

Rifaximin und Polyethylenglykol bei hepatischer Enzephalopathie

Karl-Uwe Petersen

ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung der hepatischen Enzephalopathie (HE) ist eine Herausforderung, da die Wirksamkeit des bisherigen Goldstandards Lactulose zunehmend angezweifelt wird. Pathophysiologisch werden neben der gestörten Ammoniakverwertung bei chronischer Leberfunktionsstörung weitere Faktoren wie Entzündung und Infektion diskutiert, was zum Einsatz des Antibiotikums Rifaximin geführt hat.

Rifaximin ist ein praktisch wasserunlösliches, kaum resorbierbares Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum, das während der Darmpassage fast nicht metabolisiert wird und ausgezeichnet verträglich ist. Es unterdrückt die RNA-Transkription und hemmt dadurch die Proteinsynthese. In klinischen Studien verminderte Rifaximin die NH_3 -Plasmakonzentration, besserte die neurologische Symptomatik, reduzierte den HE-Grad und senkte das Hospitalisierungsrisiko. Die Ergebnisse einer größeren Prophylaxestudie bei Patienten mit mindestens zwei manifesten HE-Episoden sprechen für eine Reduzierung des HE-Rückfallrisikos unter Rifaximin-Dauertherapie. Bei minimaler HE verbessert Rifaximin die Fähigkeit, komplexe Aufgaben zu bewältigen.

Polyethylenglykole (PEG) sind wie Lactulose osmotische Laxanzien, die den intestinalen Transit beschleunigen. Damit wird auch die Zeit für die Bildung von Ammoniak aus der Nahrung verkürzt. Anzunehmen ist auch eine beschleunigte Elimination von NH_3 -bildenden Bakterien. Die wichtigsten Nebenwirkungen von PEG sind gastrointestinale Störungen. Wegen des differierenden Wirkmechanismus könnten PEG ein sinnvoller Kombinationspartner für Rifaximin sein, das sich für die Langzeitbehandlung zur Senkung des HE-Rückfallrisikos als geeignet erwiesen hat. In einer solchen Kombination könnte wahrscheinlich auch die notwendige Dosierung von PEG reduziert und somit seine Verträglichkeit verbessert werden.

Schlüsselwörter: Hepatische Enzephalopathie(HE) · Lactulose · Rifaximin · NH_3 -Plasmakonzentration · HE-Rückfallrisiko · Polyethylenglykole(PEG)

EINLEITUNG

Die Behandlung der hepatischen Enzephalopathie muss auch heute noch, nach mehreren Jahrzehnten von Forschung in Labor und Klinik, als eine offene Herausforderung betrachtet werden. Es fehlt an gut verträglichen Therapiemöglichkeiten und bei Lactulose, dem bisherigen Goldstandard, sind Zweifel an der Wirksamkeit aufgekommen. Vielerorts werden Stoffe mit neuen Wirkmechanismen wie auch neuartige Formen einer Kombinationstherapie entwickelt oder auch schon erprobt. Keine davon hat sich bisher voll etablieren können; zum Teil haben sich auch erste Enttäuschungen eingestellt.

Auf einem guten Weg ist das lokal im Darm wirkende Antibiotikum Rifaximin, für das in zahlreichen klinischen Studien, bei ausgezeichneter Verträglichkeit, eine gute Wirksamkeit gegenüber Placebo, aber auch im Vergleich mit etab-

lierten Wirkstoffen demonstriert werden konnte. Im folgenden sollen die Aussichten diskutiert und bewertet werden, die Wirksamkeit von Rifaximin durch eine Kombination mit Polyethylenglykol weiter zu verbessern. Polyethylenglykol gehört zu den osmotischen Laxanzien und wurde vor Einführung der Lactulose in die HE-Behandlung häufiger als heute bei dieser Indikation eingesetzt.

1. Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie

Wie kürzlich von Riggio et al. (2010) dargelegt, können die Pathomechanismen der hepatischen Enzephalopathie (HE), von den Auslösern bis hin zu den einzelnen Schädigungsschritten, noch keineswegs als verstanden gelten. Trotzdem gilt auch weiterhin die Ammonium-Hypothese als die am

besten belegte Erklärung, auch wenn die Beteiligung weiterer Faktoren wie Entzündung und Infektion zunehmend deutlicher wird (Shawcross et al., 2010).

1.1. Rolle der Hyperammonämie

1.1.1. Pathomechanismus

In der Übersicht von Shawcross et al. (2010) wird auch die Evidenz für die Ammoniak-Hypothese von den ersten Beobachtungen an Hunden mit portokavalem Kurzschluss – bereits 1896 – bis hin zu neuen Ergebnissen auf der molekularen Ebene integriert. Im Magen-Darm-Trakt entsteht Ammoniak (NH_3) durch den bakteriellen Abbau von Proteinen/Aminosäuren, Purinen und Harnstoff. Auch Enterozyten tragen durch Umsetzung von Glutamin zur NH_3 -Bildung bei (Wolf, 2010).

Bei chronischer Leberfunktionsstörung ist die Verwertung des Ammoniak gestört, das aus dem Stoffwechsel der Darmbakterien anfällt: Der normale Stoffwechselweg, die Synthese von Harnstoff, fällt zum großen Teil aus und auch die zweite Verwertungsmöglichkeit für NH_3 , die Amidierung von Glutaminsäure zum Glutamin, steht nicht mehr uneingeschränkt zur Verfügung. In dieser Situation gewinnt das Hirn als alternatives Detoxikationsorgan Bedeutung: Astrozyten sind in der Lage, Ammonium für die Glutaminsynthese zu verwerten. Bei Hyperammonämie kommt es jedoch zur Kumulation von Glutamin in

den Astrozyten. Die damit verbundene osmotische Belastung führt zu Wassereinstrom und Zellschwellung. Ein geringgradiges Hirnödem ist bereits bei minimaler hepatischer Enzephalopathie (MHE) nachgewiesen worden. Die Konsequenz sind neuropsychologische Funktionsstörungen, zunächst leicht und kaum bemerkt, etwa intermittierende Konzentrations-, Reaktions- und Gedächtniseinbußen, bei zunehmender Reduzierung der Leberfunktion jedoch bis hin zum Koma. Bereits bei MHE können jedoch komplexe Aufgaben wie das Autofahren gestört sein (Blei, 2001; Heidelbaugh und Sherbondy, 2006; Riggio et al., 2010; Shawcross et al., 2010).

1.1.2. Behandlungsoptionen

Die zentrale Bedeutung der bakteriellen NH_3 -Bildung für die Pathogenese der HE spiegelt sich auch in den therapeutischen Ansätzen wider. Im Vordergrund steht Lactulose mit ihrer Fähigkeit, die bakterielle NH_3 -Bildung zu hemmen, zusammen mit antibakteriellen Wirkstoffen. Unter diesen besetzt Neomycin aufgrund seiner minimalen Darmresorption eine herausgehobene Position. Die meisten anderen Optionen gelten als experimentell, auch wenn in diesem Feld selbst die klinisch etablierten Stoffe kaum durch Studien unterstützt werden, die heutigen Qualitätsmerkmalen genügen. Eine Übersicht über die Therapieoptionen findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Therapieoptionen bei hepatischer Enzephalopathie

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Kommentar
Lactulose	NH_3 -Bildung ↓	Standardtherapie, Nutzen jedoch nicht lege artis gesichert
Neomycin	bakterielle Belastung ↓ → NH_3 -Bildung ↓	trotz langjährigen Gebrauchs wenig belastbare, nicht eindeutige Daten; Routineeinsatz evtl. neu zu bewerten; Oto- und Nephrotoxizität möglich wegen potenzieller Resorption kleiner Anteile, daher nicht zur Langzeitherapie geeignet
Laxantien	Darmentleerung ↑ → bakterielle Belastung ↓ → NH_3 -Bildung ↓	bei akuten Episoden; vor Einführung von Lactulose gebräuchlicher
Lactitol	ähnlich wie Lactulose	im Geschmack angenehmer; nicht überall verfügbar
Vancomycin, Metronidazol	wie Neomycin	wegen Verträglichkeitsnachteilen nicht als Routine empfohlen
Zink	NH_3 -Bildung ↓?	selten genutzt; Daten nicht eindeutig
Rifaximin	bakterielle Belastung ↓ → NH_3 -Bildung ↓	hervorragende Verträglichkeit aufgrund praktisch fehlender Darmresorption
Natrium-Benzozat und Natrium-Phenylacetat	Steigerung des Gewebsmetabolismus von NH_3	Natrium-Benzozat: spärliche Datenbasis (eine positive klinische Studie); Studien mit Natrium-Benzozat und einem Prodrug von Natrium-Phenylacetat sind im Gange; Nachteil: Natriumbelastung
Probiotika	Substratzug ↓ für pathogene, Bereitstellung von Fermentierungsprodukten ↑ für nützliche Keime	Anzeichen für Wirksamkeit; weitere Studien erforderlich
Flumazenil	Antagonismus endogener Benzodiazepine?	Status nicht gesichert, Wirksamkeit zeitl. begrenzt u. inter-individuell schwankend
Acarbose	bakterielle Flora ↓ → Produktion ↓ Benzodiazepinartiger Stoffe, von Mercaptanen und NH_3	Wirksamkeit auf NH_3 in Studie demonstriert; kein Routine-Medikament wegen der Möglichkeit einer fulminanten Hepatitis (Kontraindikation bei Zirrhose)
verzweigt-kettige Aminosäuren	Normalisierung des Anteiles verzweigt-kettiger gegenüber den aromatischen Aminosäuren	keine überzeugenden Belege für Wirksamkeit
Ornithin-Aspartat	Bereitstellung von Substrat für den Harnstoffzyklus → NH_3 -Verstoffwechslung ↑	potenzieller Nutzen bei milder bis moderater HE; weitere Studien nötig
Bromocriptin	Störung der dopaminergen Transmission durch NH_3 ?	experimentell; eine kleine Studie ohne Wirknachweis
L-Carnitin	Fungiert in Mitochondrienmembranen als transmembranaler Carrier für kurzkettige Fettsäuren; neuroprotektive Effekte bei Hyperammonämie in Tierexperimenten	zwei widersprüchliche klinische Studien

in der Hauptsache nach Phongsamran et al. (2010); weitere Quellen: Al-Sibae und McGuire (2009), Heidelbaugh und Sherbondy (2006) und Schiano (2010)

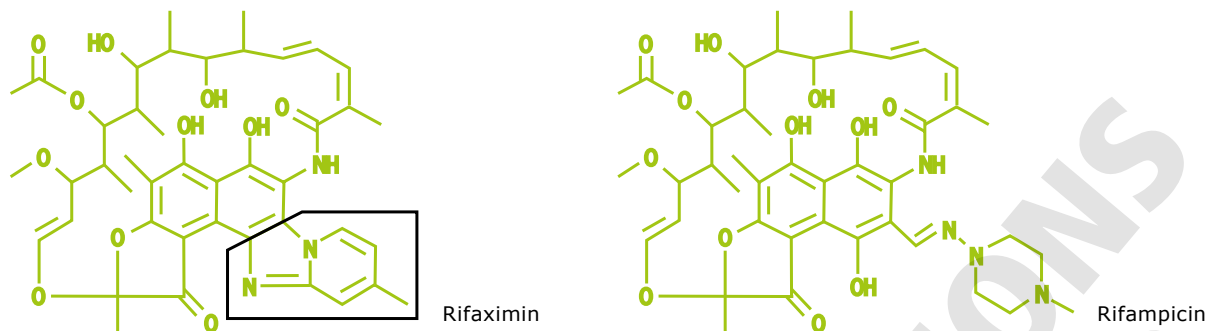


Abbildung 1. Chemische Struktur von Rifaximin (links) im Vergleich zu Rifampicin (rechts). Die schwarze Markierung hebt die Pyridoimidazolgruppe, die die gastrointestinale Resorption verhindert, hervor.

2. Lactulose

2.1. Pharmakodynamik

Lactulose ist ein Disaccharid aus Galaktose und Fructose. Da dieses Molekül durch humane Dünndarmenzyme nicht angreifbar ist, erreicht es das Kolon und wird dort durch bakterielle Enzyme gespalten. Bedeutsam sind dabei unter anderem Laktobazillen und Bifidobakterien (Olano und Corzo, 2009), die zugleich von diesem Substrat profitieren. In der Folge entstehen kurzkettige Fettsäuren, Milch- und Essigsäure, so dass Lactulose als Prodrug eines osmotischen Laxans anzusehen ist. Mit der Azidifizierung des Kolons wird ein für Darmbakterien mit Urease-Aktivität feindliches Milieu geschaffen; zugleich wird die bakterielle Besiedelung in Richtung von Laktobazillen und Bifidobakterien verschoben (McFarlane et al., 2006). Mit der Ansäuerung entsteht aus NH_3 das Ammonium-Ion, NH_4^+ . Dieses ist schlechter resorbierbar, wird somit vermehrt ausgeschieden und entzieht dem Körper NH_3 . Die fäkale Stickstoff-Ausscheidung wird auch durch den laxierenden Effekt verstärkt (de Preter et al., 2006; Al Sibae und McGuire, 2009; Phongsamran et al., 2010).

Die für Lactulose akzeptierten Wirkmechanismen waren allerdings nicht in jeder experimentellen Untersuchung nachweisbar. So konnten Beaven et al. (1987) bei gesunden Freiwilligen wie auch bei Patienten mit Leberzirrhose keine Änderung der NH_3 -Konzentration im Plasma feststellen. Die Ansäuerung des Stuhls kann sehr unterschiedlich ausfallen oder auch fehlen und eine vermehrte NH_3 bzw. NH_4^+ -Ausscheidung mit dem Stuhl wurde nicht in jeder Studie beobachtet (Elkington, 1970; Agostini et al., 1972; Bown et al., 1974). Dies schließt allerdings eine lokale Ansäuerung nicht aus, etwa im proximalen Kolon (Naeder et al., 1998; Bouhnik et al., 2004). Die Bedeutung der NH_4^+ -Bildung für eine gesteigerte Ammoniak-Elimination wird vermutlich überschätzt. In der Tat findet sich der unter Lactulose vermehrt ausgeschiedene Stickstoff vor allem in der bakteriellen Fraktion, nicht jedoch im Ammoniak-Anteil (Weber et al., 1997).

Da eine Wirkung auf den NH_3 -Belastung vielfach dokumentiert ist (Phongsamran et al., 2010; Riggio et al., 2010), scheinen Mechanismen wie eine Umstellung der bakteriellen Besiedelung (Patil et al., 1987) und eine Inhibition der bakteriellen Ammoniak-Produktion (Vince und Burrige, 1980) entscheidende Bedeutung zu besitzen. Nicht zu unterschätzen ist auch der kathartische Effekt, durch den Bakterien – darunter Ammoniakbildner – in großen Mengen aus dem Kolon entfernt werden, ebenso wie Ammoniak, das somit in vermindertem Umfang zur Resorption kommt (Bongaerts et al., 2005).

2.2. Verträglichkeit

Untrennbar mit dem bakteriellen Metabolismus von Lactulose verbunden sind Störwirkungen wie Übelkeit, krampfartige Darmbeschwerden, Meteorismus, Flatulenz und Diarrhoen (Bass, 2007; Schiano, 2010), die besondere Bedeutung für die Therapietreue des Patienten haben (Bass, 2010). Quantitativ wurde dies zum Beispiel an einer Analyse von archivierten Patientendaten deutlich. Untersucht wurden ambulante Patienten mit HE, die für \geq sechs Monate mit Lactulose versorgt worden waren und anschließend, nach Zulassung von Rifaximin in den USA, auf die neue Therapie umgestellt wurden. Auch hier war eine Einnahmezeit von \geq sechs Monaten Voraussetzung für die Auswertung. Lactulose war mit den typischen Begleiteffekten verbunden und der Anteil der Patienten, die mindestens 75 % der Studienmedikation einnahmen, betrug 92 % für die Rifaximin-Periode, jedoch nur 31 % für die Behandlungszeit mit Lactulose (Leevy and Phillips, 2007).

2.3. Wirksamkeit in klinischen Studien

Lactulose wurde vor etwa 50 Jahren in die Therapie der HE eingeführt und ihre Effekte wurden in einer Vielzahl von (zumeist allerdings eher kleinen) klinischen Studien beschrieben (Phongsamran et al., 2010). Diese etablierte Therapiestrategie wurde 2005 durch eine Metanalyse in Frage gestellt, die zwar bei

Einschluss aller 22 evaluierten Studien einen bescheidenen Vorteil von Lactulose gegenüber Placebo ergab, bei Einschränkung auf die zwei randomisierten Studien hoher Qualität jedoch keine signifikante Wirkung auf den HE-Grad und die Mortalität finden konnte. Die Autoren (Als-Nielsen et al., 2005) resümierten, dass die Evidenz für oder gegen eine Wirksamkeit von Lactulose bei HE unzureichend war; Antibiotika waren in dieser Analyse überlegen wirksam. Als eine Konsequenz dieser Datenlage wurde konstatiert, dass Lactulose keine geeignete Vergleichssubstanz in klinischen Studien sein kann: Die „gleich gute Wirksamkeit“ eines neuen Therapeutikums könnte in Wahrheit bedeuten, dass die beiden Studienmedikamente gleich unwirksam sind. Die Bedeutung Placebo-kontrollierter Studien wird auch in einem kürzlich erschienen Konsensus-Dokument hervorgehoben (Bajaj et al., 2011).

Seit 2005 wurden in weiteren Studien Teilaspekte einer Wirksamkeit von Lactulose untersucht. Günstige Effekte wurden bei der sekundären Prophylaxe einer akuten HE-Episode und bei Kognition und gesundheits-bezogener Lebensqualität berichtet (Riggio et al., 2010). Weiterhin aber fehlt es an Evidenz, die die vormals dominierende Stellung von Lactulose restituieren könnte.

2.4. Bewertung

Gemessen an den harten Kriterien einer Verbesserung des HE-Grads und einer Senkung der Mortalität ist die Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Lactulose bei HE derzeit unzureichend belegt. Therapieversuche lassen sich durch die Erwartung rechtfertigen, Teilaspekte wie die Kognition zu verbessern und in einer Sekundärprophylaxe weitere HE-Episoden zu verhindern. Ein gewichtiges Problem ist in mangelnder Compliance zu sehen. Dies ist bereits innerhalb klinischer Studien erkennbar und dürfte im Praxisalltag noch stärker zu Buche schlagen.

3. Rifaximin

Beim Rifaximin handelt es sich um ein Rifamycin, das sich vom bekanntesten Vertreter dieser Klasse, dem Rifampicin, durch eine Pyridoimidazolgruppe unterscheidet. Mit dieser Gruppe ist Rifaximin praktisch wasserunlöslich und daher auch kaum resorbierbar.

3.1. Pharmakodynamik

Rifaximin bindet irreversibel an die β -Untereinheit der prokaryotischen DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Auf diese Weise blockiert es die Bindung des Enzyms an die DNA und damit die Initiierung der Kettenbildung. Durch die Unterdrückung der RNA-Transkription wird letztlich die Proteinsynthese gehemmt. Da Rifaximin nicht mit der eukaryotischen Form der RNA Polymerase interagiert, bleiben Säugerzellen unbeeinflusst. Die Wirkung von Rifaximin ist bakterizid. Sein breites Spektrum umfasst mit einer Vielzahl grampositiver und gramnegativer Aerobier und Anaerobier auch praktisch alle darmrelevanten Keime, darunter die entscheidenden Ureasebildner (Petersen, 2009).

Der wohl entscheidende Vorteil von Rifaximin liegt, neben seinem breiten Wirkspektrum, in einer praktisch fehlenden systemischen Verfügbarkeit. Nach einer Einzeldosis von 400 mg wurde ein maximaler Plasmaspiegel von 1,2 ng/ml gemessen. Bei Einnahme nach einer Mahlzeit waren es 9,6 ng/ml (Salix, 2009). Da diese minimalen Mengen mit einer Halbwertszeit von knapp 6 Stunden eliminiert wurden, ist keine relevante Kumulation bei Mehrfachdosierung zu erwarten. Im Tierversuch wurden 80 – 90 % einer Dosis im Darm wiedergefunden, weniger als 0,2 % verteilen sich in Leber und Nieren, < 0,01 % in anderen Geweben (Brunton et al., 2006). 97 % einer oralen Einzeldosis von 400 mg wurden Dosis mit den Faeces in unveränderten Form ausgeschieden. Dies ist ein starker Hinweis darauf, dass Rifaximin während der Darmpassage keinem Metabolismus unterliegt. Nur 0,32 % einer Dosis wurden im Urin wiedergefunden (Salix, 2009).

3.2. Verträglichkeit

Aufgrund seiner vernachlässigbaren Resorption besitzt Rifaximin eine ausgezeichnete Verträglichkeit. In den Zulassungsstudien waren die häufigsten berichteten Ereignisse – intestinale Beschwerden wie Flatulenz, abdominelle Schmerzen und Nausea – eher durch die Grundkrankheit zu erklären und zeigten unter Placebo eine höhere Inzidenz als unter Verum (Petersen, 2009).

Tabelle 2. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, während der 6 Monate-Dauertherapiestudie bei hepatischer Enzephalopathie (Bass et al., 2010)

Unerwünschter Ereignis	Rifaximin-Gruppe (n = 140)	Placebo-Gruppe (n = 159)
Pneumonie	2,9 %	0,6 %
Bakterielle Peritonitis	1,4 %	2,5 %
Hematochezia	1,4 %	0,6 %
Gastritis	1,4 %	0
Clostridium-difficile-Infektion	1,4 %	0
Gastrointestinale Blutung	0,7 %	1,9 %
Bakteriämie	0,7 %	1,3 %
Sepsis	0	1,3 %

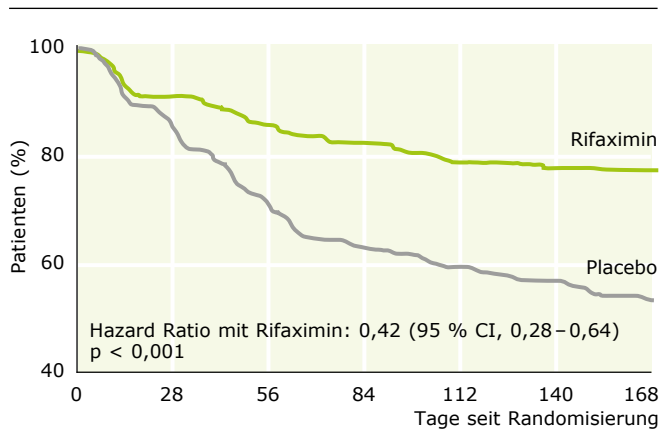


Abbildung 2. Dauer bis zur ersten Durchbruchsepisode (primärer Endpunkt) einer hepatischen Enzephalopathie mit Rifaximin bzw. Placebo (Bass et al., 2010)

3.3. Wirksamkeit in klinischen Studien

Die Bedeutung nicht-resorbierbarer Antibiotika für die Behandlung der HE ist seit langem erkannt. Die verfügbaren Stoffe haben jedoch ihre eigenen Probleme, so dass die Antibiose nicht die erste Wahl in der Langzeittherapie ist (vgl. Tabelle 1). Es ist auch bemerkenswert, dass der weithin als Option genannte Einsatz von Neomycin kaum durch angemessene klinische Studien belegt ist (Phongsamran et al., 2010).

Demgegenüber kann die Wirksamkeit von Rifaximin bei HE als belegt gelten. Zu den Studienergebnissen gehören eine Senkung der NH_3 -Plasmakonzentration, eine Besserung der neurologischen Symptomatik, eine Reduzierung des HE-Grads und eine Reduzierung des Hospitalisierungsrisikos. In Vergleichsstudien mit Lactulose und Neomycin war Rifaximin gleich oder besser wirksam und zeigte Vorteile in der Verträglichkeit (Lawrence und Klee, 2008; Phongsamran et al., 2010).

Besondere Bedeutung hat eine Prophylaxestudie (Bass et al., 2010), in der Patienten mit mindestens zwei Episoden einer manifesten HE in der Vorgeschichte Placebo oder Rifaximin über 6 Monate erhielten, dazu, in mehr als 90 % der Fälle, Lactulose. Insgesamt 13,6 % der Patienten in der Rifaximgruppe mussten mit einer HE-Diagnose hospitalisiert werden, signifikant weniger als in der Placebogruppe (22,6 %). In einer Erweiterung dieser Studie erhielten 152 der ursprünglich 299 rekrutierten Patienten zusammen mit einer neuen Kohorte von 114 Patienten eine Dauertherapie mit Rifaximin. Eine zusätzliche Lactulosegabe war erlaubt. Erste Ergebnisse scheinen eine protektive Wirkung zu bestätigen: eine Gruppe von 60 Patienten, die in der ersten Studienperiode in Remission geblieben war, zeigte während einer weiteren Beobachtung über 680 Tage eine signifikante Reduzierung des Rückfallrisikos (Pordaa et al., 2009, zitiert nach Phongsamran et al., 2010). In den USA wurde Rifaximin kürzlich für die Sekundärprophylaxe einer manifesten HE zugelassen (Phongsamran et al., 2010).

Die Beeinträchtigung der Fähigkeit, komplexe Aufgaben zu bewältigen, durch minimale HE hat in letzter Zeit verstärkte Aufmerksamkeit gefunden. Von besonderer praktischer Bedeutung sind Störungen beim Führen von Kraftfahrzeugen. Im Placebovergleich untersuchten Bajaj et al. (2011) die Wirkung von Rifaximin auf die Leistung im Fahrsimulator (Fahren und Orientierung) vor und nach einer Behandlungsperiode von acht Wochen. 21 Patienten mit aktueller Fahrpraxis wurden pro Gruppe in die Studie aufgenommen. Unter Rifaximin wurden die Quoten der gesamten Fahrfehler, der Geschwindigkeitsüberschreitungen und der illegalen Abbiegevorgänge signifikant vermindert, während sich mit Placebo keinerlei Verbesserungen einstellten.

3.4. Bewertung

Eine Langzeitbehandlung der HE mit Rifaximin ist offenbar möglich und aufgrund der guten Verträglichkeit auch sinnvoll. Bemerkenswert sind die gute Wirksamkeit auch bei länger fortgesetzter Behandlung und die Verbesserungen bei minimaler HE. Es scheint, dass eine mögliche Resistenzentwicklung, die bei kürzerer Anwendung keine Therapierelevanz besitzt (Petersen 2009), auch bei einer Anwendung über längere Zeiträume den Therapieerfolg nicht gefährdet. Kombinationen mit anderen relevanten Pharmaka sind möglich und gerechtfertigt, solange die Verträglichkeit und damit auch die Compliance nicht durch den Kombinationspartner beeinträchtigt wird.

4. Polyethylenglykol

Polyethylenglykole (Macrogole) sind osmotische Laxantien. Erhältlich sind zahlreiche PEG-basierte Lösungen wie PEG 4000 und PEG 3350. Die Ziffer gibt dabei das mittlere Molekulargewicht an. Diese Stoffe werden in Elektrolytlösungen angewendet, die so zusammengestellt sind, dass sie sie den Darm ohne wesentliche Resorption oder Sekretion von Flüssigkeit oder Elektrolyten passieren. Sie werden unter anderem zur Darmreinigung vor diagnostischen Prozeduren oder als Laxantien in der Palliativmedizin eingesetzt (Klemens und Klaschik, 2008), wo sie wegen besserer Verträglichkeit den Vorzug gegenüber Lactulose erhalten (Klaschik et al., 2003).

4.1. Pharmakodynamik

Polyethylenglykole passieren den Darm unverändert und beeinflussen dort weder die Azidität noch den bakteriellen Stoffwechsel (Klaschik et al., 2003). Eine Verminderung der mit dem Stuhl ausgeschiedenen bakteriellen Masse (Bounnik et al., 2004) könnte eine Folge der häufigen Darmentleerungen sein. Einen wichtigen Beitrag zur Wirksamkeit kann man dem unter PEG beschleunigten intestinalen Transit zusprechen (Fritz et al., 2005). In einem Patent zur kombinierten Behandlung mit PEG und Lactulose wird ausgeführt, dass diese Beschleunigung auch die Zeit verkürzt, die für die Bildung von Ammoniak aus der Nahrung, insbesondere dem Proteinanteil, zur Verfügung

steht (Halo, 2007). Weiterer Aufschluss über die Wirksamkeit von PEG bei HE kann von einer laufenden klinischen Studie erwartet werden, in der PEG mit Lactulose verglichen wird (NIH, 2011).

4.2. Verträglichkeit

Bei den klinisch eingesetzten Formulierungen zur Darmreinigung wird PEG 3350 in einer Dosierung von 100 g verabreicht. Mit der verwendeten Formulierung sind weder Dehydratation noch Elektrolytverschiebungen zu erwarten. Da PEG nicht bakteriell verstoffwechselt wird, kommt es zu keiner Fermentation und damit auch zu keiner Gasentwicklung (Clemens und Klaschick, 2008). Allerdings wurden Störwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Meteorismus und abdominale Schmerzen berichtet (Belsey et al., 2007; MHRA, 2006).

Beim Gebrauch als Laxans gilt die Verträglichkeit von PEG als besser als die von Lactulose. Dies ist vielleicht der wesentliche Grund für den bevorzugten Einsatz von PEG bei Obstipation in der Palliativmedizin, zum Beispiel bei fortgesetzter Gabe von Opioiden (Clemens und Klaschick, 2008). Auch wenn im Prinzip ähnliche Nebenwirkungen wie bei Darmvorbereitung genannt werden (MacLeod et al., 2008), scheint es Unterschiede in der Häufigkeit zu geben: In einer prospektiven Studie erhielten Patienten mit chronischer Obstipation im Mittel 17,5 g PEG, täglich über 24 Wochen. Epigastrische Beschwerden wurden mit PEG (13/33, 39 %) nicht häufiger als unter Placebo (17/37, 46 %) berichtet. In der PEG-Gruppe klagten 22/33 Patienten über Übelkeit (67 %), mit Placebo waren es 17/37 (46 %). Zu Erbrechen kam es in jeweils einem Fall (Corazziari et al., 2000).

4.3. Wirksamkeit in klinischen Studien

Vor Einführung von Lactulose waren Laxantien wie Polyethylenglykol bei HE gebräuchliche Therapieoptionen, insbesondere bei akuten Manifestationen (Anonymus, 2010). Erwähnt wird auch die Möglichkeit der Differentialdiagnose von Konfusionszuständen: Störungen im Rahmen einer HE reagieren positiv auf Lactulose oder PEG (Wolf, 2010). In akuten HE-Fällen wird PEG auch heute noch gelegentlich zur raschen Elimination stickstoffhaltiger Toxine genutzt (Roblin et al., 1994; Kiba et al., 2003; Park et al., 2005). Allerdings liegen zur Wirksamkeit von PEG bei HE praktisch keine modernen Studien vor.

In den letzten Jahren, vielleicht auch wegen der Fragezeichen, die mit der Anwendung von Lactulose verbunden sind, fanden die früher genutzten Therapiemöglichkeiten mit PEG wieder stärkere Beachtung. Ein Beispiel wäre ein von anonymem Seite referierter Kongressbeitrag (Anonymus, 2010): Berichtet wird von einer von A. Gaddis vorgestellten Studie, in der die Kombination Rifaximin/Lactulose, eingesetzt in der HE-Dauerbehandlung, durch Rifaximin/PEG 3350 ersetzt wurde. Alle Patienten hatten über typische Lactulose-Nebenwirkungen

geklagt und den Wunsch nach einer anderen Behandlungsart geäußert. Unter einer Behandlung 3 x 400 mg Rifaximin und 17 g PEG, täglich über 16 – 50 Wochen, verschwanden die Lactulose-typischen Symptome. Ein anhaltender Therapieerfolg kann daraus abgeleitet werden, dass es zu keiner HE-basierenden Hospitalisierung kam.

Die Erwartung eines effizienten Einsatzes von PEG bei HE wird auch aus einem Patent deutlich, bei dem die kombinierte Gabe von PEG und Lactulose beansprucht wird. Lactulose wird danach in reduzierter Dosis verabreicht, mit entsprechenden Vorteilen für Verträglichkeit und Compliance (Halo, 2007).

4.4. Bewertung

Die mögliche Wirkung von PEG bei HE kann analog zu Lactulose eingeschätzt werden. Mit entsprechender Dosisgestaltung könnte auch PEG als ein gut verträgliches und wirksames Therapieprinzip bei der Erhaltung einer HE-Remission entwickelt werden.

Zu bedenken ist allerdings, dass, neben einer möglichen Bakterienausschwemmung, die zu erwartende Reduzierung der NH_3 -Belastung im wesentlichen von einer Verkürzung der Kontaktzeit erwartet werden kann, die für eine Fermentierung entsprechender Nahrungsbestandteile durch die Darmflora zur Verfügung steht. Im Einzelfall könnten die nötigen Dosen Verträglichkeitsprobleme aufwerfen. Vermindert werden könnte dieses Risiko durch eine Kombinationstherapie, die auch mit niedrigeren Dosierungen von PEG auskommen könnte (s. nächster Abschnitt).

5. Kombination von PEG und Rifaximin als therapeutische Option bei HE

Rifaximin wirkt über die Elimination der bakteriellen NH_3 -Bildung. Eine Sterilität des Darms ist dabei weder zu erwarten noch anzustreben, zumal bei einer unbefristeten Behandlung. Dies bedeutet, dass eine gewisse Basisproduktion von Ammoniak durch die verbleibenden Populationen bestehen bleibt, so wie auch Lactulose die NH_3 -Generierung reduziert, aber nicht vollständig unterdrückt. Eine sinnvolle Ergänzung könnte mit PEG gelingen, das in der Lage ist, die intestinale NH_3 -Produktion über einen anderen Mechanismus zu reduzieren, vermutlich vor allem durch eine Beschleunigung der Darmpassage. Es erscheint möglich, die PEG-Dosierung in einer solchen Kombination gegenüber einer Monotherapie zu reduzieren, vor allem im Sinne einer besseren Verträglichkeit. Eine Behandlung mit geringeren Rifaximindosen kommt hingegen kaum in Frage, da die antibiotische Wirksamkeit an das Erreichen bestimmter Mindestkonzentrationen im Darmlumen gebunden ist.

Angesichts des weitgehenden Fehlens zeitgemäßer klinischer Studien zu PEG bei HE wäre sowohl die Wirksamkeit von PEG in der Monotherapie als auch in der Kombinationsbehandlung mit Rifaximin in geeigneten Studien nachzuweisen.

Literatur

- Agostini L, Down PF, Murison J, Wrong OM. Faecal ammonia and pH during lactulose administration in man: comparison with other cathartics. *Gut* 13:859–866(1972)
- Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther Clin Risk Manag* 5:617–626(2009)
- Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomised trials. *Brit Med J* 328:1046, doi:10.1136/bmj.38048.506134.EE (published 30 March 2004)
- Anonymus. Managing lactulose intolerant hepatic encephalopathy with unabsorbable agents (2010). (Bericht über einen Kongressbeitrag von A Gaddis, Cincinnati) erhältlich unter <http://ciplamed.com/news/managing-lactulose-intolerant-hepatic-encephalopathy-unabsorbable-agents?spec=0&tab=0> (aufgesucht am 30.5.2011)
- Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 140:478–487(2011)
- Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 25 (Suppl 1): 23–31(2007)
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362:1071–1081(2010)
- Beaven J, Bjørneklett A, Jenssen E, Blomhoff JP, Skrede S. Pulmonary hydrogen and methane and plasma ammonia after the administration of lactulose or sorbitol. *Scand J Gastroenterol* 18: 343–347(1983)
- Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 25:373–384(2007)
- Blei AT, Córdoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96:1968–1976(2001)
- Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 64:64–68(2005)
- Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, Michel C, Riottot M, Andrieux C, Guillemot F, Dyard F, Flourié B. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 19:889–899(2004)
- Bown RL, Gibson JA, Sladen GE, Hicks B, Dawson AM. Effects of lactulose and other laxatives on ileal and colonic pH as measured by a radiotelemetry device. *Gut* 15:999–1004(1974)
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds) Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed, McGraw-Hill, New York etc. (2006)
- Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2:22–27(2008)
- Corazzini E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti G, Roselli P, Mastroianni G, Lucà MG, Galeazzi R, Peruzzi E. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 46:522–526(2000)
- De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, Rutgeerts P, Verbeke K. Effect of lactulose and *Saccharomyces boulardii* administration on the colonic urea-nitrogen metabolism and the bifidobacteria concentration in healthy human subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 23:963–974(2006)
- Elkington SG. Lactulose. *Gut* 11:1043–1048(1970)
- Fritz E, Hammer HF, Lipp RW, Högenauer C, Stauber R, Hammer J. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit. *Aliment Pharmacol Ther* 21:259–268(2005)
- Halo GM. Composition and method for treatment of hepatic encephalopathy (2007) erhältlich unter <http://www.patentgenius.com/patent/7256202.html> (aufgesucht am 30.5.2011)
- Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician* 74:767–776(2006)
- Kiba T, Numata K, Saito S. Neostigmine and polyethylene glycol electrolyte solution for the therapy of acute hepatic encephalopathy with liver cirrhosis and ascites. *Hepatogastroenterology* 50:823–826(2003)
- Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C. Constipation – modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 11:679–685(2003)
- Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 28:1019–1032(2008)
- Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 52:737–741(2007)
- MacLeod RD, Vella-Brincat J, Macleod AD. Adult palliative care formulary. Community Health Services, Tasmania (2008) erhältlich unter http://www.dhhs.tas.gov.au/_data/assets/pdf_file/0020/37532/Adult_Palliative_Care_Formulary_1st_Edition_December_2008_2_cover.pdf (aufgesucht am 30.5.2011)
- MHRA. Public Assessment Report. Moviprep (2006) erhältlich unter <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websitesresources/con2033924.pdf> (aufgesucht am 30.5.2011)
- Naaeder SB, Evans DF, Archampong EQ. Effect of acute dietary fibre supplementation on colonic pH in healthy volunteers. *West Afr J Med* 17:153–156(1998)
- NIH. Efficacy study of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (GoLYTELY®) versus lactulose in patients with hepatic encephalopathy (2011) erhältlich unter <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01283152> (aufgesucht am 30.5.2011)
- Olano A, Corzo N. Lactulose as a food ingredient. *J Sci Food Agric* 89:1987–1990(2009)
- Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Neostigmine for the treatment of acute hepatic encephalopathy with acute intestinal pseudo-obstruction in a cirrhotic patient. *J Korean Med Sci* 20:150–152(2005)
- Patil DH, Westaby D, Mahida YR, Palmer KR, Rees R, Clark ML, Dawson AM, Silk DB. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gut* 28:255–259(1987)
- Petersen KU. Klinische Pharmakologie eines neuen Antibiotikums. In (Layer P, ed): Neues Antibiotikum zur lokalen Antibiose im Gastrointestinaltrakt. Thieme-Verlag, Stuttgart – New York (2009)
- Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 70:1131–1148(2010)

- Riggio O, Ridola L, Pasquale C. Hepatic encephalopathy therapy: An overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 1:54–63(2010)
- Roblin X, Blais J, Legrand C, André F, Pothin A. [Use of polyethylene glycol 4000 in hepatic encephalopathy related to digestive hemorrhages]. [Article in French] *Gastroenterol Clin Biol* 18:1146(1994)
- Salix Pharmaceuticals. XIFAXAN – rifaximin tablet. Highlights of prescribing information. (2009) erhältlich unter <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=11185> (aufgesucht am 30.5.2011)
- Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: Pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 51(suppl 1): 36–66(2005)
- Schiano TD. Treatment options for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 30:16S–21S(2010)
- Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 51:1062–1069(2010)
- Vince AJ, Burridge SM. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose. *J Med Microbiol* 13:177–191(1980)
- Weber FL Jr. Effects of lactulose on nitrogen metabolism. *Scand J Gastroenterol Suppl* 222:83–87(1997)
- Wolf CD. Hepatic encephalopathy (2010) erhältlich unter <http://emedicine.medscape.com/article/186101-overview#aw2aab6b7> (aufgesucht am 30.5.2011)



COPYRIGHT
REPRINT PUBLICATIONS
NO COMMERCIAL USE ALLOWED