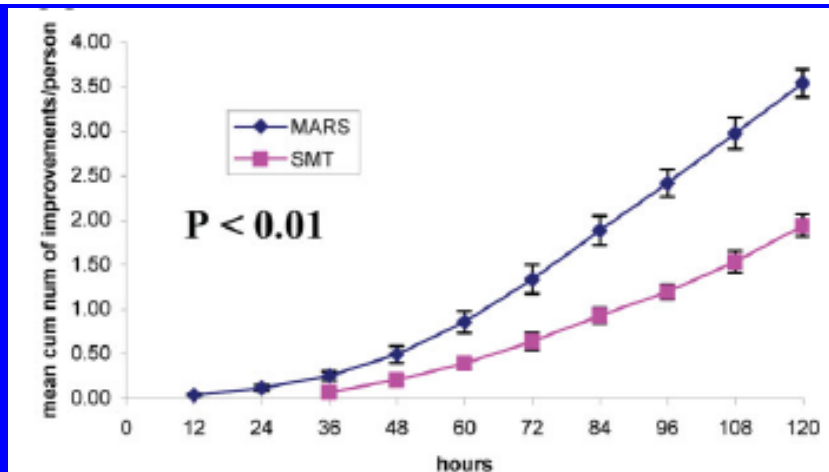
Hassanein et al., *Hepatology* 2007

- N=70 Pat mit HE 3-4
- MARS vs. Standardtherapie (5d)

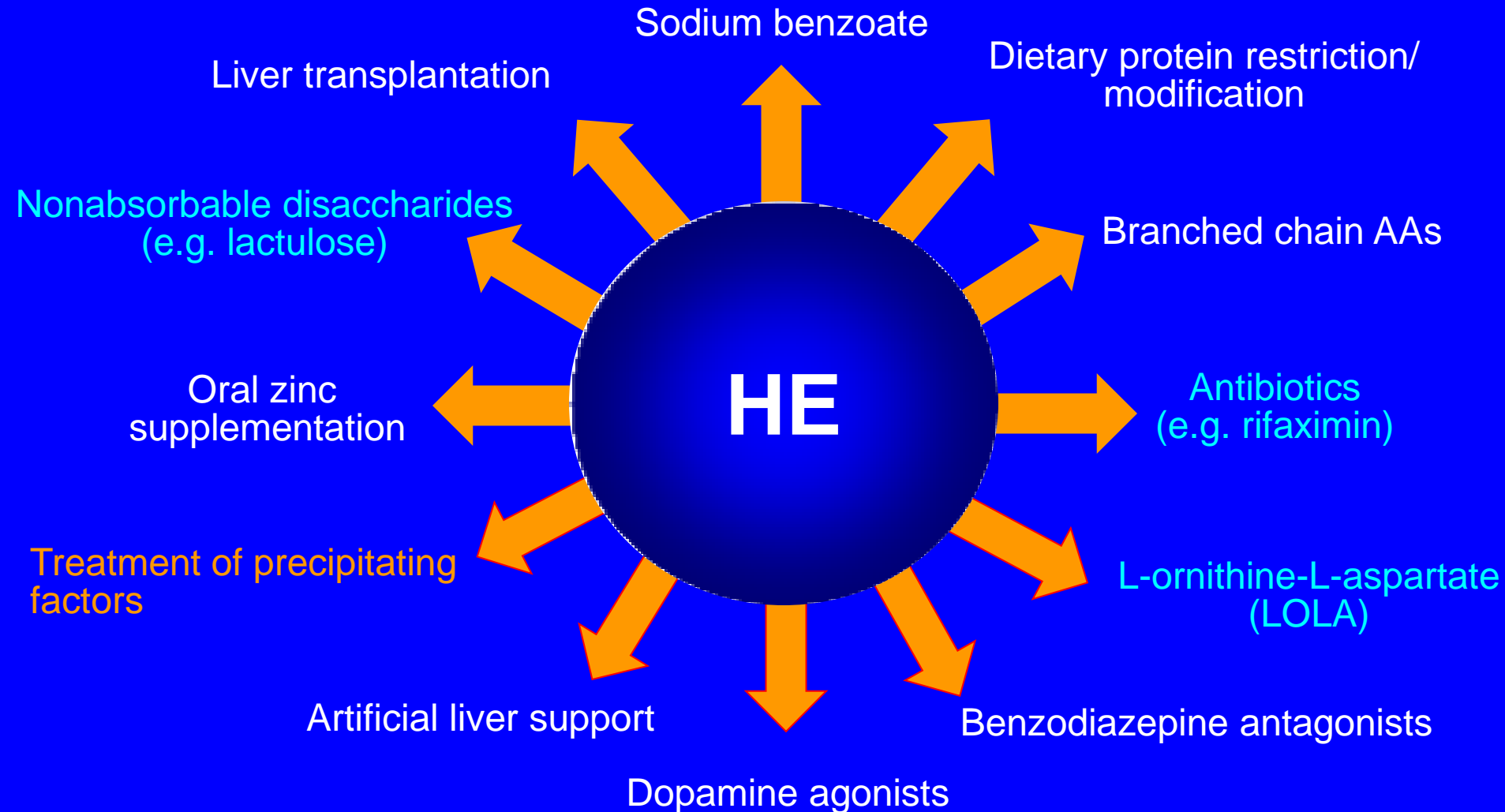
Table 3. Improvement Proportion (ITT) \times 100 (percent)

Group	N	Min	Max	Mean	Median	SD	SEM
ECAD	39	0	100	34.0	30*	34.2	5.5
SMT	31	0	80	18.9	0	26.0	4.7

* $P = 0.044$.



Current Treatment Options for HE



Guidelines zur HE-Therapie

Blei & Cordoba 2001

Akute HE bei Zirrhose

- Korrektur präzipitierender Faktoren
- Großzügige Intubation; Sedativa meiden
- Ernährung
 - NPO 24-48h, i.v. Glukose
 - Protein 0.5 g/kg
- Laktulose
 - Klysma bzw. NGS
- Flumazenil
 - bei susp. Benzo-Wirkung

Chronische HE bei Zirrhose

- Korrektur bzw. Prophylaxe präzipitierender Faktoren
- Ernährung
 - Lactovegetabile Diät
 - BCAAs, falls proteinintolerant
- Laktulose
 - Dosierung individuell – Ziel Stuhlfrequenz 2-3x
 - Bei Therapieresistenz nichtresorbierbare Antibiotika
- LTX Evaluierung

Hepatische Enzephalopathie

Stufentherapie

- Präzipitierende(n) Faktor(en) suchen + korrigieren!
- HE Grad 0-2 (ambulante Pat.)
 - Basistherapie: Laktulose
 - Bei Therapieresistenz:
 - Ornithin-Aspartat 3x6 g p.o.
 - Rifaximin 3x400 mg p.o.
- HE Grad 3-4 (hospitalisierte Pat.)
 - Ornithin-Aspartat 20-40 g/d i.v.
- HE Rezidivprophylaxe:
 - Laktulose ± Rifaximin

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

rudolf.stauber@medunigraz.at

HE und Fahrtauglichkeit

Wein et al, Hepatology 2004

- 48 Zirrhotiker (davon 14 mit MHE), 49 Kontrollen (GE-Patienten / normale LFTs)
- Psychometrische Tests (NCT-A, digit symbol test, complex choice reaction test)
- Standardisierter **Fahrtest** (35 km, 90 min)
- Total driving score: MHE < non-MHE
- ↓ car handling, adaptation, cautiousness

HE und Fahrtauglichkeit

Wein et al, Hepatology 2004

Table 5. Number of Interventions by the Driving Instructor

Patients	No Intervention	One Intervention	Two Interventions
MHE+	9	2	3
%	64	14	22
MHE-	32	2	0
%	94	6	0
Controls	45	3	1
%	92	6	2

HE und Fahrtauglichkeit

Wein et al, Hepatology 2004

Table 5. Number of Interventions by the Driving Instructor

Patients	No Intervention	One Intervention	Two Interventions
MHE+	9	2	3
%	64	14	22
MHE-	32	2	0
%	94	6	0
Controls	45	3	1
%	92	6	2

Lactulose bei MHE

Dhiman et al, Dig Dis Sci 2000

- 40 Zirrhotiker
- MHE in 26/40 Pat. (65%)
 - 14x Lactulose (30-60 ml/d) vs. 12x Kontrollen
 - 3 Mo.
- Anzahl abnormer psychometrischer Tests
 - Lactulose: 2.9 → 0.8
 - Kontrollen: 3.7 → 3.5

Lebensqualität und HE

- Wenig Daten
- Lebensqualität ↓ bei Zirrhose ± MHE
- Arbeitsfähigkeit
- Fahrtauglichkeit

Health-Related Quality of Life (HQRL)

- Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)
 - 36 items
 - Self reporting (10-15 min)
 - Validated for general population (*Brazer et al., BMJ 1992*)
- Sickness Impact Profile (SIP)
 - 136 items (grouped into 12 scales)

Lebensqualität & Leberzirrhose

- 160 Pat. mit fortgeschrittener Leberzirrhose (LTx Evaluierung)
- SF-36
- Korrelation mit Child-Pugh Score
- Korrelation mit HE-Grad

Arguedas et al., Dig Dis Sci 2003

Lebensqualität & Leberzirrhose

TABLE 2. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE ACCORDING TO CHILD-PUGH CLASS*

	<i>US Norms</i>	<i>Child-Pugh A</i>	<i>Child-Pugh B</i>	<i>Child-Pugh C</i>
PF	84 ± 23	58 ± 30	51 ± 29	44 ± 30
RP	81 ± 34	41 ± 43	27 ± 39	18 ± 35
BP	75 ± 24	47 ± 29	50 ± 27	39 ± 24
GH	72 ± 20	41 ± 25	31 ± 21	33 ± 23
VT	61 ± 21	35 ± 28	36 ± 24	31 ± 24
SF	83 ± 23	65 ± 32	61 ± 30	47 ± 36
RE	81 ± 33	59 ± 44	55 ± 43	47 ± 46
MH	74 ± 18	66 ± 19	67 ± 20	66 ± 24
PCS	50 ± 10	35 ± 13	32 ± 11	28 ± 11
MCS	50 ± 10	45 ± 12	45 ± 11	43 ± 13

*PF = physical functioning, RP = role limitations due to physical health problems, BP = bodily pain, GH = general health perceptions, VT = vitality, energy/fatigue, SF = social functioning, RE = role limitations due to emotional health problems, MH = general mental health, psychological distress and well-being, PCS = physical component summary, MCS = mental component summary.

Lebensqualität & Leberzirrhose

TABLE 3. MEAN INDIVIDUAL DOMAIN AND SUMMARY COMPONENT SCORES ACCORDING TO PRESENCE AND DEGREE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

	<i>No HE</i>	<i>Subclinical HE</i>	<i>Overt HE</i>	<i>P*</i>
Child-Pugh score (SD)	7.1 (1.5)	7.2 (1.4)	8.4 (1.8)	NS
PF	61.5	52	44.2	0.01
RP	44.4	25	22.9	0.02
BP	52.3	51.4	42	NS
GH	41.4	37	31.7	0.03
VT	40.4	37.6	30.3	NS
SF	73.5	58.6	50	0.002
RE	70	52.3	53	0.03
MH	75	63	64.1	0.03
PCS	35.6	33.2	29.3	0.02
MCS	50	42.4	44	0.03

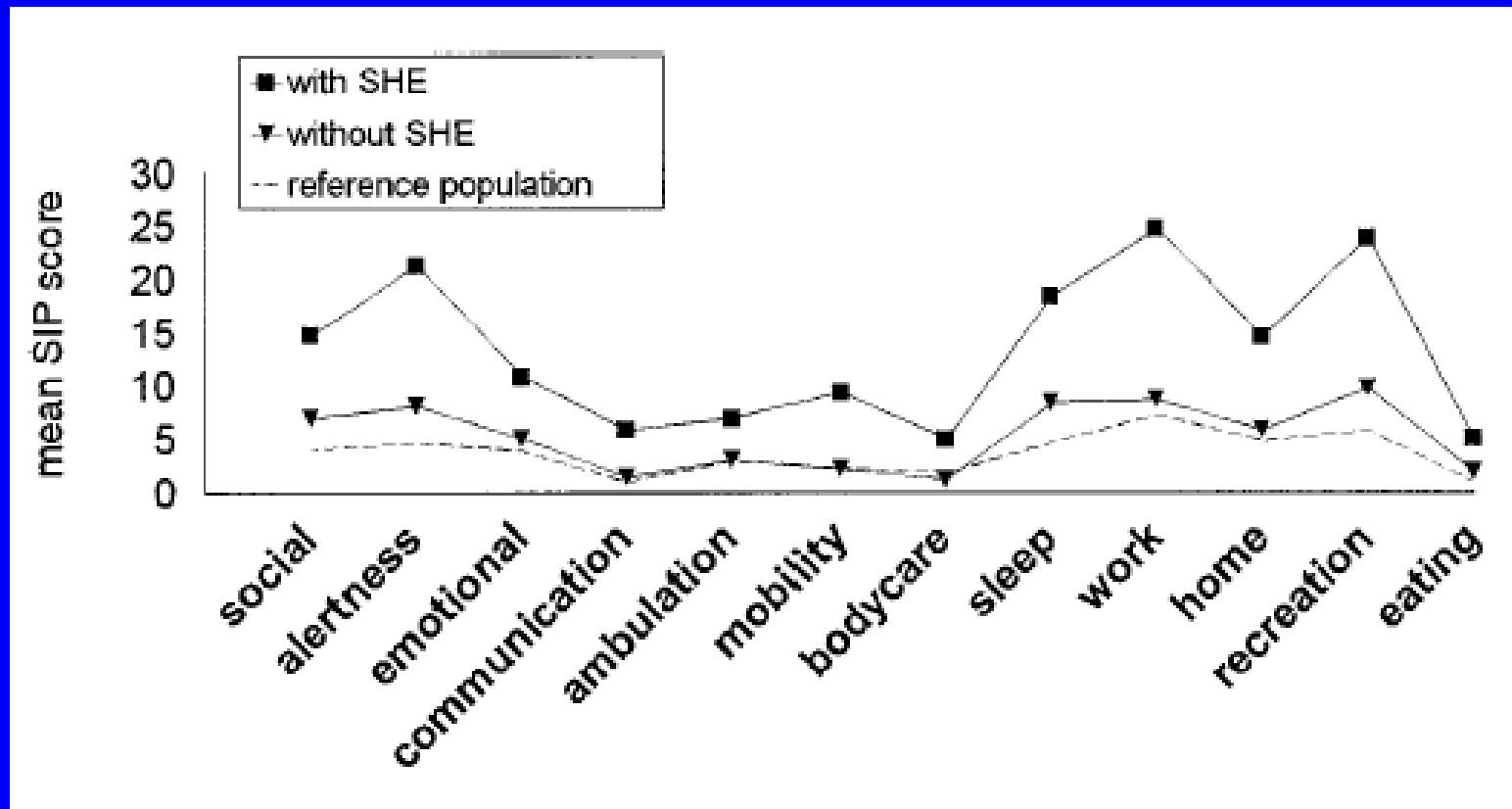
*Statistical significance by one-way ANOVA. NS = not significant.

Lebensqualität & MHE

- 179 ambulante Zirrhotiker
 - n=131 ohne MHE
 - n=48 mit MHE
- SIP
- Korrelation mit Child-Pugh score, Ösophagusvarizen, Ätiologie Alkohol

Groeneweg et al., Hepatology 1998

Lebensqualität & MHE



Lebensqualität & MHE

TABLE 4. Effect of Presence of SHE, Child-Pugh Score, Etiology (alcohol vs. non-alcohol), and Presence of Varices on Total SIP Score

Variable	Regression Coefficient	95% Confidence Interval	P
SHE	3.7	2.0-6.7	<.001
Child-Pugh	1.2	0.66-2.2	.56
Varices	1.4	0.82-2.5	.20
Etiology	0.89	0.49-1.7	.74

Groeneweg et al., Hepatology 1998

Arbeitsfähigkeit & MHE

- MHE = häufiger Grund für Frühpensionierung
- Psychomotorische Funktion ↓
- Verbale Fähigkeiten weitgehend normal

„blue collar“ workers ... 60 % unfit to work
„white collar“ workers ... 20%

Zusammenfassung

- HQRL ↓ bei fortgeschrittener Leberzirrhose,
↓↓ bei MHE
- Arbeitsfähigkeit ↓
- Fahrtauglichkeit ↓
- HQRL = wichtiger Endpunkt einer
therapeutischen Intervention (zusätzlich zu
psychometrischen Tests)
- Bei Leberzirrhose MHE suchen und
behandeln → verbessert Lebensqualität

Post-TIPS HE

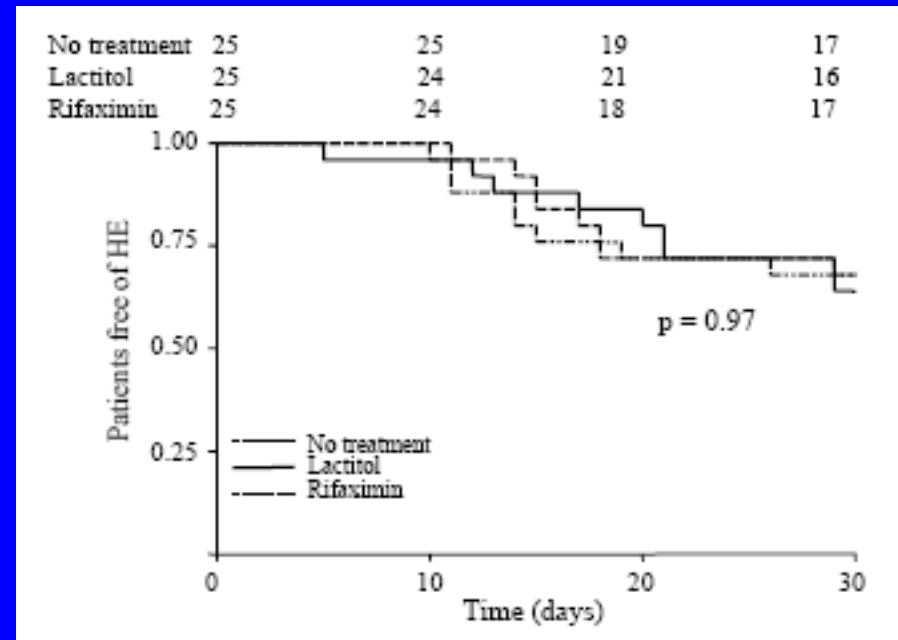
Deltenre, Liver Int 2005

- Metaanalyse TIPS vs. Parazentese (5 RCTs)
- Inzidenz
 - 55% nach TIPS
 - 38% nach Parazentese

Prophylaxe der post-TIPS HE

Riggio, J Hepatol 2005

- N=75 TIPS Pat
 - Lactitol 60 g/d
 - Rifaximin 1200 mg/d
 - Kontrollen
- HE 3-4 (30d)
 - Lactitol: 5/25
 - Rifaximin: 5/25
 - No treatment: 3/25



Management of post-TIPS HE (case report)

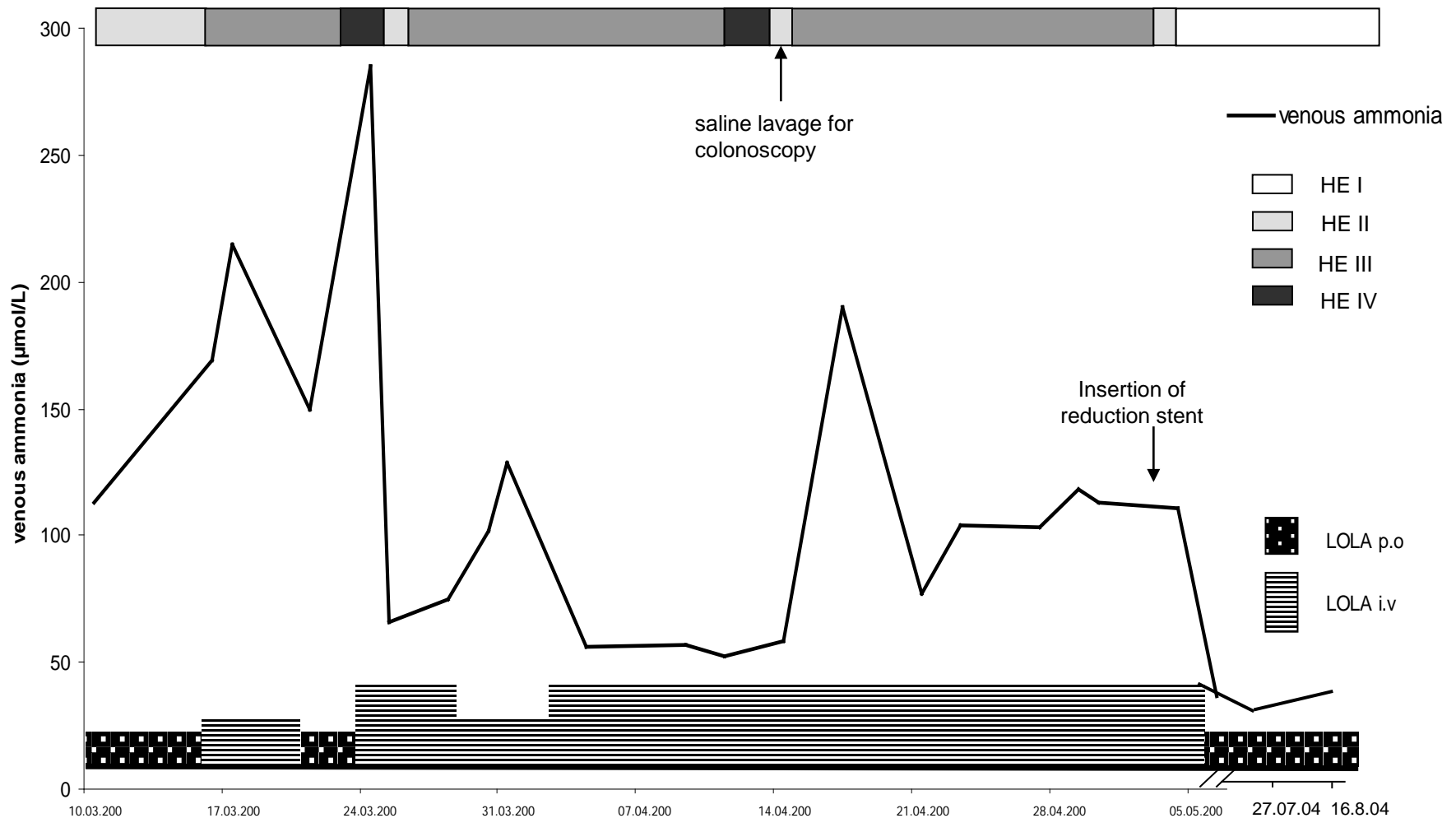
Stadlbauer, Metabol Brain Dis 2006

- 68a Pat mit Alkoholzirrhose Child-C
- Alkoholkarenz seit 2a
- Evaluierung zur LTX
- HE Grad 0-1

- Therapierefraktärer Ascites → TIPS (10 mm Ø)
- → HE Grad 3-4
- Weitere LTX-Evaluierung unmöglich

- Hochdosiertes Ornithin-Aspartat

- Dosisabh. Reduktion des Ammoniakspiegels
- Keine dauerhafte Besserung der HE



- Reduktions-Stent 10→5 mm
 - Dauerhafte Besserung der HE auf Grad 1
 - Kein Ascites unter niedrigdosierten Diuretika
 - Fortsetzen der LTX Evaluierung + erfolgreiche LTX

